

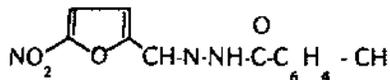
# NIFUROXAZIDA<sup>1</sup> EN EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA BACTERIANA EN NIÑOS – 50 CASOS

Orlando Sesín M. \*

Luis Ricardo Segreda Sagot \*\*

## INTRODUCCION

Nifuroxazida es un derivado nitrofurano: Nitro-5-furfurilideno, 2'hidroxi-4 benzidrazida, con la siguiente fórmula:



No se absorbe en el tracto gastrointestinal y la dosis letal media por vía bucal (LD 50) en ratones es mayor de 6000 mg/kg<sup>1-9</sup>.

Ha sido reportada como efectiva contra microorganismos patógenos, tanto Gram positivos (Estafilococo, Estreptococo) como Gram negativos (E. Coli, Salmonella, Shigella, Klebsiella y Proteus)<sup>1-9-10</sup>.

La droga fue introducida en la terapéutica en los años 60 y desde entonces ha sido ampliamente usada en el tratamiento de la diarrea aguda bacteriana tanto en niños como en adultos.

El presente trabajo reporta los resultados obtenidos en 50 pacientes con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años, portadores de Enfermedad Diarreica Aguda de origen bacteriano comprobado por coprocultivo, tratados con Nifuroxazida durante 7 días.

## MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron inicialmente 76 pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años, portadores de Enfermedad Diarreica Aguda (Cuadros 1-2), cuyo frotis de heces mostró leucocitos, eritrocitos o Campilobacter. La procedencia de los pacientes se muestra en el Cuadro No. 3.

CUADRO No. 1

EDAD	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
0-1	26	52%
1-2	11	22%
2-6	11	22%
6-12	2	4%
1-12	50	100%

1 ESKAPAR Laboratorios de Smith Kline & French.

\* Jefe de Servicio de Medicina, Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera, C.C.S.S., San José, Costa Rica.

\*\* Residente de Primer Año de Pediatría, Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera C.C.S.S., San José, Costa Rica.

CUADRO No. 2

### SEXO

	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Masculino	29	58%
Femenino	21	42%
	50	100%

CUADRO No. 3

### PROCEDENCIA

PROVINCIA	NUMERO DE CASOS	PORCENTAJE
San José	43	86%
Heredia	3	6%
Cartago	2	4%
Alajuela	1	2%
Puntarenas	1	2%
	50	100%

Se descartaron 19 pacientes cuyo primer coprocultivo fue negativo y luego 7 pacientes con coprocultivo positivo pero que no concurren a los controles, quedando entonces 50 pacientes, con coprocultivo positivo que cumplieron con el protocolo de estudio.

Todos los pacientes fueron debidamente instruidos acerca del propósito del estudio en forma completa y entendible. El protocolo cumplió con el acuerdo de Helsinki, advirtiéndole a los pacientes que podrían retirarse del estudio en cualquier momento. Asimismo, se les instruyó sobre la observación de reacciones adversas o efectos secundarios no deseables y se les suministró un número de teléfono para localizar al investigador o al patrocinador de este estudio en caso de necesidad.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con diarrea de origen desconocido, pacientes con diarrea viral, padecimientos agudos con o sin fiebre, pacientes con diarrea aguda por bacterias no sensibles al medicamento, pacientes mayores de 12 años, o que estuvieran recibiendo antibióticos o cualquier otro medicamento que pudiera influir en el curso del padecimiento.

## MATERIAL Y METODOS

La eficacia del tratamiento se determinó en base a disminución del número de deposiciones diarias, aumento en la consistencia de las heces, disminución en la presencia de moco y/o sangre y descenso de la fiebre cuando estuvieron presentes.

Se realizaron 4 coprocultivos a cada paciente: ingreso, 3<sup>o</sup>, 7<sup>o</sup> y 14 días.

Las muestras que contenían leucocitos en las heces se inocularon para su aislamiento, bacteriano en Agar Butzler para *Campilobacter* y en Agar Levino, Mc. Con Key y Agar SS para otras bacterias. Se utilizaron antisueros para identificación serológica de *E. Coli* enteropatógena, *Shigella* y *Salmonella*. El medicamento se administró por 7 días consecutivos a dosis de 200 mg para niños hasta 6 meses de edad; 300 mg entre 6 meses y 6 años y 400 mg entre 6 y 12 años, excepto en los pacientes con *Campilobacter*, en quienes se duplicó la dosis.

A 6 pacientes<sup>2-1-4-3</sup> se les efectuó hemograma por presentar fiebre, deshidratación y mal estado general.

## RESULTADOS

CUADRO No. 4

### EVOLUCION DE LA FLORA BACTERIANA

	No.	%	%				
<i>E. Coli</i>	21	42.0	0	0	0	0	0
<i>Shigella</i>	14	28.0	0	0	0	0	0
<i>Campilobacter</i>	8	16.0	7	14.0	0	0	0
<i>Klebsiella</i>	7	14.0	7	14.0	6	12.0	0
Coprocultivo	50	100.0	14	28.0	6	12.0	0
Coprocultivo	0	0.0	36	72.0	44	88.0	50

De 21 pacientes con *E. Coli* enteropatógena de diversos serotipos, la totalidad (100%) negativizó el segundo coprocultivo efectuado a los 3 días post-tratamiento. La mejoría clínica se inició desde el tercer día en todos los casos, y sólo 4 pacientes tenían aún deposiciones anormales, aunque mucho menos frecuentes al 7<sup>o</sup> día.

De 14 pacientes con *Shigella* (*flexnerii* 8, *sonnei* 6) todos (100%) habían negativizado el segundo coprocultivo al tercer día post-tratamiento; la mejoría clínica se inició desde el 3er día y sólo 2 pacientes tenían aún deposiciones anormales aunque mucho menos frecuentes al 7<sup>o</sup> día.

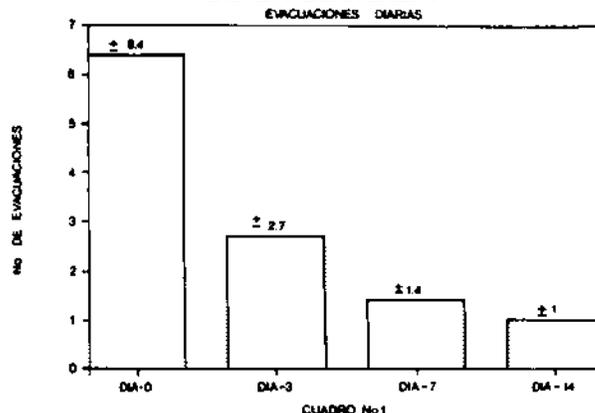
De 8 pacientes con *Campilobacter fetus jejuni* sólo 1 tenía negativo el segundo coprocultivo al tercer día post-tratamiento; el resto, 7 pacientes lo negativizó

hasta el 7<sup>o</sup> día, pero la mejoría clínica se inició desde el tercer día; sólo 1 tenía aún deposiciones anormales para el 7<sup>o</sup> día y el resto eran pastosas o normales para entonces.

De 7 pacientes con *Klebsiella* sp. sólo 1 negativizó el tercer coprocultivo al 7<sup>o</sup> día; el resto continuó positivo para entonces y fue necesario utilizar otra medicación (amikacina) para negativizarlo. En cuanto a mejoría clínica, 4 pacientes tenían aún deposiciones líquidas al 7<sup>o</sup> día post-tratamiento.

La tolerancia fue excelente. Ningún caso presentó rash cutáneo y los que presentaron anorexia, vómitos y dolor abdominal antes del tratamiento, mejoraron con el avance del mismo.

### EVOLUCION DE LA DIARREA



## COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Nuestra investigación demostró que Nifuroxazida administrada a dosis diarias de 200 a 400 mg es efectiva para combatir la enfermedad diarreica aguda de origen bacteriano, pues mejoró el cuadro clínico en 43 pacientes (86%) y negativizó el coprocultivo en 36 pacientes (72%) para el tercer día. La efectividad fue del 100% en *E. coli* enteropatógena de diversos serotipos y en *Shigella*, ya que mejoró el cuadro clínico y negativizó el coprocultivo para el tercer día en todos los casos. No mostró igual efectividad frente a *Campilobacter fetus jejuni*, donde a pesar de recibir doble dosificación, se requirió tratamiento por 7 días para negativizar los coprocultivos en 7 de 8 pacientes, aunque la mejoría clínica se evidenció desde el tercer día. Si bien *Klebsiella* sp. no produce enfermedad diarreica en condiciones habituales, reporte de varios autores la han implicado en condiciones especiales:<sup>5,8-6-7</sup> su presencia en intestino delgado alto, desnutrición severa, inmunosupresión y uso de antibióticos (Clindamicina, cefoxitina), por lo que se incluyeron 7 pacientes cuyo coprocultivo fue positivo exclusivamente por esta bacteria, a pesar de no poder determinar con seguridad si la diarrea en estos casos fue producida por la bacteria en cuestión o por otro agente no identificado. De todas maneras, en nuestro estudio, Nifuroxazida no fue efectiva contra *Klebsiella* sp. pues en 6 de 7

pacientes fue necesario administrar otra medicación (amikacina) para controlar la enfermedad y negativizar los coprocultivos.

## RESUMEN

Se reportan los resultados clínicos, terapéuticos y bacteriológicos en 50 niños de un mes a 12 años de edad, tratados con Nifuroxazida para su diarrea aguda de origen bacteriano comprobado. La curación bacteriológica fue el 100% para 21 pacientes portadores de *E. Coli* entero patógena, en un lapso de 3 días después de iniciado el tratamiento. La mejoría clínica se inició al tercer día en todos los casos y sólo 4 pacientes tuvieron deposiciones anormales, aunque menos frecuentes al sétimo día. De 14 pacientes, portadores de *Shigella*, el 100% negativizó su cultivo al tercer día. La mejoría clínica se inició al tercer día y sólo dos pacientes mantuvieron deposiciones anormales, aunque menos frecuentes al sétimo día.

En 8 pacientes en quienes se cultivó el *Campilobacter fetus jejuni*, sólo en uno se obtuvo buen resultado al tercer día. El resto requirió de 7 días de tratamiento para lograr la cura bacteriológica. En estos pacientes se utilizó el doble de la dosis recomendada para la edad. Hubo mejoría clínica desde el tercer día y sólo uno mantuvo sintomatología diarreica al sétimo día.

De los 7 pacientes con *Klebsiella*, sólo uno negativizó su coprocultivo en el sétimo día, en el resto fue necesario utilizar antibióticos para negativizarlo. Se discute si la *Klebsiella* es entero patógena y causante de la diarrea. La tolerancia a la droga fue excelente, no se presentaron casos de lesiones cutáneas y por el contrario, sintomatología previa como anorexia, vómitos y dolor abdominal mejoraron con el avance del tratamiento. Se concluye que la Nifuroxazida es un producto eficaz, seguro y muy bien tolerado para el tratamiento de la enfermedad diarreica aguda de origen bacteriano.

## SUMMARY

This clinical trial reports the therapeutic results obtained in 50 children, one month to 12 years of age, with acute bacterial diarrhea.

At the end of three days of treatment, positive results were obtained in 100% of patients with entero pathogenic *E. Coli*. Good clinical results were also obtained in the third day in all the cases and only 4 patients had abnormal but fewer stools by the seventh day. In 14 patients with *Shigella*, cultures were negative in 100% by the third day. Clinical improvement was also obtained in that time, and only two patients had abnormal but fewer and better formed stools by the seventh day. Only one patient with *Campilobacter fetus jejuni* positive culture, obtained good results with treatment. The remaining 7 patients required seven days to negativize the stool cultures. In all of

these eight patients, Nifuroxazide was used in a double dose as recommended for the actual age of the patient.

Good clinical results were obtained in the third day, and only one of them had diarrhea by the seventh day.

In patients with *Klebsiella* positive culture, only one of seven, clear his culture in the seventh day. For the remaining patients, it was necessary to administer another antibiotic in order to obtain good bacteriological and clinical results.

It is doubtful if *Klebsiella* is the ethiological factor in acute diarrhea, some recent researchs only admit that *Klebsiella* is an intestinal pathogenic when it is found at the upper GI tract or in immuno suppressed patients.

As conclusion: Nifuroxazide is a very effective drug for a treatment of acute bacteria diarrhea in children, even in new borns.

There were no side effects reported, moreover, symptomatology present previous to treatment improve with Nifuroxazide in a few days.

## BIBLIOGRAFIA

1. Camatte R. Sarles H.: *Etude Therapeutique de l'antiseptique intestinal le NIFUROXAZIDE dans les diarrhées aigues, les diarrhées chroniques et les colopathies chroniques. Med et Malad. Infect. 5-3-191-194; 1975.*
2. Canon M., Jullien A., Julia Th. y Garczynska: *Annales Pharmaceutiques Française 2, 4 p, 287-297; 1963.*
3. Castel Y et al: *Treatment des Diarrhées aigües du nourrisson et de l' enfant par le Nifuroxazide, antiseptique intestinal. Quest Medical No. 23, Diciembre 1976.*
4. Chevrel B: *Traitement des Gastro-entérites aigües du nourrisson par le Nifuroxazide. Actualités Thérapeutiques 11-377-379; 1982.*
5. Finegold, S.M.: *Intestinal microbial changes and disease as a result of antimicrobial use. Pediatric Infections Disease Vol 5:588-590; 1986. Williams & Wilkins Co.*
6. Gracey M: *The Intestinal Microflora in Malnutrition and Protracted Diarrhea in Infancy. Chronic Diarrhea in Children. Ed. by Emanuel Lebenthal, Nestlé, Vevey/Raven Press, New York, 1984.*
7. Guerrant R.L.: *Pathophysiology of the Enterotoxic and Viral Diarrheas In: Chen, L.C. and Serimshaw, N.S., Eds. Diarrhea and Malnutrition. Interactions, Mechanisms and Interventions. New York, Phenum Press, 23-43; 1983.*