

TRATAMIENTO DE LAS DIARREAS BACTERIANAS CON UN ANTISEPTICO ORAL (NIFUROXAZIDA)

Jorge Tulio Rodríguez S.*

INTRODUCCION

La decisión terapéutica a tomarse para el tratamiento de cada tipo de diarrea no siempre es muy difícil al considerar el cuadro clínico asociado al resultado de un cultivo positivo para bacterias enteropatógenas o para virus. Sin embargo, el resultado de dichos cultivos generalmente se obtiene en forma tardía, cuando el curso clínico del paciente se puede haber deteriorado. Es por esta razón que, el clínico se ve muchas veces forzado a decidir sobre el uso de un agente antibacteriano basado únicamente en parámetros clínicos y de laboratorio de rutina. Una de las situaciones difíciles para decidir sobre el tratamiento a seguir, es la del paciente con un cuadro diarreico que se considera causado por un agente bacteriano invasor de la mucosa intestinal en el cual el paciente no luce tóxico. El uso indiscriminado de antibióticos con todos sus efectos indeseables ha sido ya bien establecido en el pasado. (12-3-1-6). Algunos agentes bactericidas o bacteriostáticos "no absorbibles" han sido populares para el tratamiento de cuadros diarreicos similares al descrito. Estos sin embargo, han provocado resistencias bacterianas en su mayoría, dejándoles un rango muy estrecho de acción. (2-5). La Nifuroxazida, es un derivado nitrofurano con la siguiente estructura: Nitro-5-furfurildine-2-Hidroxi-4-Benzidrazida. No se absorbe en el tracto gastro-intestinal y la LD50 en ratas es mayor de 6gm/kg de peso. Es activa contra algunas bacterias Gram positivas (*Estafilococo* y *Streptococo*) y contra un aceptable grupo de patógenos entéricos (*E. Coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *proteus* y algunas *shigellas*). El interés de este trabajo fue evaluar la eficacia de dicha droga en el tratamiento de diarreas leves a moderadas causadas por bacterias invasoras. Se estudió un grupo de 50 pacientes pediátricos tratados con Nifuroxazida.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 niños de ambos sexos (18 femeninos y 32 masculinos) provenientes de una clínica particu-

lar. Todo el grupo pertenece a un estrato socio-económico medio a alto. El promedio de edad de la población estudiada fue de 31 meses (rango 4 a 199 meses).

Se tomó el siguiente criterio de inclusión:

- a) Diarrea de evolución no mayor de 7 días.
- b) Heces diarreicas con presencia de moco, sangre "oculta" o visible y glóbulos blancos polimorfonucleares de 5 a 10 por campo de 400 aumentos.
- c) Recuento de glóbulos blancos no mayor de 15,000 mm³.
- d) Ningún tratamiento previo con antibacterianos o anti-diarreicos por lo menos un mes antes de iniciar el estudio.
- e) Ausencia de signos de "toxicidad" sistémica, al examen clínico.
- f) Ausencia de vómitos y de infección respiratoria superior.
- g) Ausencia de antecedentes de alergia a los nitrofuranos.
- h) Consentimiento de los padres a participar en el estudio y reporte telefónico diario de su evolución.

A todos los pacientes se les practicaron coprocultivo los días 0,3,7 y 14 y se evaluaron clínicamente los mismos días.

Criterios de Exclusión

- a) Fiebre de 39°C. 48 hrs, después de iniciado el tratamiento.
- b) Empeoramiento de la diarrea 48 hrs. después de iniciado el tratamiento (aumento en el número de deposiciones, dolores abdominales fuertes o signos de deshidratación).
- c) Signos de alergia al medicamento.
- d) Deseo de no continuar en el estudio.
- e) Intolerancia o no aceptación del medicamento.

Se procedió a tomar una historia clínica y examen físico detallados a todos los niños que llenaran los requisitos de inclusión al estudio. Se les efectuaron exámenes de laboratorio, (Conteo de glóbulos blancos en sangre, hemoglobina, hematocrito, examen de heces y copro-cultivo). El criterio de laboratorio para decidir si la infección no era severa consistió en un recuento periférico de glóbulos blancos menor de 15,000 por milímetro cúbico de sangre y no mayor de 10 glóbulos polimorfonucleares en las heces. Los copro-cultivos se efectuaron

* *Pediatra, Gastro-enterólogo*
6a. Av. 7-55 Zona 10 Guatemala, Ciudad

en los medios convencionales para patógenos entéricos y la sensibilidad a Nifuroxazida se efectuó por el Método de Bauer y Kirby (2).

DOSIS

La dosis se administró siguiendo las recomendaciones del laboratorio productor de esta droga; así:

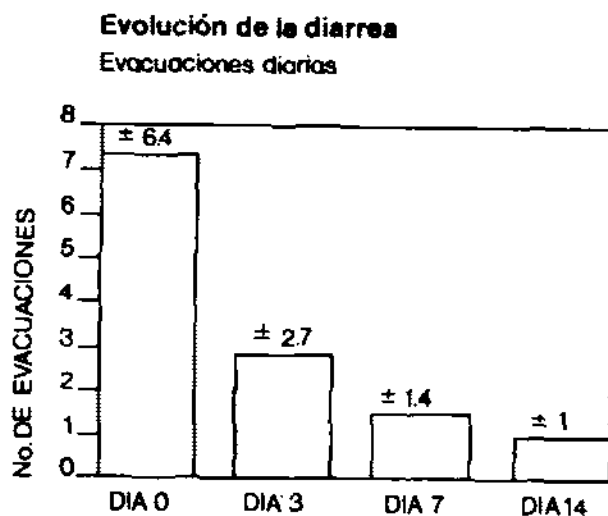
0 a 6 meses: 5 ml 2 veces al día por 7 días.

7 meses a 6 años: 5 ml 3 veces al día por 7 días.

7 a 12 años: 5 ml 4 veces al día por 7 días.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de 58 niños.



El promedio de evacuaciones diarreicas iniciales del grupo fue de 6.4/día (Cuadro #1), con un rango de 3 a 15. Estas disminuyeron a 2.7/día (rango de 1 a 7) al día 3 de tratamiento. Al séptimo día de tratamiento, el promedio de evacuaciones fue de 1.4/día (rango de 1 a 3). El día 14 fue similar al 7 (promedio 1.0 con rango de 0 a 2). La consistencia de las heces al inicio del estudio eran líquidas en el 98% y pastosas en el 2%. en el día 3, el 28% persistían líquidas el 72% pastosas y 2% sólidas. El día 7, 48% pastosas y 52% sólidas. Al día 14 todos tenían su patrón de evacuación normal. El 54% de los pacientes presentaron temperaturas iniciales que oscilaban entre los 38°C y 39°C. Todos estuvieron normotérmicos a las 72 horas post-tratamiento. Los gérmenes aislados en los coprocultivos fueron:

Shigellas 4 (2 del grupo "D", 1 del "C" y 1 "B").

Salmonellas 2 (1 grupo "D" y 1 Arizona)

E. Coli entero-patógena 44

Las sensibilidades encontradas para estos patógenos a la Nifuroxazida fue buena para todos excepción hecha para una Shigella del grupo "D".

Tolerancia y Reacciones Secundarias

Se preguntó a las madres sobre la aceptación del producto. Dos niños vomitaron las primeras 2 dosis administradas, pero luego toleraron bien la medicación. La aceptación fue buena, sin que por lo general fuese necesario forzar al niño para ingerir la droga. Un paciente fue descontinuado del estudio por haber presentado erupción máculo-papulosa, pruriginosa, al segundo día de iniciado el tratamiento. se consideró como una posible reacción alérgica al medicamento. La erupción cedió al descontinuar el producto.

DISCUSION

Es un hecho conocido que el diagnóstico exacto de diarrea bacteriana invasora es difícil de comprobar por métodos sencillos de laboratorio. Su comprobación final, aún con el germen aislado puro, requiere de ensayos en animales de experimentación, inoculando asas aisladas de intestino, realizando inóculos en conjuntivas, (9) pruebas de escarificación dérmica o alteración de líneas celulares en cultivo. (9-10-11). Ha sido de mucha ayuda al diagnóstico el haberse demostrado que, los pacientes que padecen de uno de estos tipos de diarreas, por lo general muestran glóbulos blancos polimorfonucleares en los frotis de heces observados en fresco con la técnica del azul de metileno (7). Recientemente, DeWitt y colaboradores (4), demostraron que la variable de mayor valor predictivo para obtener un cultivo positivo, para un entero-invasor, fue la presencia de polimorfonucleares en heces. Este hallazgo da una sensibilidad del 85% y una especificidad del 88%. Dichos autores también definieron las 3 variables de la historia clínica que con mayor seguridad conduce a un cultivo positivo. Estas son: inicio súbito de la diarrea, más de 4 evacuaciones por día y ausencia de vómitos. Las diarreas de origen viral presentan vómito como un signo muy común, especialmente aquellas producidas por Rotavirus (7). Asimismo, con frecuencia se acompañan de infección respiratoria superior. El hallazgo más indicador de inflamación, es la presencia de sangre en heces. Basado en tales parámetros fue que se decidió iniciar el presente estudio clínico, a sabiendas que, el apoyo brindado por el coprocultivo corriente no iba a ser indicador fiel para identificar a las bacterias invasoras de la mucosa intestinal excepción hecha para aquellos patógenos clásicamente asociados a invasión, tales como, Shigella, Salmonella, Yersinia y Campylobacter. Por todo lo expuesto, el suponer que los 44 pacientes que no mostraron ninguno de los patógenos enumerados arriba en el coprocultivo, tenían gérmenes invasores, sólo está apoyado en los parámetros clínicos descritos arriba. Se ha descrito incluso, que el 16% de los pacientes con infección por Rotavirus pueden presentar glóbulos blancos en heces (7). La decisión de administrar un agente antibacteriano "formal" es más fácil cuando, además de los criterios usados, se encuentran signos o síntomas de enfermedad severa, tales como disentería franca con fiebre elevada y presencia de abundantes polimorfonucleares

en las heces (no sólo de 5 a 10). Los niños tratados respondieron bien a Nifuroxazida con una cura del 100%. Es de recordar que una *Shigella* grupo "D" fue resistente in vitro pero la diarrea cedió y no se volvió a aislar en los cultivos posteriores. Las 2 *Salmonellas* aisladas, incluyendo una tífy fueron sencibles. Para lograr reunir los 50 pacientes estudiados, se ingresaron 58. De estos, 7 no cumplieron con el tratamiento o posteriormente no se les pudo localizar. Uno fue eliminado del estudio por haber presentado posible reacción alérgica.

CONCLUSION

En pacientes con diarrea por bacterias invasoras de la mucosa intestinal, en su fase leve a moderada, la Nifuroxazida parece ser un agente eficaz y seguro que proporciona al clínico una terapia conservadora y eficaz. Se deberá practicar un seguimiento cercano del paciente para poder decidir, en un momento dado, la necesidad del uso de antibacterianos absorbibles.

RESUMEN

Se estudiaron 50 niños de ambos sexos, 18 femeninos y 32 masculinos, con un promedio de edad de 31 meses, rango de 4 a 199 meses, con diarrea aguda de origen bacteriano clasificada por parámetros clínicos, presencia de glóbulos blancos en el frotis de heces y coprocultivos positivo para bacterias enteropatógenas. Como gérmenes aislados más frecuentes, se encontraron:

<i>Shigellas</i>	4 casos
<i>Salmonellas</i>	2 casos
<i>E. Coli</i>	44 casos

Una de las *shigellas* (grupo D) no mostró sensibilidad a la Nifuroxazida in vitro. Los resultados obtenidos desde el punto de vista clínico, fueron la disminución en la frecuencia de las deposiciones de 6.4/día (rango de 3 a 15) a 2.7/día (rango de 1 a 7) al tercer día de tratamiento. Al sétimo día de tratamiento, el promedio de evacuaciones fue de 1.4/día (rango de 1 a 3). Igualmente la consistencia de las heces mejoró de ser líquidas en el 98% y 2% de pastosas a 72% pastosas y 2% sólidas al 3er día. Al sétimo día, 52% de las heces eran sólidas y posteriormente todos los niños tuvieron su patrón de evacuación normal. La temperatura descendió con el tratamiento de 38° a 39° al inicio de normotermia a las 72 horas de iniciado el tratamiento. Se concluye que los niños tratados respondieron bien a la Nifuroxazida con una cura del 100% en el cuadro clínico. Se resalta el hecho que la *Shigella* del grupo D que no fue sensible in vitro a la Nifuroxazida, no se volvió a aislar en los cultivos posteriores y el cuadro diarreico del niño cedió rápidamente. Otras *Shigellas* aisladas mostraron sensibilidad moderada o buena in vitro. Tampoco se lograron aislar en los cultivos posteriores. Se concluye que la Nifuroxazida parece ser un agente eficaz y seguro que proporciona al clínico una terapia conservadora y eficaz

para el tratamiento de las diarreas agudas por bacterias invasoras de la mucosa intestinal.

SUMMARY

50 children of both sexes (18 females and 32 males ranging from 4 to 199 months of age average 31 months) suffering from acute bacterial diarrhea diagnosed by clinical symptoms, findings of leucocytes in the methyl blue stain feces smear and positive coproculture were studied and treated with nifuroxazide. the most frequent positive cultures were for *Shigella* spp, *Salmonella* spp and *E. coli*. Results obtained were very satisfactory from the clinical or bacteriological point of view. The number of stools per day was reduced from 6.4/day (range 3-15) to 2.7/day (range 1-7) in the third treatment day. The consistence of stools also change from watery 98% and 2% soft to 72% soft and 2% well formed in the third day of treatment. By the seventh day of treatment 52% of the stools. Fever also went down from 39° at the beginning of the treatment to normal after 72 hours of treatment. In conclusion, Nifuroxazide was able to improve 100% of patients with acute bacterial diarrhea in 3 to 7 days and Nifuroxazide seems to be a very efficient and safe drug that provides MD's with a conservative and efficient therapy for the treatment of acute bacterial diarrhea instead of using absorbable antibiotics.

REFERENCIAS

1. Alanis A. Weinstein A. J.: Adverse reactions associated with the use of oral penicillins and cephalosporins. *Med Clin North Am.* 1983; 67: 113-129
2. Bauer A. W., Kirby WMM, Sherris JC and Turk, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *Am J. Clin Path.* 1966; 59: 493-496.
3. Calderwood SB, Moellering R.C.: Common adverse effects of antibacterial agents on major organ systems. *Surg Clin North Am.* 1980; 60: 65-81.
4. DeWitt TG, Humphrey KF, McCarthy P.: *Pediatrics* 1985; 76: 551.
5. Everett M T. Kaolin versus neomycin-kaolin for gastroenteritis. *Ped News*; 1974. 4:31.
6. Feder H.M.: Comparative tolerability of ampicillin, amoxicillin, and trimethoprim-sulfamethoxazole suspensions in children with otitis media. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 426-427.
7. Harns J C, Du Pont HL, Hornick RB: Fecal Leucocytes in diarrheal illness. *Ann Intern. Med.* 1972; 76: 697.