Estudio comparativo doble ciego de los efectos terapéuticos de Neomicina, Lactobacilo y Placebo en infección enteral por *Escherichia Coli* Enteropatógeno

DRES. VALERIA PRADO *, IGOR MIMICA *.

Uno de los problemas que habitualmente se le plantea al pediatra frente a un caso de diarrea es la decisión de usar o no un agente antibacteriano aparte de las medidas dietéticas y de hidratación para el tratamiento de este cuadro.

Se ha postulado que para algunos agentes infecciosos enterales especialmente *Salmonella*, la administración de agentes antimicrobianos puede influenciar desfavorablemente la respuesta clínica y bacteriológica del paciente por lo cual nuestro criterio hasta ahora, cuando desconocemos la etiología específica, ha sido abstenernos de usar antibióticos, dada la relativa baja incidencia del *Escherichia Coli* Enteropatógeno (ECEP) encontrada hasta ahora en nuestra área (1).

De un estudio efectuado por nosotros anteriormente, conocíamos la real incidencia y la sensibilidad in vitro del ECEP frente a diferentes agentes antimicrobianos (2). Estimamos que para evaluar un agente terapéutico frente a una infección por ECEP no nos bastaría conocer sólo la acción in vitro de este agente frente a la especie en estudio, sino que deberíamos analizar la respuesta clínica y bacteriológica in vivo.

Por otra parte, distintas publicaciones han señalado la eficacia del uso de ciertas especies de lactobacilos en el tratamiento y prevención de distintos trastornos de origen enteral, probablemente por un mecanismo de competencia biológica, entre estos lactobacilos y distintas especies de enterobacteriáceas, acción que ha sido además demostrada in vitro (3) (4) (5).

Dada la magnitud que tiene el problema de la infección por ECEP en nuestro medio hospitalario decidimos efectuar un estudio doble ciego con el fin de tratar de encontrar la medida terapéutica

más eficaz frente a la infección enteral causada por esta especie. Con los antecedentes que nos señalaba la literatura y nuestra propia experiencia in vitro decidimos tratar a los pacientes con infección por ECEP con tres medidas terapéuticas diferentes: Neomicina-Lactobacilo y Placebo, con el fin de comparar la respuesta clínica y bacteriológica de ellos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se estudió un número total de 51 enfermos, lactantes, con infección enteral por ECEP diagnosticadas por el test de Inmunofluorescencia directa.

Los pacientes por azar (sorteo) ingresaban a uno de estos 3 grupos:

- El primer grupo: 16 pacientes, recibió exclusivamente medidas dietéticas y de hidratación asociadas a un placebo constituidos por 10 gramos de glucosa.
- El segundo grupo: 16 pacientes, recibió medidas dietéticas e hidratación más Neomicina en dosis de 50 mgr/Kg-p/día por un plazo de 7 días.
- El tercer grupo: 19 pacientes, recibió aparte de las medidas de hidratación y dietéticas, lactobacilos en dosis aproximadas de 2×10^9 bacterios por niño y por día durante 7 días.

Tanto los médicos tratantes como los autores de este trabajo no conocían en el momento de evaluar la respuesta clínica y bacteriológica a cuál de los tres grupos pertenecía el paciente en estudio.

Para evaluar la respuesta clínica se consideraron: duración de la diarrea, duración de la deshidratación, número de días de hospitalización.

Para evaluar la respuesta bacteriológica se determinó la desaparición o persistencia del ECEP

* Departamento Medicina Experimental, Unidad de Microbiología, Área Oriente.

en la deposición efectuando un control de Inmunofluorescencia directa en deposiciones a los 6 días de iniciado tratamiento.

RESULTADOS Y COMENTARIOS.

TABLA Nº 1

ESTUDIO TERAPEUTICO DOBLE CIEGO. DISTRIBUCION SEGUN EDAD DE 51 LACTANTES CON INFECCION ENTERAL POR ECEP.

Edad	Grupo Neomicina	Grupo Placebo	Grupo Lactobacilo
< 6 meses	14	12	13
> 6 meses	2	4	6
T o t a l	16	16	19

$\chi^2 = 1,62$ N. S. (No significativo).

La tabla Nº 1 muestra la distribución según edad en los distintos grupos experimentales y el estudio estadístico señala que no hay diferencias significativas en esta distribución.

TABLA Nº 2

ESTUDIO TERAPEUTICO DOBLE CIEGO. DISTRIBUCION SEGUN ESTADO NUTRITIVO DE 51 LACTANTES CON INFECCION ENTERAL POR ECEP

Estado nutritivo	Grupo Neomicina	Grupo Placebo	Grupo Lactobacilo
Eutrofia	2	3	3
Desnutrición I grado	2	2	1
Desnutrición II grado	9	9	7
Desnutrición III grado	3	2	8
T o t a l	16	16	19

$\chi^2 = 3,77$ N. S. (No significativo).

La tabla Nº 2 muestra la distribución según el estado nutritivo de los 3 grupos estudiados y el cálculo estadístico señala que no hay diferencias significativas en esta distribución.

TABLA Nº 3

ESTUDIO TERAPEUTICO DOBLE CIEGO. DURACION DE LA DIARREA EN LACTANTES CON INFECCION ENTERAL POR ECEP

	Grupo Neomicina	Grupo Placebo	Grupo Lactobacilo
Promedio	4,00	7,07	8,22
Desviación standard	2,00	2,74	4,97
Nº de pacientes	16	15	18

tN — $P = 3,78$ **.

tL — $P = 0,29$ N. S.

** Altamente significativo.

N. S. No significativo.

La tabla Nº 3 muestra el promedio de días de duración de la diarrea en los grupos estudiados. Según los cálculos estadísticos, hay diferencias significativas en la duración de la diarrea entre el grupo placebo y el grupo tratado con Neomicina y en cambio el tratamiento con lactobacilo no da una duración de la diarrea diferente del placebo.

TABLA Nº 4

ESTUDIO TERAPEUTICO DOBLE CIEGO. DURACION DE LA DESHIDRATACION EN LACTANTES CON INFECCION ENTERAL POR ECEP.

	Grupo Neomicina	Grupo Placebo	Grupo Lactobacilo
Promedio días con fieboclisis	1,63	4,20	3,83
Desviación standard	1,09	2,48	4,41
Nº de pacientes	16	15	18

tN — $P = 3,78$ **.

tL — $P = 0,29$ N. S.

*** Altamente significativo.

N. S. No significativo.

La tabla Nº 4 muestra la duración del estado de deshidratación de los grupos estudiados expresado de días con fieboclisis.

Los cálculos estadísticos muestran que hay diferencias altamente significativas entre la duración de la deshidratación del grupo tratado con Neomicina y el grupo Placebo. No se observan diferencias entre el grupo tratado con lactobacilo y el placebo.

TABLA Nº 5

ESTUDIO TERAPEUTICO DOBLE CIEGO. DURACION DE LA HOSPITALIZACION EN LACTANTES CON INFECCION ENTERAL POR ECEP.

	Grupo Neomicina	Grupo Placebo	Grupo Lactobacilo
Promedio (días)	14,78	17,93	19,89
Desviación standard	4,66	9,35	9,19
Nº de pacientes	14	15	18

tN — P = 0,41 N. S.

tL — P = 0,60 N. S.

N. S. No significativo.

La tabla Nº 5 muestra el promedio de días de hospitalización en los 3 grupos de lactantes estudiados. Estadísticamente no se observan diferencias en los promedios. La duración de la hospitalización no sería un buen índice comparativo ya que puede estar influenciado por factores ajenos a la experiencia como la aparición de otros cuadros patológicos agregados.

TABLA Nº 6

ESTUDIO TERAPEUTICO DOBLE CIEGO. PERSISTENCIA DE LA DIARREA DESPUES DE INICIADO TRATAMIENTO EN LACTANTES CON INFECCION ENTERAL POR ECEP.

	Grupo Neomicina	Grupo Placebo	Grupo Lactobacilo
Más de 5 días	3	11	12
5 días o menos	13	4	6
Total	16	15	18

χ^2 N-P-L = 11,37 **.

χ^2 N-P = 7,24 **.

** Altamente significativo.

La tabla Nº 6 muestra la persistencia de la diarrea después de iniciado el tratamiento en los 3 grupos de estudio.

Las diferencias observadas en la duración de la diarrea es altamente significativa desde el punto de vista estadístico entre los 3 grupos y esta dife-

rencia está dada primariamente por la diferencia de duración de la diarrea entre el grupo tratado con Neomicina y el grupo Placebo que da un $\chi^2 = 7,24$.

TABLA Nº 7

ESTUDIO TERAPEUTICO DOBLE CIEGO. RESULTADO DEL CONTROL BACTERIOLOGICO A LOS 6 DIAS DE TRATAMIENTO EN LACTANTES CON INFECCION ENTERAL POR ECEP.

Control bacteriológico	Grupo Neomicina	Grupo Placebo	Grupo Lactobacilo
I. F. positiva	4	4	5
I. F. negativa	11	7	11
Total	12	11	16

$\chi^2 = 2,63$ N. S.

N. S. = No significativo.

En la tabla Nº 7 se expresan los resultados de los controles bacteriológicos en base a test de Inmunofluorescencia directa efectuado a los 6 días de iniciado el tratamiento respectivo en cada grupo. I. F. positiva significa persistencia del ECEP en el intestino.

Aunque estadísticamente en la evolución bacteriológica no observamos diferencias significativas, esto podría deberse a razones experimentales ya que en algunos casos no fue posible efectuar dicho control y juntamente en los grupos que podrían haber dado unas diferencias: Neomicina y Placebo, hubo 4 casos en cada uno en que no se pudo efectuar el test de Inmunofluorescencia de control.

Estos resultados nos hacen plantear que la diarrea por ECEP debe ser tratada con un agente antimicrobiano ya que no bastan las medidas dietéticas exclusivas o el uso de factores biológicos como es el lactobacilo y que en nuestro material la Neomicina ha demostrado ser útil.

Queremos plantear el hecho que si en estudios posteriores efectuados en el Hospital de nuestra área, se demuestra en cada temporada de diarrea estival la persistencia de esta alta incidencia de infección por coli patógeno, está justificado a nuestro juicio, cuando las condiciones no permitirían hacer un estudio etiológico precoz de la diarrea, el uso desde el primer día de hospitalización del niño de un antibacteriano activo frente a ECEP.

CONCLUSIÓN. La ventaja de usar un agente antimicrobiano en el tratamiento de la infección enteral por coli patógeno en lactantes ha quedado plenamente demostrada. La Neomicina demostró satisfactorios resultados en la respuesta clínica. La administración de lactobacilos no demostró diferencias en la evolución clínica de la diarrea por ECEP con respecto al placebo.

RESUMEN

Se estudian 51 lactantes con infección enteral por ECEP. Por método doble ciego se sometían a tres esquemas terapéuticos; un grupo de 16 lactantes recibió placebo consistente en glucosa; a otro grupo de 16 lactantes se le administró Neomicina y un tercer grupo de 19 lactantes fue tratado con lactobacilos. Al cabo de 7 días de tratamiento se efectuaron evaluaciones clínicas y bacteriológicas. El análisis estadístico de los resultados demostró claras ventajas del uso de Neomicina en infección enteral por ECEP.

SUMMARY

51 infants with diarrheal disease caused by pathogenic E. coli were studied with a double blind method. A group of 16 infants received dextrose as a placebo;

a second group of 16 received Neomycin and third group of patients was treated with lactobacillus; clinical and bacteriological controls were performed at the seventh day of treatment. The statistical analysis concluded a clear advantage in the use of Neomycin in enteric infections by E. coli.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.— *Rosenstein, B.* Salmonellosis in infants and children. *J. of Ped.* 70:1-1957.
- 2.— *Prado, Valeria; Mimica, Igor; Donoso, Edo.* Etiología bacteriana de la diarrea aguda del lactante, aportes de la Inmunofluorescencia. Estudio de Sensibilidad in vitro de los bacterios estudiados. (Congreso Nacional de Pediatría 1973).
- 3.— *Alexander I. G.* Thrush bowel infection existence incidence, prevention and treatment, particularly by a lactobacillus acidophilus preparation. *Curr. Med. Drugs* 8: 3-11 Dic. 1967.
- 4.— *Tramer* Inhibitory effect of Lactobacillus. *Nature* 2: 11-204-5 July 9, 1966.
- 5.— *Pene P. et. al.* The colibacillus combination in the treatment of diarrhea in adults childrens and infants, *Sem* 40 p. Paris 42-241 4 20 Jan. 1966.