Amoxicilina en el tratamiento de niños con shigellosis

Dres. V. Prado J., J. Cohen V., A. Banfi P.

La Shigellosis continúa siendo un problema endémico en Chile que adquiere mayor relevancia en los períodos estivales. Actualmente en nuestro medio el antimicrobiano de elección es la Ampicilina administrada por vía parenteral, único modo de alcanzar niveles séricos útiles que aseguren una buena respuesta clínico-bacteriológica¹.

El interés de nuestro trabajo fue evaluar la eficacia de otro antibiótico, la Amoxicilina, de reciente introducción en nuestro medio, el cual, según lo demuestran algunos estudios de farmacocinética^{2,3} administrado por vía oral tiene una mayor absorción a nivel del intestino delgado alcanzando niveles sanguíneos más elevados que Ampicilina, siendo mínima la cantidad de Amoxicilina que se elimina por las deposiciones. Un propósito adicional de nuestra investigación fue el de ensayar la alternativa del uso de un antimicrobiano administrado por vía oral en el tratamiento de la Shigellosis en niños.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 40 niños hospitalizados por cuadros de Diarrea Aguda y/o Síndrome disentérico en el Hospital Luis Calvo Mackenna, en el período comprendido entre noviembre 1977

y enero 1979 de los cuales se aisló *Shigella* de las deposiciones.

Los coprocultivos se efectuaron tomando una muestra de deposición recién emitida con tórula de madera y transportada en medio de Cary Blair.

Las muestras fueron sembradas en medio selectivo SS y Mac Conkey

Se estudiaron todas las colonias lactosa negativa en la siguiente serie de medios diferenciales TSI, LIA, MIO, citrato de Simmons y caldo peptonado + urea, aquellas colonias con las características bioquímicas de *Shigella* se aglutinaron con sueros grupales polivalentes y posteriormente estas cepas fueron referidas al Centro Nacional de Enterobacterias del Instituto Bacteriológico de Chile, para su confirmación.

A cada paciente se le administró Amoxicilina (Amoxil[®] Beecham) en forma de jarabe en dosis de 50 mg $\times$ kg.p $\times$ día; c/8 hrs.; por vía oral y durante 5 días.

Diariamente se evaluaron los siguientes parámetros clínicos: fiebre, deshidratación, característica y frecuencia de las deposiciones y curva de peso.

Se efectuaron coprocultivos de control al 6° día y 15° día para pesquisar persistencia de *Shigella*.

Se determinó la CIM de todas las cepas de *Shigella* frente a los siguientes antimicrobia-

Facultad de Medicina Santiago Oriente. Depto. de Salud Pública Unidad Microbiología. Hospital Luis Calvo Mackenna.

nos: Amoxicilina, Ampicilina, Gentamicina, Cloramfenicol y Cotrimoxazol, mediante la técnica de dilución en placa utilizando el instrumento de Steers.

Al inicio y término del tratamiento se efectuaron los siguientes análisis: hemograma, nitrógeno ureico, orina, bilirrubinemia, transami-

nasa oxalacética y pirúvica, fosfatasas alcalinas y electrolitos plasmáticos.

No se utilizaron agentes antiespasmódicos ni absorbentes.

Para la evaluación se estableció una escala de cuatro categorías de respuesta clínico-bacteriológica definidas como:

CATEGORIAS DE RESPUESTA CLINICO-BATERIOLOGICA

MUY BUENA	: Al 3° día de tratamiento deposiciones normales; afebril; curva de peso ascendente y coprocultivo negativo al 6° día.
BUENA	: Al 4° o 5° día de tratamiento deposiciones normales; afebril; curva de peso plana o ascendente y coprocultivo de control negativo al 6° día.
REGULAR	: Al 5° día de tratamiento deposiciones todavía alteradas pero desaparición de elementos disenteriformes; afebril; curva de peso plana y coprocultivo de control al 6° día negativo.
MALA	: Al 5° día de tratamiento deposiciones sin ninguna mejoría; persistencia de fiebre; curva de peso plana o ascendente y coprocultivo de control al 6° día positivo o negativo.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características de edad, sexo y estado nutritivo del grupo estudiado. Más del 80% de los casos corresponde a lactantes menores de 1 año. La distribución por sexo

es semejante y en el 60% de ellos hay algún grado de desnutrición.

La tabla 2 muestra las características del cuadro clínico de los pacientes. El 75% de ellos

Tabla 1
AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS
1978-1979
CARACTERISTICAS CLINICAS PRINCIPALES

1) EDAD	N°	%
< 6 meses	16	40,0
6 meses 1 día - 12 meses	17	42,5
12 meses 1 día - 24 meses	2	5,0
2 años - 4 años	5	12,5
2) SEXO		
Masculino	21	52,5
Femenino	19	47,5
3) ESTADO NUTRITIVO		
Eutróficos	16	40,0
Desnutrición G. I	15	37,5
Desnutrición G. II	6	15,0
Desnutrición G. III	3	7,5

Tabla 2
AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS
1978-1979
CARACTERISTICAS CLINICAS PRINCIPALES

4) Tiempo de evolución de diarrea	N°	%
Menos de 2 días	15	37,5
Entre 2 y 7 días	15	37,5
Más de 7 días	10	25,0
5) Características de las deposiciones		
Síndrome disentérico	22	55,0
6) Estado de hidratación		
Con deshidratación	29	72,5
7) Fiebre		
≥ 37,5°C	30	75,0
8) Compromiso neurológico		
Convulsiones	5	12,5
Hipertonía	5	12,5
Total	10	25,0

tenía un tiempo de evolución de la diarrea de menos de 7 días. La mitad de ellos son síndrome disentérico. Más del 70% presentó fiebre y algún grado de deshidratación. En la cuarta parte de los pacientes hubo compromiso neurológico.

La tabla 3 muestra que sólo la mitad de los casos presentó alteraciones de la serie blanca del hemograma previo al tratamiento caracterizado por leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda.

Tabla 3

AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS
1978-1979

CARACTERISTICAS DE LA SERIE BLANCA EN
HEMOGRAMAS PREVIOS AL TRATAMIENTO

<i>Serie blanca</i>	<i>Nº Pa- cientes</i>	<i>%</i>
Leucocitos $> 10.000/mm^3$ con neutrofilia* y desviación a la izquierda	21	52,5
Leucocitos $< 10.000/mm^3$ con fórmula normal	19	47,5
Total	40	100,0

*Neutrófilos $\geq 8.000/mm^3$.

Tabla 4

AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS
1978-1979
EVALUACION BIOQUIMICA

<i>Exámenes</i>	<i>Pretratamiento X</i>	<i>Postratamiento X</i>
N. Ureico mg %	4,55	6,40
Bilirrubina mg %	0,24	0,72
TGO UK	24,0	22,0
TGP UK	22,5	21,0
F. alcalinas UB	5,9	7,6

Tabla 5

AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS
1978-1979

SEROTIPOS DE SHIGELLAS AISLADAS

<i>Serotipos</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
<i>Shigella flexnerii</i>	30	75,0
<i>Shigella sonnei</i>	8	20,0
<i>Shigella boydii</i>	2	5,0

Tabla 6

AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS
1978-1979

RESPUESTA CLINICO BACTERIOLOGICA

<i>Respuesta</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Muy buena	27	67,5
Buena	8	20,0
Regular	4	10,0
Mala	1	2,5

La tabla 4 muestra que el promedio de los valores de los exámenes bioquímicos efectuados en el pre y postratamiento está dentro del rango normal.

La tabla 5 muestra que el 75% de las cepas aisladas de *Shigella* corresponden al serotipo *Flexnerii*.

La tabla 6 muestra que el 87,5% de los pacientes tuvo una respuesta entre muy buena y buena al tratamiento con Amoxicilina.

La tabla 7 muestra que en el 100% de los casos desapareció la *Shigella* de las deposiciones después de 5 días de tratamiento. Es necesario señalar que en el control practicado al 6º día se aislaron 6 cepas de otras bacterias enteropatógenas: 5 *Salmonella Typhimurium*, 2 de las cuales se obtuvieron de enfermos que presentaron una

Tabla 7

AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS. 1978-1979
CONTROLES BACTERIOLOGICOS

<i>Coprocultivo</i>	<i>Persistencia shigella Nº</i>	<i>%</i>	<i>Otros enteropatógenos Nº</i>	<i>%</i>	<i>Total niños</i>
6º día	0	0	<i>S. typhimurium</i> = 5 ECEP = 1	6	15
15º día	0	0	<i>S. typhimurium</i> = 1	1	3,03
					33*

*Niños no acudieron a control.

buena respuesta y 1 ECEP. A los 15 días una cepa de *Salmonella Typhimurium*.

La tabla 8 muestra la CIM de las cepas de *Shigella* frente a 5 antimicrobianos. Destacamos que el total de las cepas aisladas eran sensi-

bles a Amoxicilina. Se consideraron sensibles a Amoxicilina, Ampicilina, Cloramfenicol y Cotrimoxazol aquellas cepas con CIM $\leq 12,5$ mcg/ml; y a Gentamicina con CIM $\leq 6,12$ mcg/ml.

Tabla 8
AMOXICILINA EN SHIGELLOSIS 40 CASOS. 1978-1979
CONCENTRACION INHIBITORIA MINIMA (CIM) EN mcg/ml DE 40 CEPAS DE
SHIGELLA FRENTE A 5 ANTIMICROBIANOS

Antimicrobianos	$\leq 3,12$ mcg/ml		6,12-12,5 mcg/ml		≥ 25 mcg/ml		Cepas sensibles %
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Amoxicilina	33	82,5	7	17,5	0	0	100
Ampicilina	35	87,5	5	12,5	0	0	100
Cloramfenicol	32	80,0	7	17,5	1	2,5	95,5
Cotrimoxazol (STM-TM)	18	45,0	13	32,5	9	22,5	77,5
Gentamicina?	38	95,0	0	0	2	5,0	95,0

COMENTARIO

El análisis de los niños con Shigellosis incluidos en nuestro estudio viene a corroborar observaciones anteriores. Así vemos que el mayor porcentaje corresponde a niños menores de 1 año (82,5%) demostrando de este modo la mayor susceptibilidad de los lactantes de esta edad a presentar enfermedad clínica; otra característica que habla en este mismo sentido es que una proporción importante de estos niños tenía una evolución previa de por lo menos una semana; mostrando así que la Shigellosis en lactantes no es tan autolimitada como se observa en niños escolares o adultos.

Otros rasgos importantes de destacar es que en concordancia también con observaciones anteriores, aproximadamente la mitad de los pacientes presentaba deposiciones disintéricas y esto no tenía relación con el tiempo de evolución de la diarrea previo al tratamiento. Este hecho habría que atribuirlo en la interacción agente-huésped, a factores de mayor virulencia de las cepas de *Shigella* o a huéspedes que se defienden mal y en este sentido se le atribuye importancia a los niveles de IgA secretora a nivel intestinal⁴.

Por otra parte en la muestra estudiada comprobamos que un porcentaje de los niños (25%) presentaban signos neurológicos que

se tradujeron en convulsiones tónico-clónicas o hipertonia con rigidez de nuca moderada en respuesta a la acción de endotoxinas, característica que sumada a la existencia de un síndrome disintérico siempre nos hace plantear una Shigellosis.

El hemograma en estos casos ofreció una ayuda relativa puesto que aproximadamente la mitad de ellos demostró un hemograma normal al comienzo del tratamiento.

En nuestro medio los resultados terapéuticos obtenidos con el uso de Amoxicilina en Shigellosis fueron altamente satisfactorios lo que estaría en discordancia con publicaciones norteamericanas⁵, pero ello se explicaría por las siguientes razones: por una parte los serotipos de *Shigella* que prevalecen en los EE.UU. corresponden al grupo *Shigella sonnei* y se caracterizan por presentar una elevada resistencia a los antimicrobianos, siendo el aislamiento de *Shigella flexnerii* de baja frecuencia 25,4%⁶.

En nuestro país, en cambio, la incidencia de *Shigella sonnei* es muy baja y así el aislamiento de un 20% que muestran nuestras observaciones refleja fielmente la frecuencia registrada a través de los años⁷.

En cambio, los serotipos del grupo de *Shigella flexnerii* son regularmente los aislados con mayor frecuencia (70-80%) en nuestro país y estos serotipos "chilenos" tradicionalmen-

te presentan una buena sensibilidad in vitro a los diferentes antimicrobianos como lo demuestran también nuestros resultados⁷⁻⁸. Esto estaría indicando que entre nuestras cepas de *Shigella* los plásmidos que llevan el factor R y que codifica la multirresistencia a los antimicrobianos tendría una baja difusión.

Así observamos que el 100% de las cepas de *Shigella* aisladas en nuestro estudio eran sensibles a la Amoxicilina, lográndose en todos los casos la desaparición de la *Shigella* de las deposiciones después de 5 días de tratamiento. Por lo tanto, en aquellos casos en que la respuesta clínica fue regular o mala esto se debió a factores inherentes al huésped, ya que presentaron infecciones intrahospitalarias intercurrentes entre ellos 3 casos de infección enteral a *Salmonella typhimurium*; un caso de enteritis por ECEP de serotipo clásico más una intolerancia secundaria a disacáridos, y un caso de Bronconeumonía intercurrente.

Por último otra ventaja que se advierte con el uso de Amoxicilina se deriva de la mayor vida media que tiene este antimicrobiano² lo cual permite administrarlo c/8 hrs. lo que facilita el tratamiento, especialmente en pacientes ambulatorios. Finalmente observamos una muy buena tolerancia y es así como en los 40 niños tratados con Amoxicilina no se detectó efectos adversos, tanto del punto de vista clínico como de parámetros bioquímicos.

CONCLUSION

Podemos concluir de los resultados obtenidos en nuestra investigación que la Amoxicilina

(Amoxil* Beecham) en dosis de 50 mg × Kg × día administrada por vía oral c/8 hrs. durante 5 días resulta una alternativa eficaz para el tratamiento de la Shigellosis en nuestro medio.

REFERENCIAS

- ¹ *Haltalin, K.C.; Nelson, J.D.; Hinton, L.V.; Kursmiesz, H.T.; Sladaje M.* Comparison of Orally Absorbable and Nonabsorbable Antibiotics in Shigellosis. *J. Pediat.* 72:708, 1968.
- ² *Gordon, R.; Regamey, E.; Kirby, W.* Comparative Clinical Pharmacology of Amoxicillin and Ampicillin Administered Orally. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1:504, 1972.
- ³ *Neu, H.; Wmshell, E.* Pharmacological Studies of 6 (D (-) Alfa Amino p-Hydroxyphenyllacetamido) Penicillanic Acid Humans. *Antimicrob. Ag. Chemother.* p. 423, 1970.
- ⁴ *OMS.* Enterovacunas bacterianas orales. Serie de informes técnicos N° 500 Ginebra, 1972.
- ⁵ *Nelson, J.; Haltalin, K.* Amoxicillin less effective than Ampicillin against *Shigella* in Vitro and in Vivo: Relationship of Efficacy to activity in Serum. *J. Infect. Dis* 129 (Suppl), p. 22, 1974.
- ⁶ *MMWR.* Shigellosis United States, 1976, 27:10, p. 79, 1978.
- ⁷ *Prado, V.; Mimica, I.* Etiología bacteriana de la Diarrea Aguda del Lactante. *Rev. Chile Ped.* 45: 135, 1974.
- ⁸ *Prado, V.; Banfi, A.; Donoso, E.* Evaluación Clínico Bacteriológica del uso de Cotrimoxazol en el Tratamiento de la Shigellosis en lactantes. *Rev. Chile Ped.* 46: 25, 1975.
- ⁹ *Haltalin, K.; C. Nelson, J.D.; Kusmiesz, H.T.; Hinton, L.V.* Comparison of Intramuscular and Oral Ampicillin Therapy for Shigellosis. *J. Pediat.* 73: 617, 1968.

*Esta investigación fue desarrollada con un grant otorgado por Laboratorios Beecham.