

EVALUACION DE LA TETRACICLINA EN EL TRATAMIENTO DE LA SHIGELOSIS EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS*

DR. JOAQUIN A. DE LA TORRE, JORGE OLARTE, QBP. Y ALICIA JOACHIN, QBP.

Hospital Infantil de México

El alcance de las infecciones del niño por *Shigella*, como causa de morbilidad y mortalidad, ha quedado bien establecido merced a numerosos estudios realizados en todo el mundo. Estas infecciones son endémicas en la Ciudad de México, y de acuerdo con estudios hechos en el Hospital Infantil de esta Ciudad (1), se encuentran con una frecuencia de 17% en todos los casos esporádicos de diarrea menores de 2 años.

A partir del empleo de los preparados sulfonamídicos y, más aún, de algunos antibióticos (estreptomina, oxitetraciclina, clortetraciclina, cloranfenicol y polimixina) (2-5), el tratamiento de este tipo de infecciones es más efectivo.

Respecto a la tetraciclina, las pruebas *in vitro* han demostrado que la *Shigella* es susceptible a dicho antibiótico (6), y en experiencias clínicas se han alcanzado buenos resultados terapéuticos; así Abbott y Parry (7), en 27 pacientes con infección por *Sh. sonnei*, de los cuales 14 tenían menos de 5 años, lograron la pronta recuperación clínica de todos ellos y la cura bacteriológica de 26. Ross (8) consiguió la mejoría clínica y bacteriológica de 26 niños infectados con *Sh. flexneri* y *Sh. sonnei*. Wood y colaboradores (9) obtuvieron la desaparición de los síntomas y la negativización de los cultivos, al quinto día de tratamiento, de 4 casos de disentería bacilar.

Sin embargo, las conclusiones favorables de algunos trabajos se prestan a discusión, en especial por la falta de controles adecuados, ya que la shigelosis no sigue, en forma obligada, un curso invariable en el que cualquier cambio atribuible a la medica-

ción pueda ser fácilmente corroborado, y, además, en muchos casos, es factible conseguir una notable mejoría sin recurrir necesariamente a un medicamento de acción antiinfecciosa directa, sino echando mano solamente de procedimientos apropiados, dietéticos y correctores de los trastornos hidroelectrolíticos.

Teniendo en cuenta lo dicho, así como el escaso número de trabajos publicados sobre el uso de la tetraciclina en el tratamiento de la shigelosis del niño, y que los casos clínicos de esta infección que llegan al Hospital Infantil de México varían en cuanto a su estado nutricional, cronicidad y gravedad, lo que les distingue de los enfermos utilizados en otras partes para estudios similares; se consideró conveniente hacer un intento de evaluación de la acción terapéutica de la tetraciclina en niños con shigelosis menores de 2 años.

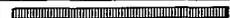
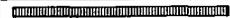
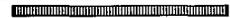
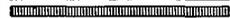
MÉTODOS

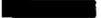
1. Métodos bacteriológicos

Se tomaron hisopos rectales del enfermo encamado e inmediatamente se sembraron en placas de lactosa-azul de metileno-agar, SS Difco Agar y Agar sangre, e igualmente en caldo enriquecido con tetracionato. La identificación de los organismos que no fermentaron la lactosa se llevó a cabo de acuerdo con las técnicas establecidas (10). Los sueros utilizados para la selección y tipificación de las cepas de *Shigella* fueron proporcionados por los doctores W. H. Ewing, del Communicable Disease Center, Atlanta, y S. B. Formal, del Walter Reed Institute of Research, Washington, D. C. La mayoría de los tipos de *Shigella* aislados fueron confirmados por Formal (11). La primera muestra se tomó siempre en las primeras horas siguientes al ingreso del niño

* Este trabajo se llevó a cabo en parte por un donativo con fines de investigación de la Lederle Laboratories Division, American Cyanamid Company. Se publicó en inglés en la revista *Pediatrics* de junio, 1959.

CUADRO NO. 1.—Resultados bacteriológicos en el grupo de control.

CASO No.	ANTES DEL TRATAMIENTO	DURANTE EL TRATAMIENTO	DESPUES DEL TRATAMIENTO
1	+ —	— — —	
2	+ + —	+ + +	
3	— +	— + — — —	
4	+	— — — — —	— — — — —
5	— +	— — — — —	— — + — — — +
6	+ —	— — + — — +	
7	+ +	— — — — —	+ — + — — — +
8	+ + —	— — — — —	
9	+	— — — — —	
10	+ —	+ + +	
11	+ +	+ + +	
12	+ —	+ + +	
13	— + +	+ + +	— + — —
14	+	— — —	
15	+ —	— —	
16	— +	+ + + + —	— —
17	— +	— + + + — —	— — — — —
18	— +	— — — — — +	— —
19	+ +	+ + + + —	— +
20	+ +	+ — — —	
21	+ —	— — — — + + +	
22	+ — —	+ — — — +	
23	+ +	+	
24	+ +	+ + — — + +	
25	+ — —	— — — — — +	— — — — + — — — +
26	+ +	— + — — —	
27	— +	+ — + + + —	— —
28	+	+ + — — +	
29	+ +	— + + + —	—
30	— +	— — — +	
31	+ +	+ +	
32	+ — +	+ +	
33	+ +	+ + + —	

 Cambio de medicamento
 Muerto

al Servicio, y las subsecuentes se repitieron a diario o cada tercer día, durante toda la hospitalización. Este esquema se modificó más tarde, de modo que, en total, se hicieron solamente 9 cultivos de materia fecal, uno diario durante los primeros 3 días, y a continuación, uno cada tercer día, hasta sumar 6 más. El distinto período de hospitalización y la disminución del número de casos bajo estudio por un fracaso terapéutico, fueron causa de una gran variación del número total de cultivos hechos de cada paciente; el promedio de ellos fue 10.

2. Selección de los casos

Se incluyeron en el presente estudio aquellos niños menores de 2 años que tenían

diarrea y en los que bacteriológicamente se comprobó, cuando menos por un coprocultivo, la existencia de *Shigella*. Se excluyeron las infecciones mixtas, en las cuales, además de la *Shigella*, había *Salmonella* o *colis* enteropatógenos.

3. Período de observación

Se estimó necesario, excepto los pacientes muy graves, colocar a todos los enfermos desde el principio bajo un período de observación, que duró 60 horas, y durante el cual el tratamiento consistió en la administración de soluciones electrolíticas, sangre y plasma por vía endovenosa, así como en medidas dietéticas y sintomáticas adecuadas, pero sin administrar ni tetraciclina ni pla-

teriológico si después del tratamiento los cultivos de heces resultaron negativos respecto a la *Shigella*, tras haber practicado un mínimo de 3 estudios después de la terapéutica.

7. Criterio clínico de recuperación

Se consideró curado un paciente al normalizarse la consistencia y el número de las evacuaciones, al desaparecer los vómitos y la fiebre, así como la necesidad de administrar líquidos por vía parenteral, y al volver el apetito.

8. Recaídas

Algunos enfermos, después de un período de aparente curación, tuvieron un nuevo episodio de diarrea; si aconteció después de 7 días o más de aparente curación, se calificó de recaída.

9. Fracasos

Aquellos enfermos, pertenecientes al grupo de la tetraciclina o al de control, que murieron, y aquellos en los que, por falta de resultados satisfactorios, hubo que suspender la tetraciclina o el placebo y usar otro medicamento, fueron considerados como fracasos. Nunca se hizo cambio alguno de medicación antes de transecurridas, cuando menos, 72 horas de tratamiento continuo.

10. Clasificación de la gravedad

De acuerdo con el curso del padecimiento antes de la admisión de los niños al hospital, se clasificó su intensidad en 3 grados: "mediano", "grave" y "muy grave". Para incluir un paciente entre los de intensidad "mediana", debía tener menos de 10 evacuaciones diarias, vómitos escasos, fiebre por lo general inferior a los 38,5°C., y signos moderados de deshidratación y acidosis.

Los casos "graves" tenían de 10 a 15 evacuaciones en 24 horas, vómitos de alimentos, incluso a menudo, de agua, fiebre de 39°C. ó más, deshidratación y respiración acidótica.

Los pacientes "muy graves" tenían más de 15 evacuaciones diarreicas por día, y a veces los padres las declaraban incontables;

vomitaban todo lo ingerido, fiebre de hasta 40 y 41°C., evidentes signos de deshidratación y desequilibrio electrolítico, y a veces obnubilación y escasa respuesta a los estímulos, y convulsiones.

11. Otras medidas terapéuticas

En las otras fases del tratamiento se siguieron en todos los enfermos los mismos procedimientos. La corrección hidroelectrolítica se basó sobre todo en el método propuesto por Govan y Darrow (12), modificado cuando era necesario de acuerdo con el curso clínico y los resultados de laboratorio. La alimentación se llevó a cabo gradualmente con leche semidescremada, después de un período de ayuno de 8 a 12 horas.

Las infecciones parenterales intercurrentes se trataron con penicilina.

Los enfermos se manejaron con arreglo a la "técnica de contagiosos", tratando así de prevenir las infecciones cruzadas.

MATERIAL

Constituyó el material 98 niños hospitalizados en el "Servicio de Lactantes del Hospital Infantil", de México de diciembre de 1953 a diciembre de 1957. De los 98 casos se eliminaron 39 durante el período de observación y quedaron 59 pacientes, de los cuales 33 formaron el grupo de control y 26 el de los tratados con tetraciclina (cuadro No. 3). Más del 60 % eran menores de 12 meses. El período transcurrido entre el comienzo de los síntomas agudos y la hospitalización fue por término medio de 12,5 días entre el grupo de control, y de 15,2 entre los tratados con tetraciclina. El promedio se calculó teniendo en cuenta solamente el último ataque de diarrea, pero se recogieron antecedentes de episodios de diarrea de muchos niños, que, en 9 casos, había sido casi continua por períodos de 2 a 17 meses.

En 63,6 % del grupo de control y en 61,5 % del grupo de la tetraciclina el peso era de 20 a 40 % menor que el normal correspondiente a la edad (desnutrición de segundo grado), y en 27,2 % y 34,6 % de los pacientes de los grupos de control y de la tetraciclina, respec-

CUADRO No. 3—Datos clínicos.

	No. de enfermos	Edad (meses)			Desnutrición Pérdida de peso		Promedio de duración de la enfermedad antes de la hospitalización (días)	Gravedad		
		<6	7 a 12	13 a 24	20 a 40%	>40%		Mediana	Grave	Muy grave
Tetraciclina	26	7	9	10	16	9	15,2	2	7	17
		(26,9%)	(34,6%)	(38,4%)	(61,5%)	(34,6%)		(7,6%)	(26,9%)	(65,3%)
Control	33	10	10	13	21	9	12,5	3	13	17
		(30,3%)	(30,3%)	(39,3%)	(63,6%)	(27,2%)		(9,0%)	(39,3%)	(51,5%)
Eliminados*	39	9	17	13	26	8	10,7	2	16	21
		(23,0%)	(43,5%)	(33,3%)	(66,6%)	(20,0%)		(5,1%)	(41,0%)	(53,8%)

* Enfermos eliminados durante el período de observación.

tivamente, la pérdida de peso fue superior al 40 % del normal para la edad (desnutrición de tercer grado) (13).

La gravedad se clasificó como "mediana" en 9,0 % del grupo de control y en 7,6 % del grupo de la tetraciclina; como "grave", en 39,3 % del grupo de control y 26,9 % del grupo de la tetraciclina, y, finalmente, como "muy grave", en 51,5 % del de control y en 65,3 % del de la tetraciclina.

Con el objeto de que se puedan comparar estos dos grupos, y los enfermos eliminados durante el período de observación, hemos incluido a estos últimos al final del cuadro No. 3.

RESULTADOS

Bacteriológicos

Se aisló *Shigella flexneri* en 92 pacientes y *Shigella boydii* en 6; los estudios de susceptibilidad a la tetraciclina practicados en 14 casos de los niños tratados con este antibiótico, mostraron que había resistencia a más de 50 microgramos por mililitro en 4 de ellos, mientras que en los 10 restantes se encontró susceptibilidad a concentraciones entre 0,6 y 2,5 microgramos por mililitro.

Once pacientes del grupo de la tetraciclina que mejoraron tuvieron, cuando menos, 3 coprocultivos después del tratamiento, y 4 de ellos permanecieron positivos. Seis de los del grupo de control que curaron y que tuvieron asimismo 3 ó más cultivos en materia fecal después del tratamiento, revelaron que, en 4, persistía la *Shigella* en las heces.

Clínicos

En 26 niños del grupo de la tetraciclina hubo 14 curaciones y 12 fracasos (4 muertes y 8 que necesitaron cambio de medicamento) No hubo recaídas. Cinco enfermos mejoraron entre el tercer y cuarto días después de iniciado el tratamiento con el antibiótico, otros 5 mejoraron entre los días quinto y séptimo, y los 4 últimos, entre el octavo y décimo-cuarto días. No hubo efectos indeseables atribuibles al uso de la tetraciclina.

Como puede verse en el Cuadro No. 4, en el grupo de control, formado por 33 enfermos, curaron 11 y se fracasó en 22 (7 muertes y 15 necesitaron la substitución del placebo por un antibiótico). No hubo recaídas.

Si tomamos en cuenta los resultados clínicos de los 39 pacientes separados en el período de observación, vemos que hubo 25 curaciones, 11 muertes y 3 recaídas. Entre los 25 que sanaron, 18 lo hicieron en las primeras 48 horas, 6 entre el segundo y el cuarto días y uno entre el quinto y séptimo. Los 11 que murieron recibieron tetraciclina sólo por un corto período antes de morir.

DISCUSION

La administración de tetraciclina fue seguida de curación clínica en el 53,8 % de los casos, cifra que, comparada con el 33,3 % del grupo de control que curaron, tiene significación estadística dudosa ($t = 1,6$). La acción de la tetraciclina fue lenta en 9 sujetos, siendo necesario 5 ó más días para llegar a una mejoría definitiva.

El porcentaje de curaciones con tetraci-

CUADRO No. 4.—Resultados del tratamiento.

	No. de enfermos	Sanaron		Murieron		Cambio de medicamento		Tiempo transcurrido después de la administración de la tetraciclina o del placebo necesario para la recuperación clínica (días)			
		No.	%	No.	%	No.	%	<2	3 a 4	5 a 7	8 a 14
Tetraciclina	26	14	53,8	4	15,3	8	30,7	0	5	5	4
Control	33	11	33,3	7	21,2	15	45,4	0	6	4	1

clina es menor que el obtenido por otros investigadores, para explicar lo cual deben invocarse la gravedad, el curso crónico y la desnutrición de nuestros pacientes. Lieberman y Jawetz (14) demostraron que, en niños con shigelosis, los casos crónicos y los portadores son más resistentes a los efectos de los antibióticos.

En 3 de los 4 casos en que la *Shigella* aislada era resistente a la tetraciclina, de acuerdo con las pruebas de susceptibilidad *in vitro*, fracasó el medicamento. Los estudios de susceptibilidad *in vitro* realizados por nosotros en los últimos años con 100 cepas de *Shigella* aisladas de niños con gastroenteritis, han puesto de manifiesto un 32 % de cepas resistentes al antibiótico (15); este factor debe invocarse también para explicar los pobres resultados terapéuticos.

El escaso número de individuos que sanaron y fueron objeto de estudios bacteriológicos suficientes después del tratamiento, hace difícil cualquier intento de evaluación de la acción de la tetraciclina sobre la *Shigella*; sin embargo, puede apreciarse que la curación clínica no significó en todas las circunstancias curación bacteriológica.

Un aspecto interesante fue el curso seguido por los 98 niños estudiados durante el período de observación. En 59 (60,2%) que más tarde formaron los grupos de tetraciclina y placebo, la evolución procedió con sólo discreta mejoría, traducida por la desaparición del vómito y la corrección parcial de la deshidratación y la acidosis. Los 39 restantes murieron o curaron rápidamente. En la literatura se encuentran observaciones semejantes, tales como las de Grossman (16), que obtuvo 30 mejorías de un grupo de 95 niños afectados de enteritis por *Shigella*, con tratamiento

simptomático solamente, y las de Garfinkel *et al.* (5), que consiguió con tratamiento de sostén exclusivamente mejoría de algunos adultos con disentería bacilar aguda.

En aquellos enfermos que curaron sin la administración de antibiótico, podemos reconocer dos tipos de evolución clínica: uno, en que la recuperación tuvo lugar gradualmente; otro, en que hubo cambios rápidos, pasando en un día o dos de un estado de evidente gravedad, a otro casi asintomático. Para explicar el primer tipo de evolución se puede indicar la superación de la infección por las defensas del paciente en el curso natural del padecimiento; con respecto al segundo, tenemos que concluir que la gravedad del cuadro clínico se halló en relación sobre todo con la deshidratación, choque y desequilibrio electrolítico.

Una vez dominados el vómito, la fiebre, deshidratación, acidosis y diarrea, el niño se encontró en una fase de curación clínica, pero cuando la infección persistía, era factible una nueva reactivación del proceso, que, sin tratamiento adecuado, conduciría a las mismas condiciones precarias de antes; este curso lo ejemplificaron los 3 niños que recayeron.

La mortalidad total durante el período de estudio fue de 22 para los 98 casos, a los que hay que agregar 3 pacientes más, que murieron después de eliminarse del estudio; 2 de ellos pertenecían al grupo de control y uno al de tetraciclina.

RESUMEN

Se estudiaron 98 niños hospitalizados, menores de 2 años, con gastroenteritis por *Shigella* (92 con *Sh. flexneri* y 6 con *Shigella boydii*) para determinar la efectividad de la

tetraciclina en el tratamiento de esta infección.

Durante las primeras 60 horas de hospitalización se logró la recuperación clínica de 28 de los 98 casos utilizando solamente líquidos por vía endovenosa y un período de ayuno. En este mismo lapso murieron 11 pacientes. Entre los 28 que se recuperaron, hubo 3 recaídas clínicas.

Los restantes 59 niños se dividieron, al azar, en 2 grupos, uno constituido por 26 casos, que recibieron tetraciclina, el otro formado por 33 a los que se administró placebo. De los 26 tratados con tetraciclina, sanaron 14 (53,8%), y se fracasó en 12 (4 murieron (15,3%) y 8 (30,7%) necesitaron

otro medicamento en vez de tetraciclina). De los 33 del grupo de control, curaron 11 (33,3%) y en 22 se fracasó (7 murieron (21,2%) y 15 (45,4%) empeoraron y hubo que tratarlos con un antibiótico).

El número de casos que curaron y de los que se hizo suficiente número de coprocultivos después del tratamiento es exiguo, tanto que no puede derivarse alguna conclusión segura respecto de la utilidad de la tetraciclina desde el punto de vista bacteriológico; sin embargo, se confirma el hecho conocido de que la recuperación clínica, con o sin el uso de antibióticos, no va seguida siempre de la desaparición de la *Shigella* en las heces.

REFERENCIAS

- (1) Olarte, J., Ramos-Alvarez, M., y Galindo, Emma: Aislamiento de *Shigella*, *Salmonella* y *Colis* enteropatógenos de los hisopos rectales de 802 casos esporádicos de diarrea, *Bol. Med. Hosp. Infantil Méx.*, 14:257, 1957.
- (2) Hardy, A. V.: Studies of Acute Diarrheal Diseases: Sulfonamides in Shigellosis, *Pub. Health Rep.*, 61:857, 1946.
- (3) Chang, S. Y., y Su, T. F.: Clinical Evaluation of Streptomycin in the Treatment of Bacillary Dysentery in Infancy and Childhood, *Jour. Pediat.*, 38:602, 1951.
- (4) Hand, A. M.; McLean, W. T., Jr., y Etteldorf, J. N.: Treatment of Diarrhea with Combined Aureomycin and Triple Sulfonamides (Aureomagma), *Jour. Pediat.*, 44:407, 1954.
- (5) Garfinkel, B. T.; Martin, G. M.; Watt, J.; Payne, F. J.; Mason, R. P., y Hardy, A. B.: Antibiotics in Acute Bacillary Dysentery. Observation in 1408 Cases with Positive Cultures, *Jour. Am. Med. Assn.*, 151:1157, 1953.
- (6) Finland, M.; Purcell, E. M.; Wright, S. S.; Love, B. D., Jr.; Mow, T. W., y Kass, E. H.: Clinical and Laboratory Observation of a New Antibiotic, Tetracycline, *Jour. Am. Med. Assn.*, 154:561, 1954.
- (7) Abbott, J. D., y Parry, H. E.: Sonne Dysentery Treated with Tetracycline. A Comparison with Phthalyl Sulphathiazole and Oral Streptomycin, *Lancet*, 1:16, 1955.
- (8) Ross, S.: Current Status of Antibiotic Therapy in *Shigella* and *Salmonella* Enteritis. *Antibiotic Annual 1954-1955*. Medical Encyclopedia, Inc., New York, 1955.
- (9) Wood, W. S.; Kipnis, S. P.; Spies, H. W.; Dowling, H. F.; Lepper, M. H., y Jackson, G. G.: Tetracycline Therapy. Clinical and Laboratory Observations on One Hundred Eighty-Four Patients Treated with Tetracycline, *Am. Med. Assn. Arch. Int. Med.*, 94:351, 1954.
- (10) Edwards, P. R., y Ewing, W. H.: Identification of Enterobacteriaceae. Burgess Publishing Company, 1955.
- (11) Formal, S. B.: Comunicación personal.
- (12) Govan, C. G., y Darrow, D. C.: The Use of Potassium Chloride in the Treatment of the Dehydration of Diarrhea in Infants, *Jour. Pediat.* 28:541, 1946.
- (13) Gómez, F.; Ramos-Galván, R.; Cravioto, J., y Frenk, S.: Malnutrition in Infancy and Childhood with Special Reference to Kwashiorkor, in Levine, S. Z., *Advances in Pediatrics*, Vol. 7. The Year Book Publishers, Inc., Chicago, Ill., 1958.
- (14) Lieberman, D., y Jawetz, E.: Treatment of Chronic *Shigella* Infection in Children with Oral Polymixins, *Pediatrics*, 8:249, 1951.
- (15) Olarte, J., y De la Torre, J. A.: Resistance of *Shigella flexneri* to Tetracycline, Chloramphenicol and Streptomycin. A Study of 131 Freshly Isolated Strains, *Am. Jour. Trop. Med. & Hyg. En prensa*.
- (16) Grossman, M.: *Shigella* Infections. Observations on Recognition and Management, *California Med.*, 82:96, 1955.