

# USO DE DOXICICLINA BISEMANAL COMO TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA "DIARREA DEL VIAJERO" \*

*Drs. M. Santosham, R. B. Sack, J. Froehlich, H. Greenberg, R. Yolken, A. Kapikian, C. Javier, C. Medina, F. Orskov, y I. Orskov. \*\**

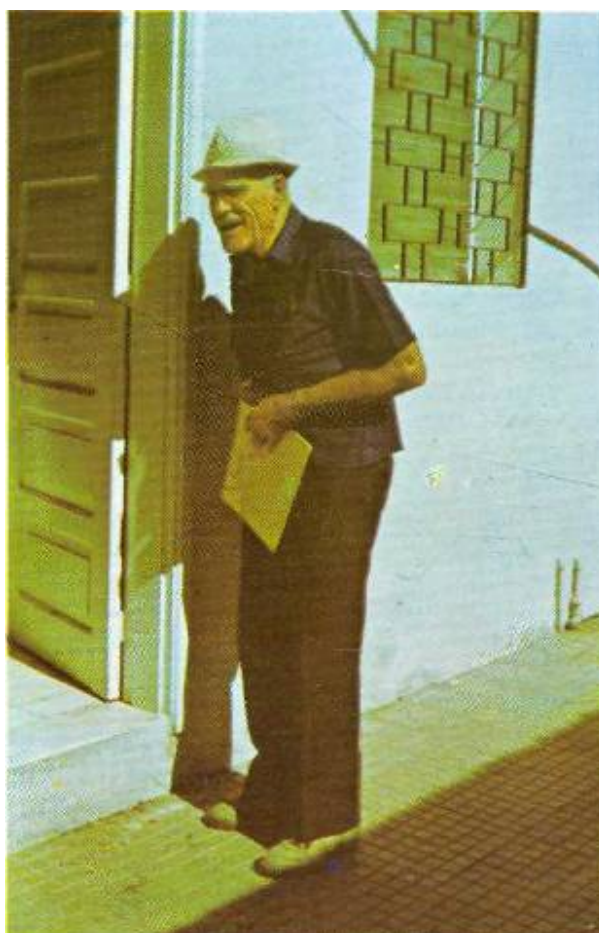
## RESUMEN

Se efectuó un estudio "doble ciego" para determinar la eficacia de doxiciclina oral bisemanal como preventivo para la diarrea del viajero, entre 40 voluntarios del Cuerpo de Paz en Honduras., en sus primeras 6 semanas después de arribar al país.

Los voluntarios tomaron 100mgs. de doxiciclina o un placebo por 3 semanas y fueron observados

\* Este trabajo fue originalmente publicado en *Journal of Infectious Diseases* 1981 143: 598 - 602 de donde ha sido resumido y adaptado con permiso de los autores para publicación en la *Revista Médica Hondureña*. EL EDITOR.

\*\* Grupo colaborativo internacional: Baltimore City Hospitals y Johns Hopkins University School of Medicine, The National Institutes of Health, Bethesda Md. USA. U.S. Peace Corps in Honduras y el Centro Colaborativo de la OMS para referencia e investigación sobre *Escherichia*, Copenhagen, Dinamarca



por 3 semanas más. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en las primeras 3 semanas. Sin embargo, hubo menos episodios ( $P < 0.05$ ) de diarrea en los pacientes tomando el antibiótico que en el grupo con el placebo al final de la segunda, tercera y cuarta semana: *E. coli* enteroxigénica fue el patógeno más común. En 13 de 21 muestras de heces el patógeno fue resistente al antibiótico.

La doxiciclina bisemanal fue efectiva marginalmente como preventivo en la diarrea del viajero y no fue efectiva en los casos de resistencia al antibiótico.

## INTRODUCCIÓN

La diarrea del "viajero" es un síndrome caracterizado por defecaciones líquidas que ocurren frecuentemente (tasa de 20-60o/o) en personas que viajan a países su bdes arrollad os. Puede ser causada por gran cantidad de agentes, siendo el más común *E. coli*.

El organismo produce 1 de 2 enterotoxinas, una que es lábil al calor y la otra estable al mismo. La mayoría de las variedades de *E. coli* son sensibles a los antibióticos y por eso se usó la doxiciclina; lo mismo se hizo en Kenya y Marruecos en estudios previos, donde una tableta de doxiciclina diaria previno la diarrea en el 800/0 de los casos. Aquí se trató de reducir la dosis por las siguientes razones:

- 1, Porque el antibiótico permanece por más de dos días en el intestino.

2. El período de incubación de la diarrea por *E. coli* es de 1-2 días.
3. El período de protección en Kenya y Marruecos de mostró que era efectivo aún una semana después de haber terminado el medicamento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos: 40 voluntarios del Cuerpo de Paz de 23-28 años de edad viajaron a nuestro país en agosto de 1978, y con su consentimiento participaron en el estudio. 21 habían viajado a países del "tercer mundo", de los cuales 15 ya habían experimentado "diarrea del viajero". Los voluntarios vivieron con familias de clase media de Tegucigalpa durante 10 semanas.

### EL DISEÑO

Doxiciclina de 100 mg, o placebo, fueron repartidos a los voluntarios en dos grupos escogidos al azar. Empezaron en Estados Unidos y después 2 veces por semana en nuestro país. La identificación del código (placebo o antibiótico), se guardó en Baltimore y no era conocido por los voluntarios o por los encargados del estudio.

Se recogieron muestras de orina un día después de tomar el antibiótico {o placebo) de 20 sujetos escogidos al azar para identificar la presencia del antibiótico.

Se siguió un "diario de diarrea" y ésta se definió como 3 ó más evacuaciones líquidas o una evacuación líquida con retortijones, vómito, fiebre y postración. "Heces flojas" indicaban sola-

mente una o dos evacuaciones por día sin ningún otro síntoma.

Se definió como recurrencia, a todo nuevo episodio de diarrea precedido por dos días de funcionamiento intestinal normal.

Estudios de Laboratorio: Se recogieron muestras de heces rutinariamente antes de partir de Estados Unidos y 10 días, 3 semanas y 6 semanas después de su arribo a Honduras. También se obtuvieron muestras durante el primero y segundo día de un episodio de diarrea Los especímenes fueron examinados por huevos y parásitos (en preparaciones frescas), se guardó una porción de heces en 3 ml de NaCl 0.85o/o (20oC) para identificación de rotavirus por el método de enzimo-inmuno-en-sayo ("Elisa<sup>5</sup>).

Las muestras para cultivo de bacterias se procesaron de acuerdo con métodos antes descritos. Los organismos toxigénicos fueron sometidos a estudio de susceptibilidad a los antibióticos por el método de difusión (discos) y dilución en agar. Se identificaron los serotipos con técnicas estandard.(3).

Investigación de Enterotoxinas: Todos los crecimientos bacterianos fueron examinados dentro de un período de tres meses por toxinas no estables al calor. Se usó la prueba in vitro con células adrenales y de ratón. Las toxinas estables al calor se determinaron usando ratones infantiles. Las pruebas de enterotoxinas fueron hechas en cepas de *E. coli* de todas las muestras de diarrea, de muestras de heces

sin diarrea, de voluntarios que se les encontró una muestra de diarrea con *E. coli* productor de toxinas estables al calor y de un muestreo de 20o/o del resto de muestras no diarréicas.

**SEROLOGIA:** Se obtuvieron muestras de suero antes que el voluntario partiera de los Estados Unidos, y 3 y 6 semanas después, una vez en el país. Se investigó la presencia de anticuerpos al rotavirus, a la enterotoxina no estable al calor y al agente Norwalk

**RESULTADOS:** 22 Voluntarios se asignaron al grupo placebo y 24 al antibiótico. Diez (41o/o) del grupo antibiótico y cinco (23 o/ o) en el grupo placebo tenían historia de diarrea del viajero. ( $x^2=1.91$ ;  $P > 0.10$ ).

La presencia del antibiótico se investigó en 41 voluntarios y se comprobó que todos los voluntarios estaban tomando el antibiótico correcto. No hubo diferencia significativa en casuística de diarrea durante y después de la administración del antibiótico. Sin embargo hubo un decremento significativo en el grupo con antibiótico en la segunda, tercera y cuarta semanas.

No hubo diferencia significativa en el promedio de duración de la enfermedad (2.4 y 2.8 en el grupo antibiótico y placebo respectivamente) antes y después de la administración del antibiótico.

El promedio de deposiciones durante el acmé del episodio de diarrea fue idéntico en los dos grupos.

Durante las primeras 6 semanas *E. coli* fue aislado en 8 (22o/o) de 36 casos (diarrea y defecaciones semi-sólidas) en el grupo placebo y en 6 (18o/o) de 32 casos de diarrea en el grupo de antibiótico. La bacteria fue detectada en 7 voluntarios asintomáticos (3 en el grupo placebo y 4 en el otro) durante colectas de rutina. Cuatro de éstos voluntarios (1 en placebo 4 en antibiótico) habían experimentado un episodio de diarrea antes de aislar la bacteria en la muestra rutinaria.

Solamente uno de estos episodios fue debido al *E. coli* enterotoxigénica (ETEC).

Dos voluntarios (uno en cada grupo) tuvieron episodios de diarrea después del aislamiento de ETEC en la muestra rutinaria, ninguno de estos episodios fue debido a ETEC.

Entre los cultivos de ETEC de 21 muestras durante el estudio, 13 (62o/o) de las muestras contenían por lo menos una cepa ETEC que fue resistente al antibiótico (16 cepas  $< 4$  mg/u; 22 cepas 16-64 ug/ml; 4 cepas 128ug/ml).

Durante el período de administración de antibiótico, las cepas de ETEC, 6 (66o/o) de nueve muestras en el grupo placebo y 5 (82o/o) de 6 en el grupo de doxiciclina fueron resistentes a la doxiciclina.

Después que la droga fue discontinuada la ETEC resistente al antibiótico fue aislada de 1 de 3 muestras en el grupo placebo y uno de cuatro muestras en el grupo del antibiótico.

De los organismos ETEC en las 21 muestras sólo 13 (62o/o) produjo LT (toxina lábil), en 5 (23o/o) hubo S T (toxina estable), solamente 2 (10o/o) produjeron ambas toxinas. Hubo 20 diferentes serotipos; el más común fue 027: H20 (todos productores de S T) que se encontraron en 3 personas. Los serogrupos 08 y 015 se encontraron en 2 personas.

*Shigella sonnei* fue identificada en muestras de un voluntario asintomático (del grupo del antibiótico) 3 semanas después del arribo al país. No hubo otros patógenos.

Dos voluntarios (en el grupo placebo) que tenían *Entamoeba histolítica* (trofozoítos) en muestras frescas, manifestaron diarrea sanguinolenta (uno en la segunda semana y el otro en la sexta). A uno de ellos también se le aisló ETEC. El rotavirus jamás se aisló de ninguna de las muestras.

Once (24o/o) de los voluntarios (7 del grupo antibiótico y 4 del grupo placebo) tuvieron evidencia serológica (4 veces más de incremento en los títulos de anticuerpo a LT) de reciente infección con ETEC de la variedad LT Sin embargo, 3 de estos voluntarios (uno del grupo placebo y dos del antibiótico) estaban asintomáticos.

A los voluntarios sintomáticos que tuvieron elevaciones en los títulos de anticuerpos (3 de cada grupo), se les detectó ETEC en las heces. Por lo contrario, seis de los 14 voluntarios en los cuales se les aisló LT—ETEC, tuvieron un aumento en titulaciones de anticuerpo a LT de 4 veces y más. Sin embargo, solo 5 de los

32 voluntarios en los cuales no se detectó ETEC—LT tuvieron un aumento de 4 veces o más ( $X^2=4.136, PL 0.05$ ) en el título de anticuerpos a LT. Cuatro (100/o) de los voluntarios (todos sintomáticos) tuvieron evidencia serológica de infección reciente con el agente Norwalk. Dos de estos voluntarios también tuvieron ETEC en muestras entre la 3era. y 6a semanas. Ninguno de los voluntarios tuvo evidencia serológica de infección reciente con rotavirus.

**RESULTADOS:** A diferencia de estudios previos, en los cuales la doxiciclina diaria previno la diarrea del viajero en 900/o de los voluntarios, el presente estudio mostró que la doxiciclina en dosis bisemanal fue solamente marginalmente efectiva para prevenir la enfermedad. Aunque el antibiótico no pudo reducir la frecuencia de diarrea, si previno el desarrollo de episodios múltiples en algunos individuos (comparando con el grupo placebo en la 2da., 3ra y 4ta semana).

A pesar de este último hallazgo, la intensidad de la enfermedad por diarrea fue similar en los dos grupos. Como en otros grupos, ETEC fue el patógeno más común aislado en los episodios de diarrea, sin embargo, este porcentaje es más bajo (210/o) comparado con lo observado en Marruecos (580/o) y en Kenya (33-600/o). Opuesto a esos estudios previos, sin embargo, las cepas de ETEC aisladas en Honduras eran resistentes a la doxiciclina.

La determinación de la presencia de anticuerpos en suero confirmó los datos previamente obteni-

dos de la diarrea del viajero. La presencia de anticuerpos a LT no es un indicador sensitivo de infección con ETEC productor de LT en los viajeros. El rotavirus no es común como agente etiológico de la diarrea del viajero. El agente Norwalk fue responsable del 100/o de los casos. Doxiciclina bisemanal fue solamente marginalmente efectiva como preventivo de la diarrea del viajero en Honduras. Este resultado pudo haber sido debido a:

- 1) La presencia de variedades de ETEC resistentes ala doxiciclina
- 2) Porque la administración del antibiótico fue muy infrecuente,
- 3) Por la presencia de otros agentes etiológicos que no eran sensibles a la doxiciclina y que no se pudieron identificar, 4) Por combinación de todos estos factores.

Es posible que la dosis bisemanal no produjo concentraciones suficientemente altas o adecuadas para inhibir las variedades resistentes de ETEC de Honduras. Parece razonable asumir que estas variedades pueden ser sensibles a dosis más altas del antibiótico como cuando se administra diariamente. Desafortunadamente no hay datos de los niveles del antibiótico en la luz del yeyuno en los humanos.

En vista que sólo en el 300/o de los casos se pudo identificar el agente causal, es posible que el 700/o de los casos de diarrea fueron causados por organismos no sensibles al antibiótico.

En estudios anteriores con doxiciclina diaria no se implicó a ningún patógeno en el 40-500/o los casos de episodios de diarrea

Sin embargo, en estos mismos estudios la diarrea fue prevenida en el 80-900/o de los casos, sugiriendo que la doxiciclina puede también prevenir la diarrea no causada por ETEC.

Para darle respuesta a estas preguntas son necesarios más estudios, utilizando dosis diarias de doxiciclina en áreas donde hay variedades de ETEC resistentes.

En el presente no recomendamos doxiciclina bisemanal para la prevención de la diarrea del viajero.

## REFERENCIA

Este trabajo fue resumido del original publicado en *Journal of Infections Diseases*, 1981, 143: 598-602.