

EXAMEN "CIEGO-DOBLE" DE METRONIDAZOL Y TINIDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE PORTADORES ASINTOMÁTICOS DE ENTAMOEBAS HISTOLYTICA Y ENTAMOEBAS HARTMANNI*

Rupert Spillman¹, Stephen C. Ayala² y Carmen Elena de Sánchez³

EXTRACTO

A 115 personas con infecciones asintomáticas por *Entamoeba histolytica*, o *E. hartmanni*, o ambas, se les dió metronidazol (750 mg 3 veces al día, durante 5 días), tinidazol (1 g 2 veces, por 2 días consecutivos), o un placebo de almidón. En las dos semanas siguientes al comienzo del tratamiento se examinaron 3 muestras de materias fecales. Reaparecieron quistes de *E. histolytica* en las heces del 37% de 30 personas que habían recibido metronidazol, en 62% de 34 que tomaron tinidazol y en 70% de 31 a quienes se dió el placebo. Los quistes de *E. hartmanni* se vieron de nuevo en 46% de 24 personas tratadas con metronidazol, en 69% de 16 con tinidazol y en 90% de 10 a quienes se administró placebo. Por su absorción rápida y por la corta duración del tratamiento, ambas drogas tienen poca eficacia frente a los portadores de amibas.

INTRODUCCION

El metronidazol es la droga de elección contra la amibiásis invasora a causa de la absorción rápida a partir del intestino delgado y de sus altos niveles de concentración en los tejidos. Pero esto se convierte en una desventaja al tratar los portadores asintomáticos pues para alcanzar una concentración efectiva de la droga dentro del colon se necesitan dosis elevadas durante un prolongado período de tiempo.

El tinidazol es otro compuesto del grupo nitroimidazol. También es efectivo para tratar las amibiásis invasoras y se ha informado que alcanza niveles sanguíneos más altos con dosis menores. La absorción rápida a partir del intestino delgado, la dosificación recomendada más baja, y una duración más corta en el tratamiento, sugieren que, como

el metronidazol, sería ineficaz para tratar las infecciones asintomáticas. Sin embargo, con frecuencia ambas drogas se usan para este propósito.

Se emprendió un estudio doblemente ciego para comparar la efectividad del metronidazol y del tinidazol en el tratamiento de la amibiásis intestinal asintomática. En el estudio se incluyeron varias personas infectadas con *Entamoeba hartmanni*, pues muchos laboratorios no hacen distinción entre esta pequeña especie inofensiva y la especie más grande, potencialmente patógena *E. histolytica*.

MATERIALES Y METODOS

En 115 personas, con edades entre 12 y 73 años, provenientes de Cali y de 2 municipios del vecino Departamento del Cauca (Caloto y Puerto Tejada), se identificaron 65 infecciones por *E. histolytica*, 20 por *E. hartmanni* y 30 por ambos parásitos. Durante las dos semanas que precedieron al tratamiento, se examinaron por lo menos dos muestras de materias fecales a cada persona. Después del primer día del comienzo del tratamiento, se obtuvieron nuevas muestras los días 7, 10 y 14. El seguimiento y control por un término mayor hubiera sido complicado, pues esta población está expuesta a reinfecciones constantes^{1,3}.

Se procuró estudiar la mayoría de las heces en el curso de pocas horas después de su recolección. Sin embargo, hubo que refrigerar algunas muestras durante la noche y analizarlas al día siguiente. En cada materia fecal se siguieron 3 procedimientos: 1) una muestra directa de 2 mg medidos con fotómetro⁴; 2) una concentración con ZnSO₄; y 3) una preparación fijada con Schaudinn que se coloreó con hematoxilina para confirmar el diagnóstico. Uno de los autores (C. E. de S.), con más de 10 años de experiencia en investigaciones y estudios donde se emplean estas técnicas, efectuó todos los diagnósticos parasitológicos.

Clínicamente todas las 115 personas eran normales. No se incluyeron individuos con mala nutrición o con otras enfermedades. Sólo una persona había recibido tratamiento anti-amibiano antes.

Se dividió a los pacientes en 3 grupos (metronidazol, tinidazol, placebo). Ni el personal de laboratorio, ni la enfermera supervisora, supieron cuál de los tratamientos se utilizó. Las drogas se suministraron según las dosificaciones que se recomiendan en Colombia para tratar la amibiásis invasora, es decir, tinidazol, 1 g 2 veces al día, durante 2 días consecutivos (y después placebos de almidón en los 3 días siguientes) y metronidazol en 3 dosis de 750 mg

* Este artículo fue publicado por los mismos autores con el título "Double-blind test of metronidazole and tinidazole in the treatment of asymptomatic *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba hartmanni* carriers". En *Amer J Trop Med Hyg* 25: 549-551, 1976. Los autores y el editor del *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Dr. Paul C. Beaver, autorizaron al Dr. Pablo Barreto para publicar la presente traducción en *Acta Médica del Valle*.

1. Centro Internacional para Investigación Médica, Universidad de Tulane - Universidad del Valle.
2. Profesor Asociado, Departamento de Microbiología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Instructora Auxiliar, Departamento de Microbiología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Cuadro 1. Resultados de la Comparación "Ciego-Doble" de Metronidazol, Tinidazol o Placebo en el Tratamiento de Portadores Asintomáticos de Entamoeba Histolytica y E. Hartmanni

Grupo de Tratamiento	Número de personas con							
	Entamoeba histolytica			Entamoeba hartmanni				
	Tratado	Exito	Fallo ^a	Tratado	Exito	Fallo	Intolerancia ^b	
Metronidazol (39) ^c	30	19 (63%)	11 (37%)	24	13 (54%)	11 (46%)	18 (46%)	
Tinidazol (42)	34	13 (38%)	21 (62%)	16	5 (31%)	11 (69%)	18 (43%)	
Placebo (34)	31	9 (30%)	22 (70%)	10	1 (10%)	9 (90%)	11 (33%)	

a Se encontraron quistes o trofozoitos en una o más de las muestras post-tratamiento.

b Mareos, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, vómito o diarrea.

c Número de personas en cada grupo

cada una, por 5 días seguidos. El grupo control recibió placebos de almidón 2 veces diarias durante 5 días. Una enfermera visitó diariamente a cada persona y supervisó la administración de los medicamentos.

Se consideró que hubo éxito cuando no se encontraron quistes, ni trofozoitos en ninguna de las 3 muestras de heces recolectadas en las 2 semanas después del tratamiento. Todas las personas que mostraban *E. histolytica* al finalizar el estudio recibieron un tratamiento antimicrobiano completo. Para analizar el significado estadístico de las diferencias se utilizó la prueba de chi cuadrado.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se erradicó *E. histolytica* satisfactoriamente en solo 50% (32 de 64) de las personas que recibieron una u otra droga (Cuadro 1). El éxito osciló entre 63% de 30 con metronidazol, 38% de 34 con tinidazol y 30% de 31 en el grupo con placebo. La diferencia entre las 2 drogas fue significativa estadísticamente ($p < 0.05$) pero no hubo significancia para la diferencia entre el tinidazol y el placebo.

Después de tomar metronidazol los quistes de *E. histolytica* reaparecieron inicialmente en la primera materia fecal examinada post-tratamiento de 3 personas, en la segunda muestra de 5 y en la tercera deposición de 3 individuos. En el grupo de tinidazol los quistes fueron vistos en la primera materia fecal examinada de 12 sujetos, en la segunda muestra de 6 personas y en la tercera deposición de otras 3.

Se observó *E. hartmanni* en las heces post-tratamiento de 22 de las 40 personas que recibieron una u otra droga. El éxito osciló desde 54% en 24 con metronidazol, el 31% de 16 con tinidazol, hasta 10% de 10 en el grupo con placebo. La diferencia entre los grupos metronidazol y control fue significativa estadísticamente ($0.01 < p < 0.02$) pero las diferencias entre las 2 drogas o entre el tinidazol y el placebo no lo fueron. Además, en personas que tomaron una u otra de las drogas, fue posible diagnosticar

7 infecciones por *E. hartmanni* que no se habían descubierto previamente. Como ninguna de las drogas fue efectiva en la erradicación de esta especie, puede ser que algunos de los informes publicados sobre fracasos en el tratamiento de *E. histolytica* sean el resultado de errores de identificación en el laboratorio.

En todos los casos donde no se logró éxito en la erradicación con ninguna de las drogas, hubo una marcada reducción en el número de quistes observados. Sin embargo, no sabemos de ninguna relación definitiva entre la patología de la amibiásis y la concentración de quistes en las heces, especialmente en portadores asintomáticos. Una colonia de amibas que excretase pocos quistes podría regresar rápidamente a su tamaño original.

Las infecciones amibianas son comunes en la población en estudio y aunque todas nuestras observaciones se hicieron dentro de las dos semanas siguientes a la iniciación del tratamiento, algunos de los hallazgos positivos se podrían atribuir a re-infección. Beaver et al.⁵ resumieron 70 infecciones en voluntarios humanos alimentados con quistes de *E. histolytica*; donde fue posible establecer los períodos de prepatencia, 96% de los voluntarios estaban pasando quistes en el curso de 2 semanas y 71% en una semana o menos, después de la inoculación.

Se informó evidencia de intolerancia, posiblemente asociada con el tratamiento en 18 personas (46%) que recibieron metronidazol, en 18 (43%) de quienes tomaron tinidazol y en 11 (33%) del grupo placebo. Las quejas más comunes fueron: mareos, dolor de cabeza, náuseas, dolor abdominal, vómito y diarrea. Aunque las diferencias no son estadísticamente significantes, los síntomas fueron más intensos en las personas que recibieron metronidazol. En 2 casos, no incluidos en la tabulación, se suspendió el tratamiento con metronidazol.

Los efectos colaterales a las drogas del grupo metronidazol-tinidazol se pueden reducir disminuyendo la dosis o la duración del tratamiento. Sin embargo, esto contradice el propósito de mantener concentraciones elevadas de la

droga en el colon para erradicar la colonia de amibas de portadores asintomáticos. Aún con las dosificaciones más altas la eficiencia de ambas drogas fue baja.

Nuestros protocolos de exámenes de heces (cada una de las 3 muestras post-tratamiento estudiadas por examen directo, concentración con ZnSO₄, y tinción con hematoxilina férrica) fueron más sensibles que los usados en muchas otras investigaciones. Esto puede contar en la baja eficacia de la droga que encontramos, si se compara con otros informes publicados⁶. Ni el metronidazol ni el tinidazol erradicaron efectivamente *E. histolytica* del intestino de muchos portadores asintomáticos, aunque el metronidazol tuvo casi 2 veces más éxitos que el tinidazol (63% vs 38%). Como no hubo diferencias significantes entre la tasa de éxito con tinidazol y la debida al azar (grupo del placebo de almidón) y como los quistes se encontraron a menudo aún en el primer examen después del tratamiento con tinidazol, concluimos que esta droga no es efectiva para el tratamiento de portadores asintomáticos de *E. histolytica*. Sin embargo, se han informado resultados más satisfactorios con tinidazol cuando se administró en un período de 3 días⁷.

En conclusión, en vista de la baja efectividad del metronidazol y la aparente ineficacia del tinidazol a las dosis usadas (en comparación con los placebos de almidón en el grupo control), no recomendamos usar estas drogas costosas y con frecuencia mal toleradas para el tratamiento de portadores asintomáticos de *E. histolytica*. En cambio, parecen mucho más apropiadas las drogas no absorbibles, activas en la luz del intestino^{6,8-10}.

AGRADECIMIENTOS

Rosalba Sandoval, Luz Esquivel, Clementina Sandoval y Teresa Sandoval, supervisaron la administración de las drogas y las observaciones subsecuentes de las personas estudiadas. Agradecemos al Dr. Antonio D'Alessandro su ayuda en la preparación del manuscrito.

SUMMARY

One hundred and fifteen persons with asymptomatic *Entamoeba histolytica* or *E. hartmanni* infection, or both, were given metronidazole (750 mg three times daily for 5 days), tinidazole (1 g twice daily on 2 consecutive days), or a starch placebo. Three post-treatment stools were examined in the 2 weeks following initiation of treatment. Cysts of *E. histolytica* reappeared in the stools of 37% of 30 given metronidazole, 62% of 34 given tinidazole and 70% of 31 given placebo. Cysts of *E. hartmanni* reappeared in the stools of 46% of 24 given metronidazole, 69% of 16 given tinidazole, and 90% of 10 given placebo. Rapid absorption and short duration of treatment make both drugs ineffective for the treatment of ameba carriers.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Amebiasis. Report of WHO Expert Committee. Tech Rep Ser No. 421, 1969.
2. Woodruff, A. W. y Bell, S.: The evaluation of amoebicides. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 61: 435-440, 1967.
3. Kanani, S. R. y Knight, R.: Experiences with the use of metronidazole in the treatment of non-dysenteric intestinal amoebiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 66: 244-249, 1972.
4. Beaver, P. C.: The standardization of fecal smears for estimating egg production and worm burden. *J Parasitol* 36: 451-456, 1950.
5. Beaver, P. C., Jung, R. C., Sherman, H. J., Read, T. R. y Robinson, T. A.: Experimental *Entamoeba histolytica* infection in man. *Amer J Trop Med Hyg* 5: 1000-1009, 1956.
6. Elsdon-Dew, R.: The aetiology, diagnosis and treatment of amoebic disease. *Arch Invest Med* 5: (suppl. 2) 561-564, 1974.
7. Schenone, H., Orfali, A., Galdames, M. y Rojo, M.: Tratamiento de la amibiásis y la giardiasis en niños mediante la administración oral de tinidazol, un agente antiprotozoario de amplio espectro. *Bol Chil Parasitol* 30: 76-79, 1975.
8. D'Alessandro, A.: Actualización de los tratamientos de las parasitosis intestinales. *Acta Med Valle* 3: 117-122, 1972.
9. Powell, S. J., Steward-Wynne, E. J. y Elsdon-Dew, R.: Metronidazole combined with doloxanide furoate in amoebic liver abscess. *Ann Trop Med Parasitol* 67: 367-368, 1973.
10. Wolfe, M. S.: Nondysenteric intestinal amoebiasis. Treatment with diloxanide furoate. *J Amer Med Assoc* 18: 1601-1604, 1973.