

Eficacia y seguridad del ceftibutene vs trimetoprim-sulfametoxazol, en niños con gastroenteritis bacteriana

Ernesto Escobedo Chávez,* Guadalupe Fernández Corte,* Gerardo Flores Nava,
Irma Jiménez Escobar*

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la seguridad y efectividad del ceftibutene en el tratamiento de enfermedad diarreica bacteriana en niños, en comparación con trimetoprim/sulfametoxasol (TMT/SMX).

Material y métodos. Se estudiaron a 60 niños con diarrea aguda bacteriana, entre seis meses y seis años de edad. Se dividieron en dos grupos de 30 niños. El grupo I recibió TMT/SMX a dosis de 8 mg/kg/día en dos dosis y el grupo II recibió ceftibutene a dosis de 9 mg/kg/día, en una sola dosis; ambos medicamentos durante cinco días. A todos los pacientes se les tomaron; coprocultivo, citología de moco fecal, búsqueda de sangre en heces, citología hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática.

Resultados. No se encontraron diferencias significativas al comparar edad, sexo y número de evacuaciones al ingreso del estudio. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron; ataque al estado general, evacuaciones con moco y sangre, vómito y fiebre. Todos los niños de ambos grupos se curaron clínicamente. La bacteria predominante fue la *Escherichia coli*. En ningún grupo presentaron efectos adversos a los medicamentos.

Conclusiones. Los resultados parecen mostrar que el ceftibutene es tan eficaz y seguro como TMT/SMX, en el tratamiento de la diarrea bacteriana en niños. Tiene la ventaja de administrarse una sola vez al día, con lo que se evitan tratamientos incompletos.

Palabras clave: Diarrea, trimetoprim con sulfametoxasol, ceftibutene.

La enfermedad diarreica es un problema de salud pública en los países en desarrollo.^{1,2}

De los cuadros diarreicos que ocurren en niños, cabe estimar que 95% se autolimitan, es por ello que el trata-

SUMMARY

Objective. To evaluate the security and effectiveness of ceftibuteno for the treatment of children with bacterial diarrhea in comparison with trimethoprim and sulfamethoxazole.

Material and methods. 60 patients were studied with diagnosis of bacterial diarrhea, the children were six months to six-year-olds. They were divided in two groups; the group I received TMT/SMX at doses PO, the group II received ceftibuteno dose 9 mg/kg/day POR every 24 hours during five days. Stool culture, fecal cytology, fecal blood test, hematic cytology, blood chemistry and hepatic panel and urine tests were realized in all the patients.

Results. We found not statistical differences when comparing age, sex, number of evacuations and diarrhea days. The most frequent clinical manifestation were, bad general state, blood and mucus in stool, vomiting and fever in both groups.

All the patients recover health with the treatment. The principal bacteria isolated were *Escherichia coli*. No one adverse alteration in laboratory test was observed.

Conclusion. The cephtibuteno at dese once a day was as effective and secure as TMT/SMX for treat bacterial diarrhea in children.

Key words: Diarrhea, trimethoprim with sulfamethoxazole, cephtibuteno.

miento se enfoca a la hidratación oral, la educación a la familia y una alimentación adecuada, durante estos eventos.³⁻⁵ Sin embargo existen gastroenteritis de origen bacteriano que requieren de manejo antimicrobiano,⁶ siendo los antibióticos más utilizados el trimetoprim-sulfametoxazol (TMT-SMX), la ampicilina y la amoxicilina.⁷

El TMT-SMX es una combinación de antibacterianos que produce un doble bloqueo secuencia de la síntesis

* Subdirección de Pediatría. Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud.

de folatos. El trimetoprim bloquea la conversión de dihidrofolatos a tetrahidrofolatos, mientras que el sulfametoaxazol inhibe la formación de dihidrofolatos. Tienen un efecto sinérgico, mayor actividad antibacteriana y un espectro muy amplio *in vitro*, que incluye a bacterias como: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, *Shigella* y *Salmonella* entre otras.⁸

El ceftibuten es una nueva cefalosporina oral que se administra una sola vez al día, tiene excelente biodisponibilidad y se ha demostrado actividad *in-vitro* contra bacterias grampositivas y negativas, sobre todo enterobacteria del tipo de *Escherichia coli*, *Klebsiella sp.*, *Serratia sp.*, *Shigella sp.*, *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*.⁹

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la seguridad y eficacia del ceftibuten par el tratamiento de niños con gastroenteritis aguda bacteriana, en comparación con TMT-SMX.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental prospectivo, comparativo, en el cual se estudiaron 60 niños entre 6 meses y 6 años de edad, en el periodo de un año (julio de 1995 a junio de 1996). Todos tenían como diagnóstico: infección gastrointestinal sintomática bacteriana.

Los criterios de selección fueron; diagnóstico clínico de diarrea aguda, ataque al estado general, evacuaciones con sangre, macro o microscópica, confirmación de diarrea bacteriana mediante coprocultivo y consentimiento del padre o tutor.

Se excluyeron a los pacientes que presentaban antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de las drogas empleadas, a los que habían recibido antibiótico dos semanas previas, a los pacientes con septicemia, con choque y con insuficiencia renal o hepática, y aquellos cuyo coprocultivo fue positivo para: *Rotavirus*, *Campylobacter*, *Giardia lamblia* o *Entamoeba histolytica*.

Se eliminaron los niños en los que el expediente clínico o los resultados de laboratorio estaban incompletos, además de aquellos que habiendo ingresado por diarrea tuvieron coprocultivo negativo o fueron dados de alta voluntaria.

Una vez seleccionados los pacientes se distribuyeron de acuerdo a una tabla de número aleatorios en dos grupos: El Grupo I recibió TMT-SMX, a razón de 8 mg/kg/día, por vía oral, administrado cada 12 horas por 5 días.

El grupo II que recibió ceftibuten a dosis de 9 mg/kg/día, por vía oral administrado cada 24 horas y por 5 días.

En todos los casos se hizo una historia clínica completa y valoraciones médicas subsecuentes, los días 2 o 3 y 5 o 7; después de haber iniciado el tratamiento, se anotaron los signos y síntomas, con particular interés en el

número y características de las evacuaciones, la presencia o ausencia de vómito, pujo, deshidratación, fiebre y ataque al estado general. También se hizo citología del moco fecal y coprocultivo al inicio y al final del tratamiento, y otros estudios de laboratorio como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de la función hepática, examen general de orina y búsqueda de sangre en las evacuaciones con bili-labstix (MR) en los mismos días de la valoración clínica subsecuente.

Se consideró diarrea aguda a la presencia de heces líquidas o acuosas, en número mayor de tres en 24 horas y por un tiempo de evolución menor a siete días.¹⁰

La eficacia clínica se evaluó de acuerdo a los siguientes criterios:

- a) Curación: desaparición de los signos y síntomas de infección, con retorno a las condiciones basales previas a la infección.
 - b) Mejoría: disminución clínicamente significativa de los signos y síntomas, aunque sin retorno a las condiciones basales.
 - c) Falla: Persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas.
- La eficacia bacteriológica se evaluó observando el coprocultivo al fina, con los siguientes criterios:
- a) Curación: Bacteria responsable de la infección ausente al terminar el tratamiento.
 - b) Falla: persistencia de la bacteria al finalizar el tratamiento.
 - c) Sobreinfección: Presencia de una bacteria que requiere de tratamiento específico.
 - d) Colonización: Presencia de una nueva bacteria pero que no requiera de tratamiento específico, debido a que el niño se consideró curado clínicamente.

Para el análisis estadístico de los resultados se usaron las pruebas de: Ji cuadrada, exacta de Fisher y "t" de student, considerando como nivel de significancia una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Las características generales de los pacientes se muestran en el cuadro 1; en ella se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, sexo, número de evacuaciones y días de diarrea; la edad promedio de los 60 niños fue de 16 meses.

En el cuadro 2, se presenta la sintomatología de los pacientes al momento del ingreso, destacando el elevado porcentaje de pacientes con ataque al estado general, fiebre y presencia de evacuaciones con moco, pero no hubo diferencia al comparar ambos grupos. La respuesta clíni-

Cuadro 1. Características generales de los niños con diarrea aguda bacteriana que fueron sometidos a tratamiento con trimetoprim-sulfametoaxazol (grupo I) y ceftibuten (grupo II).

Variable	Grupo I $\bar{X} \pm s$	Grupo II $\bar{X} \pm s$	p
Edad (meses)	17 ± 11	15 ± 10	0.84*
Sexo (m: f)	18:12	16:14	0.79**
Días de diarrea	2 ± 0.9	2 ± 1	0.54*
Evacuaciones al día	6 ± 2	5 ± 1	0.11*

* t de Student. ** Ji cuadrada.

Cuadro 2. Sintomatología de los niños con diarrea aguda bacteriana sometidos a tratamiento con trimetoprim-sulfametoaxazol (grupo I) y ceftibuten (grupo II).

Dato clínico	Grupo I n	Grupo II n	p*
Ataque al estado general	30	30	1.0
Moco en evacuaciones	24	27	0.42
Sangre macroscópica	13	9	0.42
Sangre microscópica	17	21	0.42
Fiebre	23	21	0.77
Vómitos	17	16	1.0
Deshidratación	3	7	0.22
Pujo	15	16	1.0

* Ji cuadrada (ninguna fue significativa).

ca fue satisfactoria en todos los casos: curaron al término del tratamiento. En el grupo I. Los estudios bacteriológicos informaron que el tratamiento instituido falló entre tres pacientes y en uno hubo una colonización, mientras en el grupo II hubo dos fallas; la diferencia no fue estadísticamente significativa (*Cuadro 3*).

Respecto a las bacterias encontradas en el coprocultivo (*Cuadro 4*) tampoco hubo diferencias. Se encontró predominio de *Escherichia coli* en poco más de dos tercios de los casos (68%) seguida por *Salmonella*, *Shigella* y *Citrobacter*, con 7% de cada una.

No se presentaron efectos adversos atribuibles a los medicamentos y no se encontraron alteraciones de laboratorio que ameritasen la suspensión o cambio del medicamento; cabe mencionar que todos los niños egresaron asintomáticos, después de haber terminado el tratamiento.

DISCUSIÓN

La respuesta clínica en ambos grupos fue favorable, ya que en todos los casos, se logró la remisión de la sinto-

Cuadro 3. Respuesta bacteriológica al tratamiento con trimetoprim-sulfametoaxazol (grupo I) y Ceftibuten (grupo II).

Respuesta	Grupo I	Grupo II	p*
Curación	26	28	0.671
Falla	3	2	—
Sobreinfección	0	0	—
Colonizados	1	0	—

* Ji cuadrada.

Cuadro 4. Bacterias aisladas en el coprocultivo en los dos grupos de niños tratados con trimetoprim-sulfametoaxazol (grupo I) y Ceftibuten (grupo II).

Bacteria	Grupo I	Grupo II
<i>Escherichia coli</i>	21	20
<i>Citrobacter freundii</i>	2	2
<i>Salmonella sp</i>	1	3
<i>Shigella sp</i>	2	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1

matología; en la respuesta bacteriológica fueron muy pocos casos en los que no se logró la curación.

En cuanto a la seguridad de los medicamentos se encontró, como en estudios previos,^{9,11} que ambos medicamentos fueron bien tolerados; no se presentaron efectos colaterales y no hubo alteraciones en los estudios de laboratorio en los dos grupos.

Los resultados sugieren que el ceftibuten, administrado, una vez al día, es tan efectivo como el TMT-SMX dado dos veces al día en el tratamiento de las diarreas agudas bacterianas, por lo que es una buena alternativa terapéutica. El hecho de ser administrado una vez al día, es una ventaja ya que permite mayor apego al tratamiento que es una de las principales causas de resistencia bacteriana a los antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull Who* 1982; 60: 605-9.
2. Anónimo. Morbidity, mortality and treatment surveys. In: *world health organization programme for control of diarrhoeal diseases*. Fifth programme report 1984-1985, Ginebra: world health organization. WHO/CDD/86 1986; 16: 28-39.
3. Moto HF, Rodríguez LG. Tratamiento del niño con enfermedad diarreica III. Tratamiento de la deshidratación. *Gac Med Mex* 1991; 127: 276-281.

4. Gutiérrez TG. Tratamiento integral del niño con diarrea. En: *Hidratación oral en diarreas. Primer seminario taller internacional.* Mota HF, Velásquez JL. Unicef 1985: 105-109.
5. Mota HF, Velázquez JL. Hidratación oral en diarrea aguda, en: Velásquez JL. Alteraciones hidroelectrolíticas en pediatría. 1^a ed. *Ediciones médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez*, México 1991: 170-5.
6. Nesbitt FC, Sotelo CN. El uso de antibióticos en el manejo de la diarrea aguda. En enfermedad diarreica en el niño. *Publicación técnica de la Academia Mexicana de Pediatría.* México 1994: 107-112.
7. Naime LJ, Fauré VA. Tratamiento de la diarrea bacteriana aguda con brodimoprina en niños. *Rev Mex Puer Ped* 1996; 3: 81-85.
8. Smith LG, Sensakovic J. Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Med Clin North Am* 1982; 66: 143-53.
9. Ceftibuteno. Una nueva cefalosporina oral para infecciones pediátricas. *Pediatric Infect Dis J* 1993; 12(suplemento en español): S13-S20.
10. Sistema Nacional de Salud. Consejo nacional para el control de las enfermedades diarreicas. Manual de procedimientos. Guía para el manejo efectivo de niños con diarrea y pacientes con cólera. 7^a. Ed. México. 1993.
11. Kammer RB. Experiencia mundial sobre la seguridad de la suspensión pediátrica de ceftibuteno. *Ped Infect Dis J* 1993; 12(suplemento en español): S65-S67.

Correspondencia:
Dr. Ernesto Escobedo Chávez.
Subdirección de Pediatría.
Hospital General
Dr. Manuel Gea González.
Calz. de Tlalpan 4800
Col. Toriello Guerra
Deleg. Tlalpan, C.P. 14000
México, D.F.
Tel: 56-65-35-11, ext. 126:
Fax: 56-65-09-79