

## RESUMEN

### EFICACIA, ADHERENCIA Y COSTO DE CIPROFLOXACINO EN TABLETAS EN DIARREA DISENTÉRICA.

**OBJETIVO**, determinar la adherencia, eficacia y costo del tratamiento con ciprofloxacino en niños con diarrea disentérica.

**MATERIAL Y MÉTODOS**, el estudio se realizó en 23 pacientes de 2 meses a 14 años de edad, de ambos sexos con diagnóstico clínico de diarrea disentérica, atendidos en consulta externa del Hospital Belén de Trujillo, Hospital de ESSalud del distrito de Florencia de Mora y en un consultorio de práctica privada ubicado en el cercado del distrito de Trujillo entre enero a noviembre del año 2013; el tratamiento se realizó con ciprofloxacino en tabletas, 20 mg por kilo de peso corporal dos veces al día, cada 12 horas, el control y respuesta clínica al tratamiento se evaluó a las 24, 48 y 72 horas, con la revisión de las características de la última deposición del niño. El tratamiento con ciprofloxacino fue considerado eficaz si se evidencio una disminución gradual del moco y/o sangre en las deposiciones en las primeras 48 horas, con un máximo de 72 horas de iniciado el tratamiento.

**RESULTADOS**, se encontró que el 86,95% de los niños mostraron mejoría a las 72 horas de tratamiento, la adherencia al mismo fue de 91,3%, y el costo total fue cinco nuevos soles.

**CONCLUSIONES**, El ciprofloxacino es eficaz en el tratamiento de la diarrea disentérica, su accesibilidad con respecto al costo y adherencia se puede lograr si se prescribe la tableta triturada y disuelta en una bebida agradable para el niño.

**Palabras clave:** diarrea disentérica, adherencia, eficacia, ciprofloxacino (BIREME DeCS)

## **ABSTRACT**

### **EFFECTIVENESS, ADHERENCE AND COST OF CIPROFLOXACIN TABLETS IN THE TREATMENT OF DYSENTERIC DIARRHEA IN CHILDREN**

**OBJECTIVE:** To determine the effectiveness, adherence and cost of ciprofloxacin treatment on children with dysenteric diarrhea.

**MATERIAL AND METHODS:** The study was conducted on 23 patients ranging in age from 2 months to 14 years, of both sexes, who had a clinic diagnosis of dysenteric diarrhea and were attended as pediatric outpatients between January and November of 2013 at Hospital Belen of Trujillo, EsSalud District Hospital of Florencia de Mora, and a private clinic in the District of Trujillo. The patients were treated with 20 mg of ciprofloxacin per kilogram of body weight, administered in two dosages, each taken every 12 hours in tablet form. Clinical control and response to treatment was evaluated at 24, 48, and 72 hours, with macroscopic observation of the characteristics of the child's latest bowel movement. Treatment with ciprofloxacin tablets was considered successful if there was evidence of a gradual reduction of mucus and/or blood in the stool in 48 hours, within a maximum of 72 hours since start of treatment.

**RESULTS:** 86.95% of the patients showed improvement within 72 hours of treatment. Adherence to treatment was 91.3%. Total cost of treatment was five soles.

**CONCLUSIONS:** Ciprofloxacin is effective in the treatment of dysenteric diarrhea, accessible in cost, and adherence-encouraging if the prescribed tablet is reduced to powder and then dissolved in a liquid that the child patient enjoys drinking.

**Key words:** adherence, dysenteric diarrhea, effectiveness, ciprofloxacin. (BIREME DeCS)

## INTRODUCCION

Las enfermedades diarreicas, después de la neumonía, son la segunda causa de muerte de niños menores de cinco años, en especial si existe co-morbilidad con desnutrición o inmunosupresión, llegando a ocasionar la muerte de cerca de 1,5 millones de niños cada año <sup>(1)</sup>; en Perú, según la Encuesta Nacional Demográfica y de Salud Familiar del 2009 <sup>(2)</sup>, informa una incidencia de diarrea aguda infecciosa en menores de 5 años de 14%, con mayor afectación en niños de 12 a 23 meses (22.7%) y menor en niños de 48 a 59 meses (7.1%).

Las enfermedades diarreicas por lo general son consecuencia de la exposición a alimentos o agua contaminada o transmisión de una persona a otra con una higiene deficiente; estas pueden provocar una excesiva pérdida de agua y electrolitos ocasionando diversos grados de deshidratación con riesgo de muerte.

La diarrea se define como la deposición de tres o más veces al día de heces sueltas o líquidas y por sus características se identifican tres tipos; diarrea acuosa, diarrea disentérica y diarrea persistente, que dura más de 14 días <sup>(1)</sup>, puede estar ocasionadas por diversos micro-organismos como bacterias, virus o parásitos <sup>(3)</sup>. El agente patógeno que se aísla con más frecuencia es el Rotavirus, aun cuando su perfil epidemiológico puede haber cambiado ante la administración de vacuna antirrotavirus. Otros microorganismos que se encuentran con cierta frecuencia son: *Escherichia coli* enteropatógena (ECEP), *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET), *Campylobacter jejuni*, *Salmonella sp.* y *Shigella sp.*, <sup>(4)</sup>

En Cuba <sup>(5)</sup>, en un estudio realizado en 960 pacientes menores de 5 años hospitalizados por diarrea aguda, aproximadamente el 12% presento disentería. En Perú La diarrea con sangre se presentó en el 1.3% de los niños menores de 5 años y alrededor del 5% en niños de las provincias de Loreto y Pasco <sup>(2)</sup>.

Las bacterias identificadas con más frecuencia son *Shigella sp* y *Salmonella*<sup>(5)</sup>. La *Shigella* es una bacteria aeróbica Gram negativa, altamente infectiva, una pequeña cantidad de inóculo es capaz de producir enfermedad gastrointestinal; los síntomas se presentan después de 2 a 4 días con fiebre elevada, hiporexia, náusea, vómitos, dolor abdominal y diarrea; al inicio las deposiciones suelen ser líquidas abundantes, seguido de deposiciones mucosas y sanguinolentas, frecuentes, de pequeño volumen, asociada a pujo y tenesmo<sup>(6)</sup>.

El blanco de acción patógeno de la shigella es la mucosa colónica, sin embargo se ha visto que dependiendo de la virulencia y la respuesta del huésped puede provocar sepsis principalmente en pacientes desnutridos e infectados por *S. dysenteriae*. El tratamiento antimicrobiano es importante, para acortar el tiempo de enfermedad y el tiempo de eliminación del patógeno<sup>(6)</sup>.

En un estudio de resistencia antimicrobiana de *Shigella*, encontraron de 40 a 90% de resistencia a los antibióticos como ampicilina, trimetoprim/sulfametoxazol y cloranfenicol<sup>(7)</sup>, los mecanismos de resistencia que se le atribuyen son; la producción de  $\beta$ -lactamasas que inactivan a las cefalosporinas; enzimas que inactivan a los aminoglucósidos, reducción de la concentración intracelular de antibióticos afectando la acción de los macrólidos, tetraciclinas y fluoroquinolonas y alteración del sitio blanco del antibiótico<sup>(8)</sup>.

Ante la creciente resistencia de las especies de *Shigella* a la ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol, las fluoroquinolonas han surgido como una buena opción de tratamiento contra esta bacteria<sup>(9)</sup>; su mecanismo de acción se fundamenta en su acción sobre la ADN girasa en organismos Gram negativos (topoisomerasa IV en organismos Gram positivos), enzimas esenciales para la replicación y transcripción del ADN, su inhibición conduce a la muerte de las bacterias<sup>(10)</sup>.

Actualmente el ciprofloxacino se convierte en el antimicrobiano de primera elección para shigellosis<sup>(11)</sup>, sin evidencia de incremento significativo del riesgo de afectación articular con el uso de quinolonas a dosis establecidas<sup>(12,13)</sup>. Un estudio en África en niños de 1 a 12 años con shigellosis, con tratamiento de ciprofloxacino 15 mg/kg dos veces al día por 3 y 5 días; la remisión clínica y bacteriológica fueron iguales con ambos esquemas. El dolor articular se presentó en 8 pacientes, 4 en cada grupo, pero sin artropatía en un seguimiento de 14 días después del tratamiento<sup>(14)</sup>.

La OMS recomienda a las fluoroquinolonas como la droga de elección por las siguientes razones: alta resistencia al cotrimoxazol y otras drogas, rápida resistencia y reacción cruzada del ácido nalidíxico con las fluoroquinolonas y paradójicamente con más efectos artropáticos que la ciprofloxacino, pobre penetración a la mucosa intestinal de los aminoglucósidos, el elevado costo de la azitromicina y un alto costo con una alta tasa de falla de cura bacteriológica de las cefalosporinas de tercera generación como la cefixima.<sup>(9)</sup>

La conducta de administrar un antibiótico a un niño con diarrea disentérica es variable, se apoya en criterios clínicos<sup>(15,16)</sup> y en el reporte de evidencias científicas. Ante la dificultad en la determinación microbiológica del agente causal de la disentería y ante la resistencia de la shigella a los antibióticos de primera línea, una medida de control sería recomendar ciprofloxacino estrictamente solo en niños con presencia de sangre visible en heces y datos clínicos de shigellosis con el fin de limitar la propagación de este patógeno entérico altamente contagiosa y asegurar un tratamiento de alta eficacia, bajo costo y buena aceptación; ante esta realidad se plantea determinar el nivel de eficacia, adherencia y costo de ciprofloxacino en tabletas en el tratamiento de diarrea disentérica en niños.

## MATERIAL Y METODO

El estudio se llevó a cabo en 23 pacientes de 2 meses a 14 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de diarrea disintérica, previo consentimiento informado de los padres o tutores, atendidos en forma ambulatoria en los servicios de pediatría del Hospital Belén de Trujillo, Hospital de EsSalud del distrito de Florencia de Mora y en un consultorio de práctica privada ubicado en el cercado del distrito de Trujillo entre enero y noviembre del año 2013.

En el estudio no se incluyó pacientes con desnutrición grave, obesidad o con inmunosupresión.

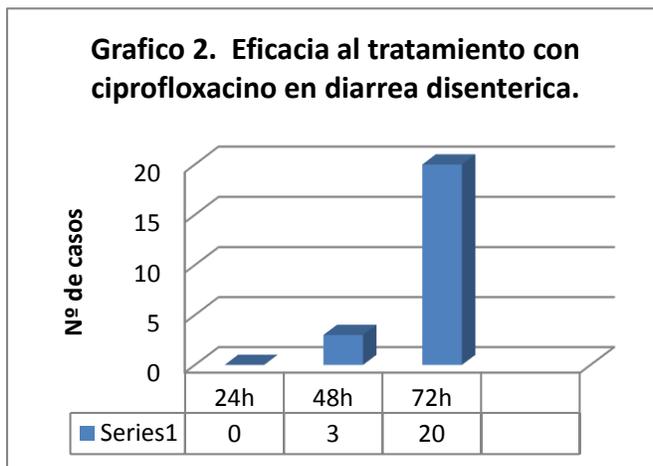
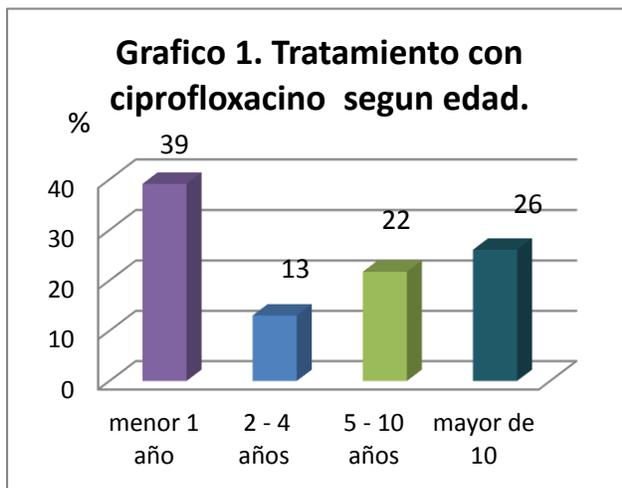
Se dio tratamiento con ciprofloxacino 20 mg por kilo de peso corporal repartido en dos dosis, administrado cada 12 horas, el día de la consulta se entregó el medicamento en sobres rotulados con la dosis exacta para 48 horas (cuatro dosis) el cual se repitió en el primer control realizado 48 horas después de iniciado el tratamiento.

La respuesta clínica al tratamiento se evaluó a las 24, 48 y 72 horas, mediante la observación de las características de la última deposición realizada por el niño.

Se consideró como eficaz el tratamiento con ciprofloxacino si se evidenció una disminución gradual del moco y/o sangre en las deposiciones del niño en las primeras 48 horas de iniciado el mismo, con un máximo de 72 horas.

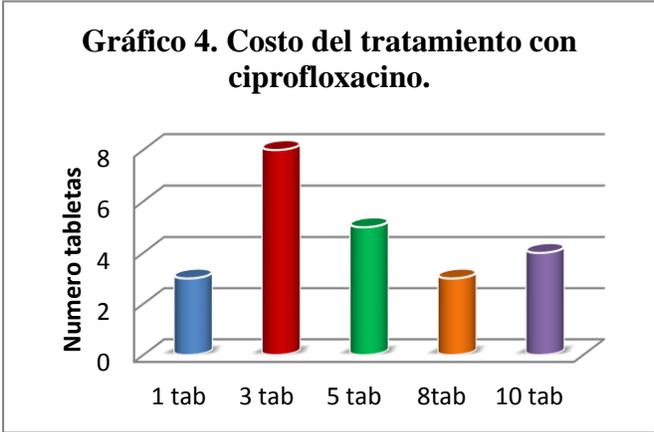
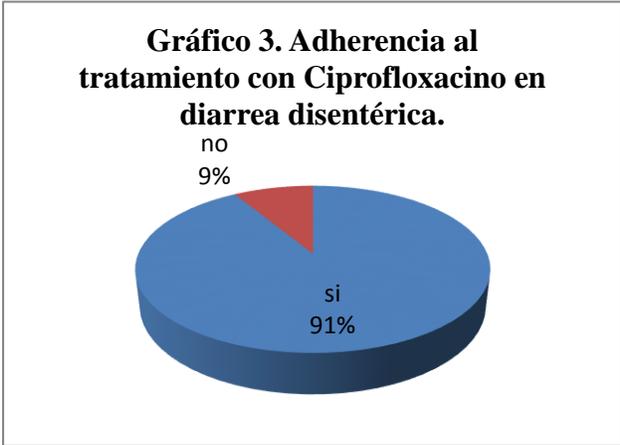
## RESULTADOS

El grupo con mayor frecuencia de diarrea disentérica fue el de los niños menores de 1 año



La mejor eficacia del tratamiento se refleja a las 72 horas

La adherencia al tratamiento se consiguió en 91,3% de los pacientes



## DISCUSIÓN

De los pacientes estudiados, cerca del 40%, son niños menores de un año, grupo etario que resalta como el de mayor afectación (grafico 1), a diferencia de lo reportado en otros estudios, donde se afectan preferentemente los niños mayores de 4 años de edad <sup>(17)</sup>, en quienes los factores de riesgo se identifican en preferencia fuera de sus domicilios a diferencia de los lactantes en quienes el riesgo de infección generalmente se encuentra dentro de su domicilio en relación a las condiciones de salubridad y hábitos de higiene de los tutores.

En nuestro trabajo no se determinó el agente causal de la disentería, se asumió su causa bacteriana en base al perfil microbiológico y epidemiológico de la diarrea con moco y sangre en niños menores de cinco años <sup>(15)</sup>, los criterios para prescribir el antibiótico se basaron en su eficacia contra los microorganismos que con mayor frecuencia causan cada patología., de allí que se inició tratamiento de la disentería con la sospecha de su posible etiología bacteriana <sup>(18)</sup>.

En nuestro estudio, la buena respuesta del tratamiento con ciprofloxacino medido a través de la disminución y desaparición de la presencia de moco y sangre en las heces. se logró en los 3 primeros días de tratamiento, (grafico 2), similar a la buena respuesta a ciprofloxacino, encontrada por Delpiano<sup>(17)</sup>, en Chile en niños con disentería con mala evolución y fracaso terapéutico con la administración de amikacina mas furazolidona.

El efecto farmacológico de ciprofloxacino se fundamenta en su acción sobre la ADN girasa en organismos Gram negativos, una enzima esencial para la replicación y transcripción del ADN. Su inhibición conduce a la muerte de la bacteria <sup>(10)</sup>.

En la elección del antibiótico además de su eficacia, se consideran otros aspectos como espectro microbiológico, los efectos colaterales, su forma de administración y el costo <sup>(18)</sup>, es por ello que el ciprofloxacino en tabletas se muestra como una buena opción terapéutica en la población

pediátrica por su eficacia y bajo costo, sin embargo una limitante lo constituye la adherencia al mismo <sup>(18)</sup>.

La adherencia a un tratamiento se define en el contexto en el cual el comportamiento de la persona coincide con las recomendaciones relacionadas con la salud e incluyen la capacidad del paciente para asistir a las consultas programadas (consultorio/hospital), tomar los medicamentos como se prescribieron, realizar los cambios de estilo de vida recomendados, completar los análisis o pruebas solicitadas <sup>(19)</sup>.

En nuestro estudio vemos que el 91,3% presentan buena adherencia al tratamiento (grafica 3), lo cual es bueno, dado que brinda confianza para su prescripción sobretodo en familias con escasos recursos económicos, pero se debe estar atentos a las situaciones de índole social, culturales, ambientales y otros<sup>(19)</sup>, que podrían condicionar la no-adherencia al tratamiento; además en la edad pediátrica se tiene un factor adicional, el niño no toma la medicina solo, depende de un tercero para hacerlo y si le agregamos el tener que tomar el medicamento en tabletas, será una experiencia poco cómoda para el niño debido al tamaño y al sabor de esta forma de presentación del medicamento.

En muchos estudios la no-adherencia se mantiene en cifras preocupantes (59%), al igual que la proporción de hospitalizaciones derivadas del incumplimiento con el tratamiento (33 al 69%), la causa más común de falla o inadecuada adherencia a la terapia se atribuyen a los factores como la edad, tener más de una enfermedad crónica y la prescripción de un alto número de medicamentos <sup>(14)</sup>.

Utilizar un antibiótico de manera racional significa relacionar correctamente el agente etiológico de la infección (inferido o documentado) con el fármaco que se elige. Dentro del espectro de racionalidad está la adecuación, es decir, la utilización del antibiótico más efectivo, con menos

efectos adversos, una vía de administración fácil, y de bajo costo <sup>(18)</sup>. En nuestro estudio utilizamos un antibiótico que por estudios previos sabemos que tienen una buena respuesta en lo que se refiere a sensibilidad, y que además, nos permita obtener buenos resultados a bajos costos.

En la gráfica 4 podemos apreciar que la mayoría de los niños recibieron en total 3 tabletas (34.7%) con un rango de una a diez tabletas de acuerdo al peso del paciente, si cada tableta tiene un costo de cincuenta céntimos, la máxima inversión en el tratamiento será de cinco nuevos soles. Estos resultados permiten plantear que el ciprofloxacino en tabletas es eficaz en el tratamiento de la diarrea disintérica, con buena adherencia y un bajo costo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de la diarrea: Manual Clínico para los Servicios de Salud Washington. (Internet). 2008 (Citado 10 Octubre 2012); Disponible en: [http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/tratamiento\\_diarrea\\_mc.pdf](http://www2.paho.org/hq/dmdocuments/tratamiento_diarrea_mc.pdf)
2. Perú. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar-ENDES Continua, 2009-2011 (Internet). (Citado 21 Octubre 2012); Disponible en: <http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/FR242/FR242.pdf>
3. Román R, Barrio J, López J. Diarrea aguda. Protocolos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición - Asociación Española de Pediatría (Internet). 2010 (Citado 15 Octubre 2012); Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos>
4. Perú. Ministerio de Salud. Estudio de etiología de la diarrea en las Direcciones de Salud, Cajamarca, Lambayeque, Loreto y Lima este (Internet). 2001 (Citado 16 Octubre 2012); Disponible en: [http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/cnsp\\_resanti\\_documentos\\_tecnicos/Estudio\\_etiologico\\_diarrea\\_4\\_DISAS.pdf](http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/cnsp_resanti_documentos_tecnicos/Estudio_etiologico_diarrea_4_DISAS.pdf)
5. Fernández M, Fernández C, Martínez G, Pérez E, Cuza D, Acosta J. Etiología de la diarrea con sangre en menores de 5 años. Rev Cubana Pediatr (Internet). 2004 (Citado 10 Octubre 2012); 76(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312004000400006&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312004000400006&script=sci_arttext)
6. León S. Shigelosis (Disenteria Bacilar). Salud en Tabasco (Internet). 2002 (Citado 16 Octubre 2012); 8(1):22-25. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/pdf/487/48708106.pdf>
7. Ramírez M. Susceptibilidad antimicrobiana y diversidad genética en cepas de Shigella aisladas en Cuba. Tesis Doctoral en Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana Cuba

- (Internet). 2007 (Citado 18 Octubre 2012); Disponible en: [http://tesis.repo.sld.cu/369/1/Ramirez\\_Margarita.pdf](http://tesis.repo.sld.cu/369/1/Ramirez_Margarita.pdf)
8. Mejía H. Opciones de tratamiento en shigelosis. Rev Soc Bol Ped (Internet). 2007 (Citado 14 Octubre 2012); 46(1): 80-84. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v46n1/v46n1a14.pdf>
  9. World Health Organization. Guidelines for the control of shigellosis including epidemics due *Shigella dysenteriae* type 1. (Internet). 2005 (Citado 11 Octubre 2012); pp 1-70. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241592330.pdf>
  10. Leyva S, Leyva E. Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. Bol. Soc. Quím. Méx. (Internet). 2008 (Citado 17 Octubre 2012); 2(1):1-13. Disponible en: [http://www.bsqm.org.mx/PDF/V2/N1/1.%20SocorroLeyva\[1\]](http://www.bsqm.org.mx/PDF/V2/N1/1.%20SocorroLeyva[1])
  11. Gonzales C, Bada C, Rojas R, Bernaola R, Chávez C. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea Aguda Infecciosa en Pediatría Perú. (Internet). 2011 (Citado 10 Octubre 2012); Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v31n3/a09v31n3.pdf>
  12. Prince C, kirubah D, Sushil J, Venkatesan S. Antibioticoterapia para la disentería por *Shigella*. Biblioteca Cochrane Plus (Internet). 2009 (Citado 12 Octubre 2012); Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD006784>
  13. Armaza A, Campuzano S. Metaanálisis: seguridad de la administración de quinolonas para el tratamiento de infecciones en la población pediátrica. Gac Med Bol. (Internet). 2006 (Citado

- el 14 Octubre del 2012); 29(1):56-62. Disponible en: [Http://www.scielo.org.bo/scielo.php?Pid=S1012-29662006000100011&script=sciarttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?Pid=S1012-29662006000100011&script=sciarttext)
14. The Zimbabwe, Bangladesh, South Africa (ZIMBASA). Dysentery Study Group. Multicenter, randomized, double blinded clinical trial of short course versus standard course oral ciprofloxacin for *Shigella dysenteriae* type 1 dysentery in children. *Pediatr Infect Dis J* (Internet). 2002 (Citado 16 Octubre 2012); 21:1136-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488664>
  15. Yhuri N, Ugarte K, Huicho L. Leucocitos Fecales en Niños con Diarrea Aguda: ¿Momento de Reconsiderar la Utilidad Clínica de la Prueba?. *Rev Gastroenterol.* (Internet). 2011 (Citado 8 Octubre); 31(3): 216-223. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292011000300003&script=sciarttext>
  16. Miranda J, Huamaní R, Ordoñez K, Campos M, Campos C. Manejo de la Enfermedad Diarreica Aguda en niños hospitalizados. *Acta Med Per* (Internet). 2011 (Citado 15 Octubre 2012); 28(2):146-149. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v28n3/a04v28n3.pdf>
  17. Delpiano M, Tejerina M, Cona T y Aviles L. Patrones de sensibilidad in vitro y comportamiento clínico de *Shigella*. *Rev chil infectol* (Internet). 2001 (Citado el 26 de julio del 2014); 18(2):101-107. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v18n2/art04.pdf>
  18. Jasovich A. El control de los antibióticos: ¿hasta donde duela? *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl 1): S63 - S69.
  19. Información Farmacoterapéutica de la Comarca. Adherencia al tratamiento Farmacológico en Patologías Crónicas. *Liburukia* [Internet]. 2011 (Citado 24 octubre 2012); 19 (1). Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_infac/eu\\_miez/adjuntos/infac\\_v19\\_n1.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/infac_v19_n1.pdf)

20. Delpiano M, Tejerina M, Cona T y Aviles L. Patrones de sensibilidad in vitro y comportamiento clínico de Shigella. Rev chil infectol (Internet). 2001 (Citado el 26 de julio del 2014); 18(2):101-107. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v18n2/art04.pdf>
21. Dra. Mercedes Fernández García, Dra. Celia Fernández Rodríguez, Dra. Gilda Martínez Furé, Dra. Elvira Pérez Ramos, Dra. Celia Cuza Arribas, Dra. Josefina Acosta López [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol76\\_4\\_04/pedsu404.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol76_4_04/pedsu404.htm).