

Efecto Terapéutico del Metronidazol en la Amibiasis Intestinal Crónica

Gerardo Vargas Morales*

INTRODUCCION

El estudio de la amibiasis humana se inicia en el año 1860, con las observaciones realizadas por Wilhelm Lambl¹, quien fue el primero en atribuir a la amiba cuadros clínicos intestinales, comprobando la presencia del parásito en las heces de estos pacientes. Friedrich Losh en 1875² identifica la amiba en las evacuaciones de una enferma con disentería, inoculando a perros "per os" y "per rectum" con dichas secreciones, logró reproducir experimentalmente la enfermedad; al practicar la autopsia al perro y al humano, demostró la identidad de las lesiones y la presencia en ellas de amibas, fue así comprobada la acción patógena del protozooario. Gran número de investigadores se han dedicado al estudio de esta parasitosis. En 1903 Schaudinn³ identifica la ameba patógena y la denomina **Entamoeba histolytica**, nomenclatura que aún subsiste.

Existen otros géneros y especies de amibas que parasitan al hombre, pero la única responsable de la amibiasis intestinal y ex-

* Profesor Agregado de la Cátedra de Patología Tropical, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia.

traintestinal es la **E. histolytica**, de allí la gran importancia de su identificación precisa en los cuadros clínicos que se le atribuyen.

Se conocen tres estadios evolutivos de la **E. histolytica**: la forma trofozoítica o vegetativa, cuyo diámetro oscila entre 20 a 30 micras (Fig. 1), la única responsable de la invasión a la pared del

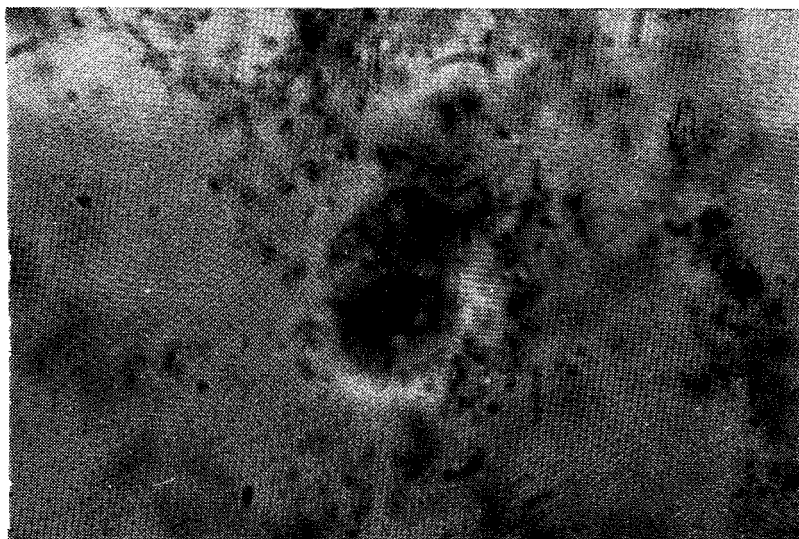


Figura No. 1.— Trofozoíto de *E. histolytica* en materia fecal. Coloración, hematoxilina férrica.

intestino grueso, especialmente en su primera y última porción y ser este, el punto de origen más frecuente de otras localizaciones, siguiendo casi siempre la vía hematógica u otras no bien comprobadas. La forma vegetativa se caracteriza por gran actividad del parásito, tanto en su motilidad como en su morbilidad.

Durante la etapa de invasión a los tejidos (Figs. 2-3 y 4), la tasa de anticuerpos circulantes se eleva, permitiendo la realización de pruebas serológicas útiles en el diagnóstico de la enfermedad. La forma vegetativa puede vivir saprofitamente en la luz del colon sin producir mayor sintomatología, puede cursar con crisis de diarreas alternadas de estreñimiento, o simplemente asintomática, llámase a esta modalidad, amibiasis crónica.

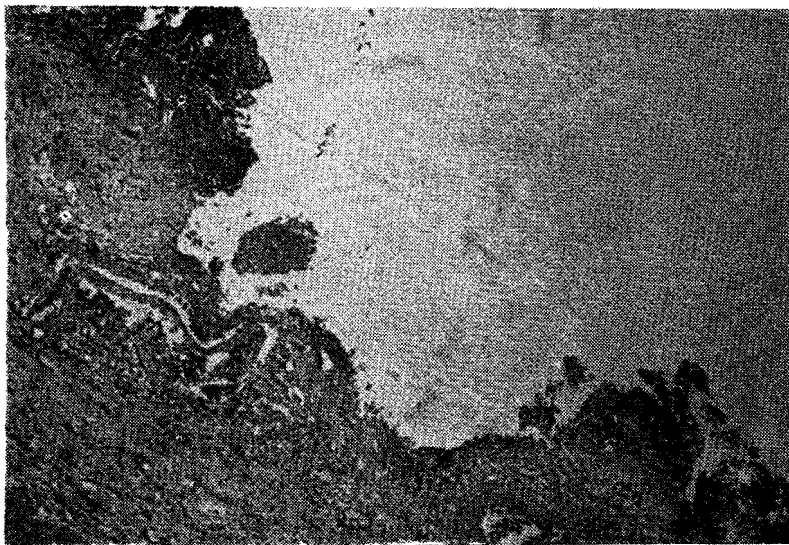


Figura No. 2.— Corte histológico de pared de intestino grueso, observándose la lesión a nivel de la mucosa.

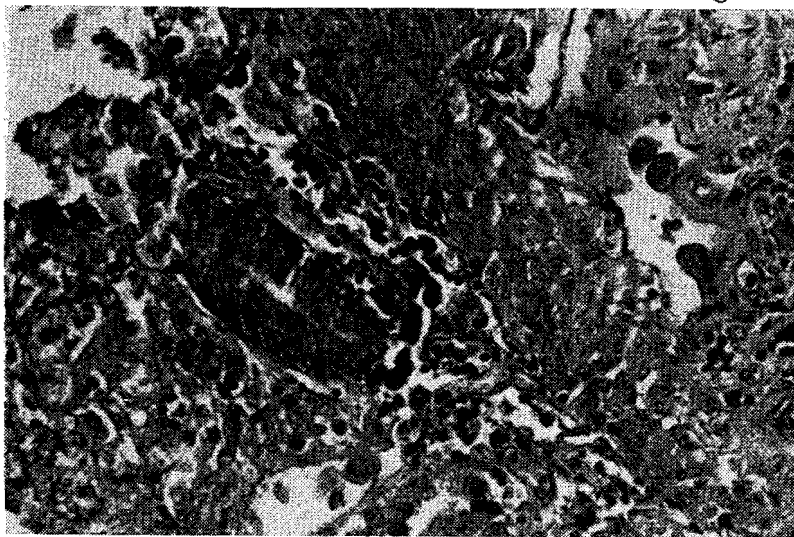


Figura No. 3.— La microfotografía muestra la mucosa y submucosa del colon invadidas por *E. histolytica*.

Forma prequística: los trofozoítos saprófitos del intestino grueso pueden seguir dos caminos; si en un momento dado, las condiciones de equilibrio fisiológico de la flora bacteriana del colon se



Figura No. 4.— Trofozoíto de *E. histolytica* localizado en submucosa del colon, pueden observarse hematíes en su citoplasma y un área de lisis del tejido que lo rodea.

altera, son susceptibles de invadir la pared y producir un episodio agudo local o extraintestinal, o bien que estas amebas pierdan su motilidad, expulsen el contenido de su vacuolas, disminuyan de tamaño para transformarse posteriormente en la forma de resistencia del protozario, esta fase constituye la forma prequística.

Forma quística: (Figs. 5 y 6), es la fase de resistencia, muy importante en la transmisión de esta parasitosis, se origina de la forma prequística son redondeadas, de unas diez micras de diámetro, con una pared quística de doble contorno, en su interior existen depósitos de glicógeno y cuerpos cromatoides, cuando alcanzan la madurez presentan cuatro núcleos, son expulsados al medio externo junto con las heces.

La amibiasis es una enfermedad infecciosa endémica, la fuente de infección la constituye el hombre; un individuo parasitado es

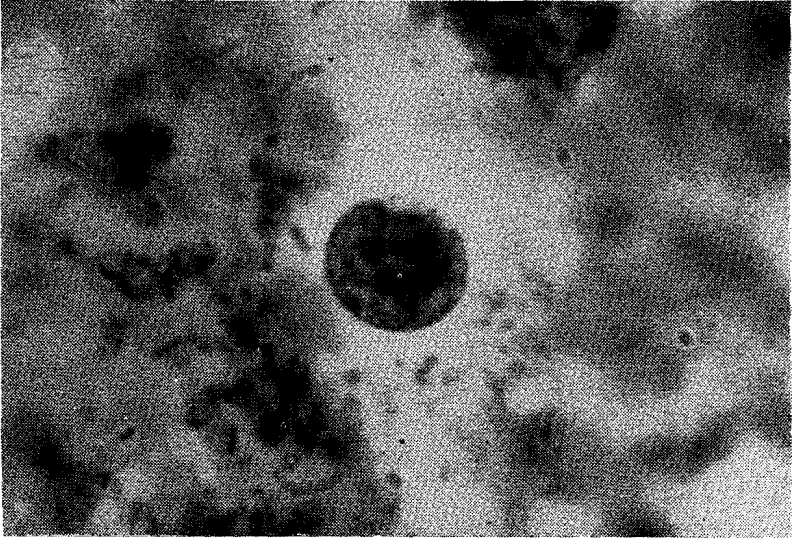


Figura No. 5.— Quiste inmaduro de *E. histolytica* con dos núcleos.

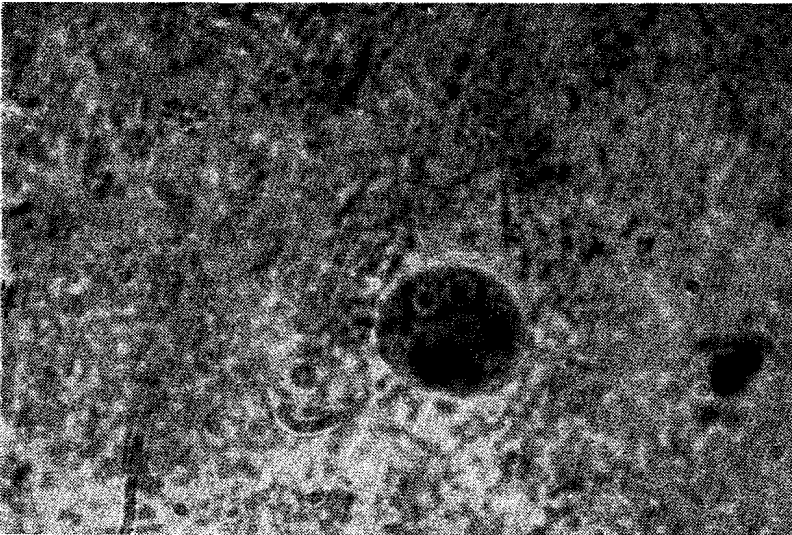


Figura No. 6.— Quiste maduro de *E. histolytica* con cuatro núcleos.

capaz de eliminar hasta cuarenta millones de quistes diariamente, estos pueden infestar a personas sanas por la ingestión de aguas o alimentos contaminados, las moscas cumplen papel de vectores muy importantes. La distribución geográfica es mundial, pero su mayor incidencia se observa en los países de climas cálidos, es por ello que erróneamente se le considere como enfermedad tropical. Es un hecho reconocido que la amibiasis existe en todo el mundo, según Gutiérrez-Trujillo⁴, la **E. histolytica** afecta al 20 % de la población mundial, comportándose la mayoría como portadores asintomáticos, esta afirmación explica el porqué se debe investigar constantemente sobre la terapéutica de esta protozoosis en todos sus aspectos.

El diagnóstico de la amibiasis se sospecha por el cuadro clínico que presenta el paciente y factores epidemiológicos, y se confirma con los exámenes paraclínicos:

a) Identificación de la **E. histolytica** en las heces, en los tejidos, en los exudados.

b) Cultivo de la amiba en medios mixtos, monoxénicos, y axénicos, este procedimiento es poco utilizado.

c) Inoculación experimental de **E. histolytica** al cobayo, rata, perro, gato, hamster y otros, este método no se utiliza en la práctica diaria.

d) Pruebas biológicas: inmunofluorescencia indirecta, inmunoelectroforesis cruzada, intradermorreacción.

e) Rectosigmoidoscopia, estudio histopatológico, examen radiológico y con isótopos radiactivos.

Tratamiento: se han utilizado los más diversos fármacos en el tratamiento de la amibiasis, atendiendo a su localización y forma clínica: alcaloides (clorhidrato de emetina, dihidroemetina, yoduro doble de emetina y bismuto). Antimaláricos (cloroquina, atebrina). Derivados quinoleínicos (yodocloro-hidroxiquinoleína, diyodohidroxiquinoleína). Antibióticos: tetraciclina, oxitetraciclina, clortetraciclina, fumagilina, paramomicina, penicilinas naturales, semisintéticas y sintéticas. Dicloroacetamidas. Arsenicales pentavalentes. Semicarbazona y otros.

A partir de 1966 se introdujo el uso del METRONIDAZOL en el tratamiento de la amibiasis tanto de localización intestinal como extra intestinal, se han publicado trabajos experimentales y ensayos terapéuticos con la droga, obteniéndose resultados variables⁵⁻⁹.

Desde 1959, se conoce su acción tricomonocida, siendo empleada con este fin por vía oral y vaginal. En Leishmaniasis cutáneo-mucosa se reporta un 75 % de éxito terapéutico¹⁰, se usa en la Giardiasis y en el tratamiento de la enfermedad de Chagas¹¹.

Efectos secundarios: náuseas, cólicos abdominales, diarrea, vértigo, molestias vaginales y uretrales, coloración oscura de la orina, urticaria, acción sobre los leucocitos cuando se usa por tiempo prolongado, no se han descrito hasta el presente lesiones sobre el feto.

La dosis de METRONIDAZOL empleadas en el tratamiento de las amibiasis aguda y crónica intestinales son elevadas^{12,14}. Actualmente existe la tendencia de administrar dosis relativamente más bajas^{15,16}. En cuanto a las localizaciones extra intestinales los resultados terapéuticos son poco halagadores, y así lo hemos podido comprobar en casos de absceso hepático tratados por nosotros, y ello será motivo de próxima publicación.

El objeto del presente estudio ha sido el de investigar, si utilizando el METRONIDAZOL en dosis más baja su efectividad terapéutica no disminuye.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron treinta pacientes ambulatorios tomados al azar de la consulta externa del Hospital Central Doctor Urquinaona, y del programa de Medicina Preventiva en ambiente familiar de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, estos últimos, residentes en un barrio de la zona suburbana de la ciudad de Maracaibo, todos presentaron trofozoítos o quistes de **E. histolytica**, la mayoría con asociación de otros protozoarios y helmintos intestinales, cinco tenían diarrea y cólicos abdominales.

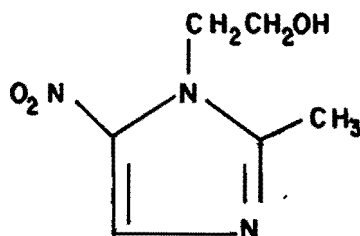
Pacientes de ambos sexos, la edad osciló entre tres y cuarenta y cuatro años. El diagnóstico se hizo por examen coprológico

directo y coloración permanente con hematoxilina férrica. La dosificación del METRONIDAZOL se ordenó en dos esquemas; a niños menores de diez años se administraron 750 mgr. diarios repartidos en tres dosis por la vía oral, durante tres días consecutivos; a los adultos se les indicó un gramo diario fraccionado en dos dosis durante el mismo tiempo, y por la misma vía.

Se efectuó control parasitológico en las heces una semana después de finalizado el tratamiento, en seis de los casos se realizaron exámenes seriados durante cuatro semanas, se empleó la técnica del examen directo y concentración de formol-éter (método de Ritchie).

El METRONIDAZOL 1-(2-hydroxyethyl)-2-methyl-5-nitroimidazol, es un polvo cristalino poco soluble en agua y en alcohol, se absorbe rápidamente en el tubo digestivo y se excreta por la orina, las heces, el semen y parte es conjugado en el hígado.

Fórmula:



RESULTADOS

Todos los pacientes sometidos a tratamiento con dosis de Metronidazol mucho más bajas que las usadas hasta el presente por otros autores, fueron negativos para formas vegetativas y quísticas de la **E. histolytica** en las heces durante el periodo de control, el cual se prolongó en seis de los casos durante un mes, realizándose examen coprológico semanal; la droga se comportó igualmente activa contra las otras especies de protozoarios intestinales; no se observaron reacciones secundarias imputables al medicamento.

COMENTARIOS

Treviño-García y cols.¹⁷ demostró que el Metronidazol in vitro tiene acción amebicida a las 24 horas, a la concentración de 1.0 $\mu\text{g/ml.}$; a las 20 horas disminuye el número de trofozoítos tanto en los tubos con la droga, como en los testigos, gran número reducen de tamaño y pierden su capacidad para emitir pseudópodos. Con el microscopio electrónico, observaron en la morfología submicroscópica, presencia de vacuolas autofágicas en diferentes estadios de lisis citoplasmática, cuerpos en la matriz citoplasmática, proliferación de retículo endoplasmático, retículo endoplasmático rugoso, aparición de cuerpos intranucleares esféricos u ovoides, presencia de vesículas que constituyen uno o varios elementos semejantes a los aparatos de Golgi; considera el autor que la droga interfiere con ciertos procesos metabólicos del parásito, la disminución de la motilidad del trofozoíto parece indicar descenso en la producción de energía, la presencia de vacuolas autofágicas las atribuye a incremento de los mecanismos autofágicos. Cervantes¹⁸, en cultivos axénicos de **E. histolytica** demostró que concentraciones de METRONIDAZOL al 0.5 $\mu\text{g/ml.}$ son amebostáticas, y al 0,75 $\mu\text{g/ml.}$ se comportan como amebicidas; estas concentraciones son diez veces menores que las requeridas para la emetina. Landa y cols.¹⁹, estudiaron in vitro el efecto citopático del suero con METRONIDAZOL, a los diez minutos el 80% de las amibas mostraban diversas formas que indicaban daño celular, a los sesenta minutos la casi totalidad habían muerto. Concentraciones en el suero sanguíneo entre 5 a 10 $\mu\text{g/ml.}$ se comportaron muy activas, el efecto citopático consistió en inmovilización, hialinización del citoplasma, deformación esferoidal y ruptura con salida del contenido, lo que indica que el METRONIDAZOL se transforma en un metabolito con notable efecto amebicida.

CONCLUSIONES

Por los resultados que hemos obtenido, creemos que el METRONIDAZOL en dosis baja es eficaz en el tratamiento de la amibiasis crónica intestinal, siendo un medicamento atóxico a esa dosificación, tiene como ventajas el de poseer actividad sistémica, po-

der ser administrado por la vía oral y no tener acción tóxica sobre el miocardio.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BRANDT, H. y Pérez, T. R.— Amibiasis-México. La Prensa Médica Mexicana, p. 3. (1970).
- 2 — A. D. F. AMARAL, y J. F. Pontes.— Amobiasis. Veronesi. Enfermedades infecciosas y Parasitarias, 4a. edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, p. 638. (1971).
- 3 — SCHAUDINN, Clutersuchungen über die Forpflanzung einiger Thizopoden. Vorläufige Mittheilung. Arb. K. Gesundheitsamte, Berlin, 19, pp. 547-576. (1903).
- 4 — GUTIERREZ-TRUJILLO, G. y Aubanel, M. — Arch. Investig. Med., Vol. 3, supl. 2, pp. 371-376, (1972).
- 5 — ABD-RABBO y cols., Chemotherapy of acute intestinal and extraintestinal amoebiasis with metronidazole, J. Trop. Med. Hyg. Vol. 74, No. 3, pp. 62-65. (1971).
- 6 — JO KIAN TJAIJ, Noersida Raid y Sutanto, A. H. Metronidazole in the treatment of intestinal amoebiasis (Partone) Paediátrica Indones, Vol. 11. No. 1. pp. 1-12 (1971).
- 7 — KANANI, S. R. y Knight, R.— Londres, Experiences with the use of metronidazole in the treatment of non disenteric intestinal amoebiasis, Trnas. R. Soc. Trop. Med. Hig., Vol. 66, No. 2, pp. 244-249. (1972).
- 8 — DELGADO y GARNICA, R. y cols. Quimioprofilaxia de la amibiasis con Metronidazol. Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, Vol. 13. No. 4, (1971).
- 9 — S. J. POWELL, Symposium on amoebiasis, Bull. N. Y. Acad. Med, Vol. 47, No. 5. pp. 435-507, (1971).
- 10 — BELTRAN H. F., Gutiérrez M. and Biagi F. F., Utilité du Metronidazole dans le traitement de la leishmaniose cutanée mexicaine, Bull. Soc. Soc. Path. Exot. 60, pp. 61-64. (1967).
- 11 — SOTO U., R. y Tarazón de Soto, S.— Ensayo terapéutico clínico con Metrodinazol en la Enfermedad de Chagas crónica, Kasmera. Vol. 3, pp. 149-157, (1969).
- 12 — ULLAH W., Chowdhury M. y Sarker C. R., Intensive dosage of Metrodinazole in amoebiasis, J. Pakistán Med. Ass., Vol. 21, No. 4, pp. 120-123. (1970).

- 13 — DELGADO R., Garnica Martinz, Murray R., Químico profilaxia de la amibiasis con Metronidazol, Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. Vol. 13 (4), pp. 307-309. (1971).
- 14 — AJMANI N. K. y cols. Evaluation of 1-methy(4-fluorophenyl) 5 metroidimidazole, J. Trop. Med. Hyg., Vol. 75, No. 2, pp. 40-41. (1972).
- 15 — ABD-RABBO H., Low Dosage medication with metronidazole in amoebiasis, J. Trop. Med. Hyg. Vol. 75, No. 1, pp. 19-21 (1972).
- 16 — CERVANTES, L. F. Tratamiento médico de la amibiasis. Arch. Invest. Med. Vol. 3, supl. 2, pp. 415-426 (1972).
- 17 — TREVIÑO-GARCIA, M. N., Chávez R. I. y De La Torre M., Cambios morfológicos en el trofozoito de *E. histolytica* cultivada en medio axénico, bajo el efecto de drogas antiamibianas. Arch. Invest. Med. Vol. 2, supl. 1, pp. 187-198, (1971).
- 18 — LANDA L., Guerrero A. M., Iturbe A. J. y Chávez A. Drogas antiamibianas. Acción farmacológica. Arch. Invest. Med. Vol. 4, supl. 1, pp. 87-92, (1973).