

Tinidazol*: Su eficacia en la Giardiasis de los niños

DRA. ROSA NOVYNGRODT VARGAS **

DR. JORGE A. ARGUEDAS GAMBOA ***

Con el advenimiento de nuevos estudios, ha disminuido la discusión establecida por muchos años sobre la patogenicidad debida a *Giardia lamblia*. En 1972, T. Anderson y col (1) estudiaron un curso epidémico producido por este protozooario en estudiantes suizos de visita en la Unión Soviética. En 1974, Brodsky y col (2) describen el problema de la giardiasis en americanos turistas de relación de *Giardia* con mal absorción en pancreatitis y Martin S. Wolfe, en la Unión Soviética. En 1975, Sheehy T. W. y col (3) analizan un nuevo caso en U.S.A. (4) relata su experiencia personal en más de 650 casos con giardiasis sintomática. Estos pocos estudios de muchos otros en la literatura, ilustran sobre la importancia de este flagelo intestinal como causante de trastornos del sistema digestivo, en la cual el agua contaminada se considera la vía más frecuente de infección (5).

La quinnacrina ha sido la droga más usada contra la giardiasis a pesar de sus conocidos efectos secundarios. Dichosamente, en los últimos años se encuentran disponibles medicamentos más efectivos y con menos efectos indeseables, entre lo que podemos mencionar la furozolidona, el metronidazol y la nitramidiazina.

La incidencia en Costa Rica de la giardiasis ha tomado gran relevancia al punto de constituir un importante problema de salud por su elevada prevalencia y diseminación que hace que alcance un alto porcentaje de la población, afectando con especial severidad a los niños. Estas razones justificaron nuestro interés en iniciar el presente estudio con el tinidazol (etil 2-(2 metil-5-nitro-1-imidazole) etilsulfona), ya que los trabajos de Howes Jr. y col (6), Miller y col (7) y Taylor Jr. y col (8), señalan excelentes resultados in vivo e in vitro contra diferentes protozoarios como la *Entamoeba histolytica*, *Trichomonas vaginalis* y *Giardia lamblia*.

Existen además reportes previos del uso de tinidazol en lambliasis, con porcentajes de cura excelentes, como los encontrados por Amato Neto y col (9) en Brasil, con 93.3% de curación, Blas Bava y col (10) en Argentina 85%, Tor Pettersson (11) en Londres 90%. Dichos autores utilizaron esta droga en diferentes esquemas posológicas, encontrando en general como la de mejores resul-

* Fasigyn - Pfizer.

** Directora del Centro de Salud de Santa Ana, Costa Rica.

*** Profesor Cátedra Medicina Preventiva, Escuela de Medicina.

tados la utilización en adultos de 2 gr de tinidazol en dosis única. Pettersson utilizó en niños, dosis única de 1 gr de tinidazol independientemente del peso. Todos ellos indican que el tinidazol tiene una excelente tolerancia y ausencia de efectos secundarios severos.

Estimulados por esos resultados y considerando la alta incidencia y la mayor patogenicidad de la giardiasis en niños, iniciamos el presente estudio en niños de 11 meses a 12 años de edad, utilizando 59 mg de tinidazol por kilo de peso y manteniendo la dosis única, de evidente fácil aplicación.

LUGAR DEL ESTUDIO

La presente investigación se realizó en el Centro de Salud de Santa Ana, población semi rural, sita a 13 km. de la capital, que cuenta con personal de salud pública y equipo de laboratorio que facilitaron la realización del estudio y donde una encuesta previa a través de su personal, nos indicó la alta prevalencia de esta parasitosis.

SELECCION DE PACIENTES

Niños de ambos sexos, de consulta externa, mayores de 6 meses y menores de 12 años, en los cuales se hubiese comprobado la infestación por *Giardia lamblia* y que no hubiesen recibido tratamiento específico durante el último mes. Fueron excluidos niños con severas enfermedades concurrentes, lesiones hepáticas y renales.

Previo al estudio fue obtenida la aprobación de los padres o encargados de los pacientes.

METODOLOGIA

a) *Información clínica*

Antes del tratamiento, los niños fueron sometidos a un examen clínico general con especial referencia a la presencia o ausencia de síntomas y signos sugestivos de giardiasis. Dicho examen fue repetido una o dos semanas después del tratamiento, oportunidad en la que se obtuvo información correspondiente a efectos secundarios de la terapia.

b) *Exámenes parasitológicos*

En el pretratamiento se obtuvieron dos muestras de heces frescas, debiendo mostrar ambas, en el examen directo, la presencia de quistes y/o trofozoitos de *Giardia lamblia*, en número suficiente para no dejar duda sobre la infestación.

Después del tratamiento, se repitieron tres exámenes de heces con intervalos de 4 días, en los cuales se practicó, además del examen directo, una concentración de éter formol con la técnica de Ritchie (12), a fin de comprobar con mayor certeza, el éxito o fracaso del medicamento.

c) *Tratamiento*

El médico encargado de la investigación aplicó el tratamiento, el cual fue suministrado en dosis única de 50 mg/kg de peso corporal. Como las tabletas se presentan en 500 mg, las mismas fueron suministradas previa trituración, con

miel de abeja para facilitar su ingesta, dado el sabor amargo del medicamento. En general, no hubo mayores dificultades en la indicación en esta forma, facilitada por el hecho de ser una única dosis. A pesar de lo frecuente en nuestro medio de las infestaciones múltiples, no se administró ningún otro antiparasitario durante las dos semanas de observación, el cual, en los casos requeridos, fue indicado después del último control.

RESULTADOS

De febrero a junio de 1976, fueron estudiados 60 niños, 38 masculinos y 22 femeninos, con edades entre 11 meses y 12 años y peso comprendido entre 10 y 45 kilos.

En relación con el diagnóstico clínico de giardiasis, se consideró que 15 presentaban síntomas de enfermedad aguda, 24 de subaguda, 7 crónica y 14 asintomáticos.

Los síntomas más frecuentes encontrados fueron diarreas espumosa, fétida, con restos alimenticios, con períodos de estreñimiento, dolor abdominal difuso sin relación con alimentos, meteorismo y distensión abdominal, algunas veces asociado con red venosa colateral visible. Anorexia e irritabilidad fueron otros hallazgos frecuentes. Dada la frecuencia de infestaciones múltiples, es difícil separar los síntomas propios de la giardiasis en relación con otros parásitos, aunque se observó, después del tratamiento, una tendencia notoria a la mejoría del cuadro clínico.

De los 60 niños estudiados, uno fue excluido para efectos del análisis final, por considerarlo reinfección, ya que los dos primeros controles fueron negativos, habiendo sido imposible realizar el tercer examen en el período indicado, sino hasta después de más de un mes del tratamiento, el cual resultó positivo por quistes y trofozoitos de *Giardia*, tanto en el examen directo como en la concentración. Dado el ambiente de alta incidencia de la enfermedad y sufrir el niño de geofagismo, juzgamos tener apoyo para considerarlo como una reinfección.

Los restantes 59 niños fueron negativos en el examen de heces directo, pudiendo detectar solamente, por método de concentración, 4 casos positivos por *giardia*, en algunos de los 3 exámenes de control. En esos 4 casos positivos, considerados como falla del tratamiento, uno fue positivo en dos de las tres muestras de control y los otros tres, en sólo un control post-tratamiento. En estos cuatro niños, los controles revelaron una infestación leve, ya que como señalamos, sólo pudo detectarse por el método de concentración y el número de quistes encontrados fue muy bajo en relación con el pretratamiento. En base de esos 59 niños estudiados y cuatro fracasos, consideramos el porcentaje de cura de 93.2%

Las manifestaciones secundarias atribuidas al tinidazol fueron poco frecuentes. Solamente cuatro casos se quejaron de náuseas durante el día del tratamiento y un caso tuvo dolor abdominal durante ese día. Todos ellos evolucionaron favorablemente, sin requerir ningún tratamiento específico.

DISCUSION

Es evidente que la giardiasis representa, en nuestro medio, tanto urbano como rural, una protozoosis de interés médico en aumento.

Es conocido lo difícil de evaluar el éxito terapéutico de un medicamento contra la *Giardia lamblia* si recordamos las características, no bien definidas, de sus manifestaciones clínicas y su ciclo de vida con formación y eliminación de quistes en las deyecciones, en forma muy intermitente (13). Sin embargo, creemos que la realización de tres exámenes post-tratamiento con intervalos de 4 días cada uno, nos da un margen adecuado de posibilidad de detectar la presencia del parásito a fin de evaluar los resultados de una droga, ante lo poco práctico en pacientes ambulatorios de realizar estudios más seriados e incluir sondeo duodenal. Períodos después de dos semanas en nuestro medio altamente contaminado son de difícil interpretación para separar las reinfecciones de los fracasos terapéuticos.

Consideramos que el tinidazol administrado en niños con giardiasis en la dosis única de 50 mg por kilo de peso, permite ubicar este medicamento en forma destacada y significativa contra el parasitismo causado por *Giardia lamblia*, alcanzando un 93.2% de cura parasitológica. Su facilidad de aplicación de una sola dosis es otra característica de gran utilidad práctica. La tolerabilidad, en general muy satisfactoria, es otro elemento positivo en su uso, a pesar de que su presentación sea solamente en tabletas. Es nuestra impresión que una presentación en suspensión facilitará en mucho su aplicación. Si bien no se utilizaron parámetros adecuados para medir el éxito clínico, dada la presencia de infestaciones múltiples que pueden ser causales de síntomas similares, la impresión de los autores es que la mayor parte de los signos y síntomas reconocidos como más sugestivos de giardiasis, mejoraron notablemente o desaparecieron.

RESUMEN

Fueron estudiados 60 niños con *Giardia lamblia*, con y sin evidencia de síntomas o signos sugestivos de esa enfermedad con edad comprendida entre 11 meses y 12 años. Se les administró tabletas trituradas de tinidazol en una sola dosis de 50 mg por kilo de peso corporal. Se les practicó post-tratamiento, tres exámenes de heces de control con intervalos de cuatro días a efecto de evaluar el tratamiento. Uno de los niños se descartó del análisis por haber bastante sospecha de reinfección. De los 59 restantes se negativizaron 55 niños para un porcentaje de cura de 93.2%. En los cuatro niños que continuaron positivos, hubo evidencia de una marcada reducción de la infección por giardia. Los efectos secundarios en 5 casos fueron leves y transitorios. Clínicamente se apreció, después del tratamiento, notable mejoría en los pacientes con sintomatología previa. Los resultados obtenidos, altamente satisfactorios, indican que el tinidazol es una droga que representa un eficiente recurso de la terapéutica moderna contra la *Giardia lamblia*.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al personal del Centro de Salud de Santa Ana, en especial a la Técnica de Laboratorio, señora María Isabel Jiménez J., la excelente colaboración suministrada.

SUMMARY

The study was conducted on 50 children aged between 11 months and 12 years, with *Giardia lamblia*, with and without evidence of symptoms or suggestive signs of that disease. Tinidazole crushed tablets were administered as

a single dose 50 mg/kg of body weight. In order to evaluate the efficacy of this treatment, there were made three stool exams at intervals of 4 days after the treatment. One of the children was withdrawn from the analysis because of suspicious reinfection. Of the remaining 59 children, 55 became negative which gives a cure percentage of 93.2%. There was a marked evidence of reduction in the giardia infestation in the four children that continued positive. The side effects in five cases were slight and transitory. After the treatment, an improvement in the symptoms with previous symptomatology was clinically seen. The obtained results, highly satisfactory, indicate that tinidazole is a drug that represents an efficient resource for the modern therapeutic against *Giardia lamblia*.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—T. ANDERSON, J. FORSELL, G. STERNER.:
Outbreak of giardiasis: effect of a new antitrypanosomal drug, tinidazole. *British Medical Journal*, 2:449-451, 1972.
- 2.—BRODSKY R. E., SPENCER H. C., SCHULTZ M. G.:
Giardiasis in American travelers to the Soviet Union. *J. Infect. Dis.* 130: 319-323, 1974.
- 3.—SHEEHY T. W., HOLLEY JR. H. P.:
Giardia-induced malabsorption in pancreatitis. *JAMA* 233: 1373-1375, 1975.
- 4.—WOLFE MARTIN S.:
Giardiasis. *JAMA* 233: 1362-1365, 1975.
- 5.—BBADY P. G., WOLFE J. C.:
Waterborne giardiasis. *Ann. Intern. Med.* 81: 489-499, 1974.
- 6.—HOWES JR. H. L., LYNCH J. E. AND KIVLIN J. L.:
Tinidazole a new antiprotozoal agent: effect in trichomonas and other protozoa. *Antimicrob Agents Chemot.* 9, 261, 1969.
- 7.—MILLER M. W., HOWES H. L. AND ENGLISH A. R.:
Tinidazole, a potent new antiprotozoal agent. *Antimicrob Agent Chemot.* 9, 257, 1969.
- 8.—TAYLOR JR., MIGLIARDIA, J. R. AND VON WITTENAU M. S.:
Tinidazole and metronidazole pharmacokinetics in man and mouse. *Antimicrob Agents Chemot.* 9-267, 1969.
- 9.—AMATO NETO V., LEVI G. C., REIKO KONICHI S., LACERDA CAMPOS L.:
Eficacia do tinidazol no tratamento da giardiase. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* Vol. VI. No. 3, 147-149, 1972.
- 10.—BAVA BLAS, NIÑO RODOLFO F.:
Tratamiento de giardiasis con Tinidazol con dos diferentes dosis. *La Semana Médica*, Argentina, T. 145, No. 20, Sep. 1974.
- 11.—TOR PETERSON:
Treatment of giardiasis with a single oral dose of tinidazol. Trabajo presentado IX Int. Congr. of Chemotherapy, London, June 1975.
- 12.—RITCHIE L. S.:
An ether sedimentation technique for routine stool examinations. *Bull. U. S. Army Med. Dept.* 8:326, 1948.
- 13.—CHANDLER A. C., READ C. P.:
Introducción a la Parasitología, X Edición, Pág. 113, 1965.