

Acción terapéutica de la Paromomicina sobre *Entamoeba histolytica*, otros protozoarios y bacterias patógenas del intestino

por

Antonio Peña-Chavarría*, F. Montero-Gei**

Cecilia Lizano*** y Enrique De la Cruz**

(Recibido para su publicación el 30 de marzo de 1962)

Aun cuando la incidencia de la disentería amebiana, tanto en su forma aguda como en su forma crónica (portador), ha descendido considerablemente en nuestra patología, debido al mejoramiento sanitario general del país, constituye, sin embargo, en la práctica de la medicina un problema diario de mucha importancia.

En el Hospital San Juan de Dios, hemos podido apreciar a través de varios lustros que esa disminución en la frecuencia clínica ha ido paralela con la disminución de exámenes coprológicos positivos en el transcurso de los últimos veinte años. Así por ejemplo, en el bienio 1939-1940, en 35.476 muestras, con un solo examen directo a fresco, el porcentaje de positivos por *Entamoeba histolytica* fue de 3,1. Veinte años después, en el bienio 1959-1960, esa incidencia de positividad en exámenes practicados en las mismas condiciones, se ha reducido a 1,5 por ciento.

En los últimos años se han usado numerosas drogas, de efectos más o menos satisfactorios. Entre ellas, nosotros, hemos destacado el nuevo antibiótico Paromomicina, cuyas propiedades antiamebiana y antibacteriana han sido ya probadas en el hombre, en diversas áreas del mundo. Hemos escogido la droga para realizar este estudio en un grupo de niños de la Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, donde la incidencia de la *E. histolytica* parece ser un poco más alta que en adultos. Con los exámenes coproparasitoscópicos directos de rutina, se logran hacer diagnósticos en un 3,5% de los preescolares y escolares y

* Director General del Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

** Departamento de Laboratorios de Salud Pública
Ministerio de Salubridad Pública, San José, Costa Rica.

*** Laboratorio de Pediatría, Hospital San Juan de Dios.

en un 2,3% en niños más pequeños; pero usando métodos de concentración y de coloración, además del examen directo, se encuentra una incidencia de 16% en preescolares y escolares (19, 24).

El sulfato de paromomicina, comercialmente conocido como "Humatín", es un antibiótico de amplio espectro (2), que se obtiene de una cepa colombiana de *Streptomyces rimosus paromomycinus* (5).

In vitro ha mostrado ampliamente su acción contra cultivos de *E. histolytica* y de *Trichomonas vaginalis* (5) además de su actividad antibacteriana contra organismos gram-negativos, gram-positivos y ácidosresistentes (5, 15, 30), así como contra numerosas especies de hongos, algunos patógenos para el hombre, como *Phialophora pedrosoi*, *Pb. verrucosa* y *Actinomyces bovis* (5).

En animales de experimentación ha sido también muy manifiesta su actividad antiamebiana y contra enteropatógenos (10, 29), así como contra las trichomonas del intestino en el perro (5) y la lepra murina (9). En ratones, con tratamiento oral o subcutáneo, la paromomicina mostró apreciable actividad hacia numerosas cepas de bacterias patógenas (15).

Los resultados de los tratamientos hechos en el hombre han probado también las propiedades del "Humatín" como droga antiamebiana, siendo su eficacia variable de acuerdo con las dosis suministradas en los diferentes grupos estudiados. Así lo demuestran las experiencias de CARTER (4), SHAFEI (25), WAKS (32), LÓPEZ-ELÍAS y OLIVER-GONZÁLEZ (20), MOFFETT y TOH (22), DOONER (12), BELL y WOODRUFF (3), COURNEY y col. (8), WAGNER (31), ABDALLAH y col. (1), HUGONOT y col. (18), RUILOBA y col. (23), SHEIKH (26), CHAUDHURI y col. (10). Sus propiedades antibacterianas contra enteropatógenos en humanos, especialmente contra salmonelas, shigelas y *E. coli*, tanto en individuos enfermos como en portadores, han sido también verificadas por McMATH y HUSSAIN (21), COLES y col. (7), GODENNE (16), UCHIYAMA y MISUNO (29), COLES y STEWART (6), EASTWOOD (13). Con igual éxito ha sido usado este antibiótico en el tratamiento del coma hepático (27) y experimentalmente en hepatitis amebiana (28).

Si bien es cierto que esta droga, administrada parenteralmente en dosis masivas, produce necrosis tubular en el riñón (5, 22), por vía oral no produce cambios significativos en riñón, hígado o médula ósea (22). Se le usa por esta vía con la seguridad de que no existe apreciable absorción intestinal, aún en dosis altas. Aparece apenas en cantidades insignificantes en la sangre y orina de personas (2) y de monos (5) a los que se han suministrado altas dosis. La vía oral sin embargo, en animales de laboratorio, mostró menos efectividad en infecciones bacterianas sistémicas (5).

Hemos hecho este trabajo con el fin de hallar la dosis y la forma de tratamiento más indicados para nuestros pacientes con disentería amebiana, quienes ingresan al Hospital altamente infectados con *E. histolytica* y además, en muchas ocasiones, con otros protozoarios y bacterias enteropatógenas.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron cien casos de amebiasis intestinal diagnosticados en la Sección de Pediatría del Hospital: 95 niños hospitalizados y 5 adultos empleados. Todos presentaban diarrea con abundantes formas vegetativas de *E. histolytica* al examen parasitológico directo; 72 eran formas disintéricas graves. Doce casos presentaban trofozoitos y quistes del parásito.

De los 95 niños, 89 estaban además infectados por una o más especies de los siguientes helmintos: anquilostomas, *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Strongyloides stercoralis* e *Hymenolepis nana*. Entre los 5 empleados, dos tenían *T. trichiura* y uno de éstos además *H. nana*.

Cincuenta niños presentaban una o más especies de otros protozoarios cuya distribución se presenta en el cuadro 2.

Las edades de los niños oscilaron entre 4 y 12 años exceptuando 6 casos de lactantes menores de 2 años. Los cinco empleados se encontraban entre los 20 y 30 años.

Para esta experiencia usamos "Humatín" en cápsulas de 250 mg y a los niños más pequeños se les suministró en forma de jarabe que contenía 125 mg por cada 5 ml. La dosis diaria fue dividida en tres partes administradas en el curso de las 24 horas.

Los casos se estudiaron separados en 3 grupos y todos fueron tratados con la dosis de 50 mg por kilo de peso, dividida en la forma antes mencionada. Al primer grupo, de 50 casos, se le administró el antibiótico por 5 días seguidos. En vista de que en cuatro casos las materias fecales mostraron la presencia de *E. histolytica* durante y después del tratamiento, tomamos el segundo grupo, de 25 casos, para tratarlo por 8 días, dejando 3 días sin tratamiento entre los primeros 5 y los restantes 3 días. En este grupo, un caso se mantuvo positivo por *E. histolytica* durante y después del tratamiento. Por esta razón al tercer grupo, también de 25 casos, se le administró el tratamiento por 5 días primero, luego 3 sin tratamiento y después 5 días más (10 días en total).

Los controles de los exámenes de heces fueron practicados por el método de concentración con éter-formol, 3 días después de finalizado el tratamiento y a partir de ese momento, 2 veces por semana mientras estuvieron en el Hospital, haciendo un mínimo de tres exámenes. Algunos se controlaron durante 6 semanas.

Con el fin de investigar si en los estados diarréicos y disintéricos había participación de bacterias enteropatógenas y observar la acción del "Humatín" sobre las mismas, se practicaron cultivos bacteriológicos antes y controles 3 y 8 días después de finalizado el tratamiento. Para éstos se usó el método de la torunda rectal de acuerdo a las indicaciones de HARDY (18). Como medios de rayado directo se emplearon el Agar McConkey Difco y el Agar SS Difco (placas directas), conjuntamente con caldo de tetrionato Difco adicionado de verde brillante al 1:100.000, como medio de enriquecimiento. A partir de éste se sembró en Agar SS Difco a las 24 y 48 horas de incubación a 37°C (placas indirectas). Tanto las placas directas como las indirectas se estudiaron siguiendo el

mismo método expuesto en un trabajo anterior (11). La identificación serológica final de los cultivos sospechosos se realizó observando las técnicas propuestas por EDWARDS y EWING (14), usando antiseros gentilmente cedidos por el Dr. Phillip Edwards del Communicable Disease Center.

RESULTADOS

En el cuadro 1 se exponen los resultados obtenidos en el tratamiento de la *E. histolytica* en los tres grupos estudiados.

CUADRO 1

Efecto terapéutico de la paromomicina sobre E. histolytica

Grupo	Nº de casos	Dosis en mg/Kg peso	Días de tratamiento	Negativos después de tratamiento	
				Nº	%
I	50	50	5	46	92
II	25	50	8	24	96
III	25	50	10	25	100

En todos los casos curados, durante las primeras 48 horas de tratamiento, hubo un cambio favorable, súbito, en todas las manifestaciones clínicas. En algunos de los niños que habían ingresado al Hospital con disentería grave, a las 24 horas de iniciado el tratamiento, se apreciaba disminución del número de evacuaciones y 36 a 48 horas después, el número y el aspecto de las mismas eran normales, encontrándose en su examen microscópico muy escasos o ningún trofozoito de *E. histolytica*.

En el cuadro 2 pueden apreciarse los resultados obtenidos sobre los otros protozoarios. La droga se mostró muy eficaz contra *E. coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Chilomastix mesnili* y *Enteromonas hominis*. De los 30 ca-

CUADRO 2

Acción de la paromomicina sobre otros protozoarios intestinales

Especie	Nº de casos positivos	% de negativos después de tratamiento
<i>Entamoeba coli</i>	20	100
<i>Endolimax nana</i>	4	100
<i>Iodamoeba bütschlii</i>	2	100
<i>Trichomonas hominis</i>	30	87
<i>Enteromonas hominis</i>	16	100
<i>Chilomastix mesnili</i>	15	100
<i>Giardia lamblia</i>	15	20
<i>Balantidium coli</i>	4	0

sos con *Trichomonas hominis*, cuatro se mantuvieron positivos después de tratamiento, uno de éstos con 10 días de tratamiento. Prácticamente no hubo acción del "Humatín" contra la *Giardia lamblia*: 12 de los 15 casos expulsaban trofozoitos y/o quistes después del tratamiento, cinco de ellos del tercer grupo. Contra el *Balantidium coli*, no mostró esta droga efectividad alguna: los cuatro casos estudiados presentaban evacuaciones diarréicas, sanguinolentas, con muy abundantes trofozoitos antes y después del tratamiento de cinco días en los dos primeros y aun después de 10 días en los otros dos.

El estudio bacteriológico mostró la presencia de enteropatógenos en once de los cien casos (cuadro 3), de los cuales se identifican por primera vez en Costa Rica a los siguientes: *Salmonella derby*, *S. monteideo*, *Shigella flexneri* 5, *Sb. flexneri* 6 y *Sb. dysenteriae* 2. Cuatro de los ocho positivos del primer grupo, tratados por cinco días, se mantuvieron positivos en repetidos controles después del tratamiento: el caso N° 1 con infección doble (*Salmonella newport* y *S. derby*), el caso N° 17 con *S. derby* y los casos N° 3 y N° 50 ambos con *Sb. sonnei* I.

CUADRO 3

Efectividad de la paromomicina sobre los enteropatógenos hallados

Caso N°	Días de tratamiento	Especie aislada antes de tratamiento	Positivo después de tratamiento
1*	5	<i>Salmonella derby</i> y <i>Salmonella newport</i>	+
3	5	<i>Shigella sonnei</i> I	+
11	5	<i>Salmonella monteideo</i>	
17	5	<i>Salmonella derby</i>	+
28	5	<i>Salmonella derbi</i>	
29	5	<i>Shigella flexneri</i> 6	
32	5	<i>Shigella sonnei</i> I	
50	5	<i>Shigella sonnei</i> I	+
59	8	<i>Shigella dysenteriae</i> 2	
66	8	<i>Shigella sonnei</i> I	
95	10	<i>Shigella flexneri</i> 5	

* Infección doble

Separadamente tratamos con este antibiótico, un adulto que presentaba diarrea con deposiciones espumosas y dolores abdominales, con exámenes parasitológicos y bacteriológicos negativos, pero con presencia de abundantes formas de *Blastocystis hominis*. Después de tres días de tratamiento con dosis de 50 mg por kilo de peso, desaparecieron la diarrea, los otros síntomas y los *B. hominis*.

La tolerancia al antibiótico en la dosis de 50 mg por kilo de peso ha sido muy satisfactoria. Ninguno de los casos señaló síntomas de intolerancia como son: el vómito, la diarrea, la gastralgia o el mareo. La facilidad de administración de la droga en suspensión en jarabe fue otro factor muy favorable para aquellos niños que rehusaban a su ingestión en forma de cápsulas.

La desaparición de la *E. histolytica* señalada en el cuadro 1, indica de modo concluyente que a la dosis de 50 mg por kilo de peso, el mejor esquema de tratamiento a seguir es el de 10 días usado en el tercer grupo de pacientes, en el que se obtuvo 100% de negatividad, que se sostuvo hasta su salida del Hospital. Este resultado descartó la sospecha que tuvimos en los dos primeros grupos, de que la positividad que se encontró después de varios días de tratamiento fuera recaída o reinfección, ya que los pacientes del tercer grupo, se mantuvieron en las mismas condiciones ambientales que los de los otros dos.

La particularidad de la paromomicina de actuar exclusivamente sobre el parásito *in situ* y de no absorberse en el tracto gastrointestinal, nos hace recomendar la administración del antibiótico de acuerdo con el esquema apuntado antes. Para proteger la célula hepática de la eventualidad del absceso, creemos conveniente el uso preventivo de uno a cinco centigramos de emetina, de acuerdo con la edad, por dos o tres días..

AGRADECIMIENTO

Los autores consignan su agradecimiento a la casa Parke-Davis & Co., la que gentilmente cedió la droga usada en este estudio.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudian 100 casos de amebiasis intestinal (95 pacientes y 5 empleados) de la Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios, y son tratados con sulfato de paromomicina.

Se hace referencia a la importancia del tratamiento de la amebiasis entre nosotros, a pesar de haber disminuido su frecuencia en nuestro medio hospitalario en los últimos 20 años.

Se estudia la efectividad del "Humatín" sobre la *Entamoeba histolytica* en sus formas vegetativa y quística y también sobre otros protozoarios intestinales y bacterias enteropatógenas.

Se verifica la acción antiamebiana de la droga en todos los casos, varían-do ésta con los tres tipos de tratamiento usados (5, 8 y 10 días).

Se hace la misma observación sobre los otros protozoarios encontrados exceptuando dos especies en que no hubo igual efectividad.

Se analiza su efectividad en los enteropatógenos hallados.

Se concluye en que el tratamiento por diez días, con dosis de 50 mg por kilo de peso por día, ofrece mayor seguridad y es más eficaz tanto en el tratamiento de la *Entamoeba histolytica* como de *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Trichomonas hominis*, *Enteromonas hominis* y *Chilomastix mesnili*. Se comenta la poca acción de la droga contra *Giardia lamblia* y *Balantidium coli*.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

One hundred cases of intestinal amoebiasis (95 patients and 5 employees) of the Pediatrics ward, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica, were

studied and treated with paromomycin sulfate (Humatin). The effectiveness of the drug against *Entamoeba histolytica* in vegetative and cyst forms was studied, as well as on other intestinal protozoa and pathogenic bacteria.

Antiamoebic activity of Humatin was confirmed, varying according to the length of treatment — 5, 8 or 10 days. A similar variation was observed in its action against *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba bütschlii*, *Trichomonas hominis*, *Enteromonas hominis*, and *Chilomastix mesnili*, while little effect was observed on *Giardia lamblia* and *Balantidium coli*.

The authors conclude that a 10-day treatment with daily doses of 50 mg per kilogram of body weight is most effective against the parasites mentioned. The effect on enteropathogenic bacteria is discussed.

BIBLIOGRAFIA

1. ABDALLAH, A., M. I. KORDY & M. SAIF
1960. Paromomycin in the treatment of acute intestinal amoebiasis. *J. Egypt. Med. Assoc.*, 43(12): 915-922.
2. ANÓNIMO.
Información clínica sobre la humatina: un nuevo antibiótico de amplio espectro. Parke, Davis & Co.
3. BELL, S., & A. W. WOODRUFF
1960. Humatin in intestinal amoebiasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 9(2): 155-157.
4. CARTER, C. H.
1959. Paromomycin (Humatin) in the treatment of intestinal amebiasis: a preliminary dose-range study. *Antibiotic Med.*, 6(10): 586-588.
5. COFFEY, G. L., L. E. ANDERSON, M. W. FISHER, M. M. GALBRAITH, A. B. HILLEGAS, D. L. KOHBERGER, P. E. THOMPSON, K. S. WESTON & J. EHRlich
1959. Biological studies of paromomycin. *Antib. & Chemoth.*, 9(12): 730-738.
6. COLES, H. M. T., & G. T. STEWART
1961. Paromomycin. *Practitioners*, 186: 379-387.
7. COLES, H. M. T., B. MACNAMARA, L. MUTCH, R. J. HOLT & G. T. STEWART
1960. Paromomycin in the treatment of *Shigella* and *Salmonella* infections in children. *Lancet*, 1: 944-946.
8. COURTNEY, K. O., P. E. THOMPSON, R. HODGKINSON & J. R. FITZSIMMONS
1960. Paromomycin as a therapeutic substance for intestinal amebiasis and bacterial enteritis. *Antibiotics Ann.* p. 304-309, Antibiotica, Inc., New York.
9. CHANG, Y. T.
1959. Effects of kanamycin, streptovaricin, paromomycin, novobiocin and ristocetin on murine leprosy. *Am. Rev. Tuberculosis*, 79: 673-676.
10. CHAUDHURI, R. N., T. R. SAHA & N. ROY
1961. Experimental and clinical studies with an antibiotic (Paromomycin) in amoebiasis. *Bull. Calcutta Sch. Trop. Med.*, 9(1): 4-5.

11. DE LA CRUZ, E.
1958. Epidemiología de la salmonelosis en Costa Rica. I. Salmonelosis en porcinos. *Rev. Biol. Trop.*, 6(1): 27-35.
12. DOONER, H. P.
1960. The treatment of amebiasis with paromomycin. *Antib. Med. & Clin. Ther.*, 7(8): 486-489.
13. EASTWOOD, J.
1961. Oral Humatin (Paromomycin) in chronic enteric carriers. *J. Hyg. Camb.*, 59: 65-76.
14. EDWARDS, P. H., & W. EWING
1955. *Identification of Enterobacteriaceae*. vii + 179 pp. Burgess Publ. Co., Minneapolis, Minn.
15. FISHER, M. W., M. C. MANNING, L. A. GAGLIARDI, M. R. GAETZ & A. L. ERLANDSON
1960. Paromomycin: experimental antibacterial activity. *Antibiotics Ann.*: 293-303, Antibiotica Inc., New York.
16. GODENNE, G. D.
1960. Paromomycin in diarrheas of infants and children. *Antibiotics Ann.*: 310-312. Antibiotica Inc., New York.
17. HARDY, A. V.
1954. Control de las diarreas infantiles a la luz de los últimos progresos científicos. *Bol. Of. San. Panam.*, 38: 581-627.
18. HUGONOT, R., S. DELONS & G. FULERAND
1960. Treatment of intestinal amebiasis with non-absorbable antibiotic, paromomycin sulfate. *Presse Méd.*, 68: 439-440.
19. LIZANO, CECILIA, & J. DE ABATE
1953. Incidencia de parásitos intestinales en los niños de la Sección de Pediatría del Hospital San Juan de Dios. *Rev. Biol. Trop.*, 1(2): 223-233.
20. LÓPEZ-ELÍAS, F. & J. OLIVER GONZÁLEZ
1959. Treatment of intestinal amebiasis with paromomycin (Humatin). *Antib. Med. & Clin. Ther.*, 6: 584-585.
21. MCMATH, T. W. F. & K. K. HUSSAIN
1959. A preliminary clinical trial of Humycin (Paromomycin) in salmonellosis. *J. Pub. Health (London)*, 73(9): 328-331.
22. MOFFETT, H. F. & S. H. TOH
1960. The treatment of amebic dysentery with paromomycin (Humatin). A preliminary report. *Antib. Med. & Clin. Ther.*, 7(9): 569-570.
23. RUILOBA, J., G. DE ESESARTE & A. PARDO
1960. Therapeutic trials of paromomycin sulfate in intestinal amebiasis. *Rev. Invest. Clin.*, 7: 569-573.
24. RUIZ, A., & CECILIA LIZANO
1954. Parásitos intestinales en niños; estudio comparativo de los métodos usados. *Rev. Biol. Trop.*, 2(1): 29-36.

25. SHAFEEI, A. Z.
1959. The treatment of amebic dysentery with paromomycin. *Antib. Med. & Clin. Ther.*, 6(5): 275-278.
26. SHEIKH, A. E.
1960. Paromomycin in the treatment of intestinal amebiasis. *Antib. Med. & Clin. Ther.*, 7(9): 681-684.
27. STORMONT, J. M., J. E. MACKIE & C. S. DAVIDSON
1958. Observation on antibiotics in the treatment of hepatic coma and on factors contributing to prognosis. *New England J. Med.*, 259: 1145-1150.
28. THOMPSON, P. E., A. BAYLES, S. F. HERBST, B. OLSZEWSKI & J. E. MEISENHELDER
1959. Antiamebic and antitrichomonal studies on the antibiotic paromomycin (Humatin) *in vitro* and in experimental animals. *Antib. & Chemoth.*, 10: 545-555.
29. UCHIYAMA, K., & K. MISUNO
1960. Treatment of bacillary dysentery with Humatin. *J. Japanese Assoc. Infect. Dis.*, 34: 970-977.
30. WAISBREN, B. A. & C. STRELITZER
1960. *In vitro* activity and cross relationships of antibiotics with staphylococci and gram-negative bacilli. *Antib. & Chemoth.*, 10: 545-555.
31. WAGNER, E. D.
1960. Paromomycin in the treatment of amebiasis in Ethiopia. *Antib. Med. & Clin. Ther.*, 7(10): 613-617.
32. WAKS, J.
1959. Clinical experiments on the amebicidal activity of Humatin sulfate. Preliminary report. *Semana Méd.*, 46: 1075-1076.