

QUIMIOPROFILAXIS DE LA AMIBIASIS CON CLEFAMIDA EN UNA COMUNIDAD ABIERTA

Francisco BIAGI F., Rubén LÓPEZ M., Clementina GONZÁLEZ
y Manuel GUTIÉRREZ

RESUMEN

Se reporta el primer ensayo de quimioprofilaxis de la amibiasis en un grupo de personas no controladas en forma institucional y que continuaron expuestas ampliamente a la transmisión. Se administró clefamida 2 veces por semana en dosis equivalente a 1/10 de la recomendada en terapéutica. Un grupo de control recibió placebo.

Las personas que recibieron droga perdieron sus infecciones por *Entamoeba histolytica* y fueron protegidas de nuevas infecciones en forma muy significativa.

Se estima que la quimioprofilaxis de la amibiasis puede realizarse a niveles de población con gran ventaja sobre los procedimientos tradicionales y que ésto puede representar un notable beneficio económico para la población y las instituciones médicas.

INTRODUCCIÓN

La amibiasis es un problema médico-social de gran importancia en diversos países del mundo. En México es una infección que se encuentra probablemente en el 27% de la población nacional, abarca una proporción importante de los pacientes que buscan atención médica, y según estadística de autopsias es la causa de la muerte en 4 a 12% de las defunciones ocurridas en diversos hospitales¹.

Los mecanismos de transmisión de la amibiasis son bastante bien conocidos; quizá faltara información sobre la dinámica de la transmisión en áreas concretas, sin embargo, los conocimientos disponibles han permitido establecer medidas de prevención teóricamente adecuadas. Dichas medidas han sido aplicadas desde hace muchos años, pero a juzgar por los datos de las autopsias y otros antes mencionados, es evidente que los resultados distan mucho de ser satisfactorios. Cabe añadir que la notable prevalencia de la amibiasis como infección y como enfer-

medad no sólo tiene lugar en pequeños poblados rurales desprovistos de agua potable y de otras facilidades sino quizás más marcadamente en ciudades con todos los avances del urbanismo, arquitectura y economía. Quizá lo anterior se encuentre relacionado con los movimientos de población originados por el progreso industrial, así como por razgos tradicionales de conducta en relación a la limpieza personal y de los alimentos.

No dudamos de que a largo plazo, la amibiasis podrá ser controlada por los procedimientos actualmente conocidos, incluyendo: buena disposición de las excreta, agua potable, buena vigilancia de los alimentos y de sus manipuladores, educación higiénica y cambio de ciertos hábitos tradicionales. Sin embargo está claro que la amibiasis actualmente es un problema médico-social importante, que los recursos humanos y económicos necesarios para su control son grandes y que el daño económico causado por la amibiasis contribuye a que las me-

MATERIAL Y MÉTODOS

didadas antes mencionadas no se puedan aplicar en gran escala, estableciendo así un círculo vicioso que gravita especialmente sobre los países en desarrollo.

Desde hace algunos años hemos creído que la quimioprofilaxis puede ofrecer soluciones más baratas y rápidas a ciertos problemas causados por enfermedades parasitarias³; por tal motivo intentamos abordar el problema de la amibiasis en ésta forma.

Una droga útil para quimioprofilaxis de la amibiasis debería llenar los siguientes requisitos: 1) Tener una elevada acción anti-amibiana directa, contra los trofozoítos de *Entamoeba histolytica* ubicados en el intestino grueso, dado que es ésta la localización inicial de la infección, la más frecuente y la más importante desde el punto de vista epidemiológico. 2) Presentar una absorción intestinal mínima, lo que influyó en una mayor concentración en colon y ofrezca menos probabilidades de originar fenómenos tóxicos. 3) Poseer un amplio margen de seguridad y de tolerancia, a las dosis efectivas para acción quimioprofiláctica. 4) No tener acción antibacteriana ni antimicótica de modo que no origine desequilibrios de flora intestinal o facilite el desarrollo de microorganismos patógenos u oportunistas, que eventualmente pudieran causar otros trastornos. 5) Se obtenga a precio moderado, que haga costeable su aplicación en gran escala y durante varios meses.

En otras ocasiones se ha intentado con éxito la quimioprofilaxis de la amibiasis en pequeños grupos de personas bajo control institucional^{1, 8, 9, 10}. Para ello se han empleado diversas drogas, cuyo principal inconveniente es el de requerir grandes dosis diarias.

Para el presente estudio seleccionamos la cefamida por llenar los requisitos antes mencionados y haber ofrecido buenos resultados administrando una dosis cada 4 días¹⁴.

Éste constituye el primer ensayo de quimioprofilaxis de la amibiasis realizado en una población abierta, en la cual los sujetos en estudio no modificaron sus hábitos de vida, ni estuvieron circunscritos a vigilancia higiénica. Esto es fundamental para evaluar la posibilidad de aplicación de la quimioprofilaxis en población general.

El presente estudio se realizó en Chiconcuac, Estado de Morelos, México, poblado de 771 habitantes⁷; ubicado a 1.304 mts. sobre el nivel del mar, con temperatura media anual de 22.2°C. y precipitación pluvial de 950 mm.⁸. Se encuentra ubicado en una zona de matorral árido tropical¹⁰; el índice de aridez del suelo corresponde a la transición de una zona semi-árida a una zona húmeda¹⁵ y tiene clima tropical con invierno seco¹⁶.

En dicha población muy pocas casas cuentan con agua entubada, no existe planta potabilizadora; la mayor parte de los pobladores toma el agua de fuentes públicas. No existe drenaje y el fecalismo al aire libre es frecuente.

Las parasitosis intestinales son frecuentes¹², habiéndose determinado que las helmintiasis intestinales causan en esa población un daño económico al 35% de las familias, siendo el costo promedio en cada enfermo equivalente al ingreso de 12 días de trabajo¹³.

La principal fuente de riqueza y de trabajo es la agricultura, pues es una rica zona arrocera y cañera; a 22 Km. se encuentra una importante refinera de azucar.

Las familias bajo estudio se abordaron a través de la escuela del poblado, a la que concurren casi todos los niños en edad escolar. El estudio se inició con 65 familias que abarcaban un total de 425 personas, siendo muestra ampliamente representativa de la población.

Las familias fueron divididas al azar en dos grupos; un grupo recibiría la droga y otro recibiría un placebo. La administra-

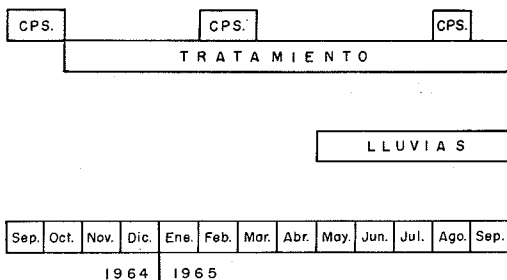


Fig. 1 — Esquema que muestra el momento en que se hicieron los exámenes coproparasitológicos (CPS) en relación con la administración del tratamiento y la época de lluvias

ción se hizo desde el mes de Octubre de 1964 hasta el mes de Septiembre de 1965 inclusive (Fig. 1).

A las personas bajo estudio les practicaron 3 series de 6 exámenes coproparasitoscópicos (CPS) cada uno por el método de FERREIRA cuantitativo¹⁵; una serie al iniciar (Septiembre de 1964), otra durante el estudio (Febrero de 1965) y una más al finalizar (Agosto de 1965); puede notarse que el tratamiento se continuó hasta terminar las tabulaciones con objeto de poder realizar algunas corroboraciones, que surgieran al terminar la última serie de 6 exámenes CPS.

La clefamida se administró en forma de jarabe en una dosis de 500 mg. (10 ml. de jarabe) el lunes, y otra el viernes de cada semana, en forma ininterrumpida durante los meses mencionados. El placebo se administró exactamente en la misma forma, siendo un jarabe del mismo color y sabor pero sin medicamento. Se usó la misma dosis para niños y adultos; representa la décima parte (1/10) de la dosis que se emplea corrientemente en el tratamiento de la amibiasis. La administración del tratamiento se hizo en forma personal; cuando las personas no concurrían al Centro de Salud eran visitadas en sus casas. Se hizo un expediente familiar con historias clínicas individuales donde se llevó registro de los problemas clínicos presentados a lo largo del año, de los tratamientos recibidos y de los resultados de los CPS.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a que no existía un control institucional sobre las personas en estudio, en forma gradual fué disminuyendo el número de individuos; la mayor parte de los que desertaron, lo hicieron por que les pareció monótono tomar el tratamiento tantos meses, porque consideraban que ya habían tomado suficiente droga o porque creían que el tratamiento no era efectivo, pues no arrojaban parásitos; debe hacerse notar que eran personas de bajo nivel educacional. Un motivo importante de deserción fué que no les agradaba tener que recoger tantas muestras para exámenes CPS. Durante el año, 38 personas emigraron del poblado para buscar

TABLA I

Causas de abandono del tratamiento

Motivos	Placebo	Clefamida
Falta de interés	95	109
Cambio de domicilio a otra población	16	22
Dolor abdominal	5	4
Vómitos	1	4
Embarazo	0	1

TABLA II

Número de personas que continuaron en estudio

	Sept.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abr.	May.	Jun.	Jul.	Ago.	Sept.
Tomaron placebo		203	186	182	168	159	157	157	139	116	116	111	86
Completaron 3 CPS	122					99						56	
Tomaron Clefamida		222	211	211	184	164	159	150	125	122	122	87	82
Completaron 3 CPS	161					101						40	

trabajo y por lo tanto también abandonaron el estudio; sólo 14 personas se quejaron de fenómenos de intolerancia (Tabla I) pero su escasa frecuencia así como su presentación en el grupo que tomaba placebo, hace creer que estos fenómenos de intolerancia no son atribuibles a la droga. Esto es fácil aceptar si se considera la dosis tan pequeña que se administró.

En la Tabla II se anota el número de personas que continuaban tomando tratamiento cada mes o que completaron la serie de 6 CPS. Consideramos que si se deseara hacer quimioprofilaxis de la amibiasis la droga sería añadida a la sal o al agua de consumo, evitando de ésta manera el costo de administración individual del tratamiento, así como la deserción por falta de interés. De hecho, actualmente en el agua se añade cloro y fluor para la prevención de enfermedades y la sal se ha empleado para administrar cloroquina y yodo en grandes grupos de población.

Mediante los datos de frecuencia de la amibiasis antes, durante y al final del estudio (Tabla III) puede apreciarse el efecto profiláctico de la droga; nótese que la amibiasis, muy frecuente al principio en ambos grupos, mantuvo su frecuencia en el grupo que recibía placebo ($Df = .036 < .162$ y $Df = .018 < .164$, diferencia no significativa), en cambio se abatió drásticamente en el grupo que recibía la droga ($Df = .274 > .162$), siendo la diferencia altamente significativa.

Era imposible esperar la desaparición completa de la amibiasis en la personas que recibían droga, pues vivían en un ambiente altamente contaminado en el cual varios cientos de personas no recibían tratamiento; si la mayor parte de la población hubiera recibido la droga, no habría porque dudar de la desaparición de la amibiasis.

Para analizar el resultado conviene conocer el ritmo de desaparición, así como el de aparición de nuevas infecciones. En la

TABLA III

Frecuencia inicial de la amibiasis así como 4 y 10 meses después de iniciado el tratamiento con placebo a Clefamida en personas que permanecieron constantemente bajo estudio

	Total de personas	Septiembre 64		Febrero 65			Agosto 65		
		Con amibiasis	%	Con amibiasis	%	% ↓	Con amibiasis	%	% ↓
Placebo	56	13	23.2	15	26.8	0	14	25.0	0
Clefamida	40	13	32.4	2	5.0	84.6	2	5.0	84.6

TABLA IV

Pérdida de la infección por *Entamoeba histolytica* en personas que permanecieron constantemente bajo estudio

	Septiembre 64 a Febrero 65			Febrero 65 a Agosto 65		
	Personas inicialmente con <i>E. histolytica</i>	Pierden la infección	%	Personas inicialmente con <i>E. histolytica</i>	Pierden la infección	%
Placebo	21	12	57.1	11	6	54.5
Clefamida	25	24	96.0	2	2	100.0

Tabla IV se presentan los datos de desaparición de la infección en la primera o segunda mitad del estudio; puede notarse que entre los que tomaban placebo 57.1% y 54.5% perdieron su infección por *Entamoeba histolytica* en forma espontánea; éste es un fenómeno ya observado previamente¹⁶; la amibiasis infección suele desaparecer espontáneamente, lo que ocurre en la naturaleza, es que los individuos se reinfectan frecuentemente. Sin embargo puede notarse que de las personas inicialmente infectadas que tomaban droga, 96% y 100% perdieron la infección por *Entamoeba histolytica*; comparado con el grupo control resulta altamente significativa la diferencia ($Df = .389 > .356$), es decir que es evidente la influencia de esta mínima dosis de clefamida para hacer desaparecer la amibiasis.

En la Tabla V se presentan los datos relativos a la adquisición de nuevas infecciones durante las dos mitades del estudio;

De acuerdo con lo anterior creemos que puede realizarse quimioprofilaxis de la amibiasis en población general, mediante medicamentos con características como las señaladas en la introducción de este trabajo. También creemos que la quimioprofilaxis de la amibiasis puede lograr mejores resultados y a un plazo menor que los procedimientos tradicionales de control. Esto significará un considerable ahorro para la economía nacional y en particular para las instituciones de servicios médicos cuyos gastos por atención de pacientes con amibiasis se podrían ver reducidos en forma muy considerable.

RESUMO

Quimioprofilaxia da amebíase com Clefamida, em uma comunidade aberta

Os Autores registram o primeiro ensaio de quimioprofilaxia da amebíase em um grupo de indivíduos não controlados, e que conti-

TABLA V

Adquisición de infección por *Entamoeba histolytica* en personas que permanecieron constantemente bajo estudio

	Septiembre 64 a Febrero 65			Febrero 65 a Agosto 65		
	Personas inicialmente sin <i>E. histolytica</i>	Adquieren la infección	%	Personas inicialmente sin <i>E. histolytica</i>	Adquieren la infección	%
Placebo	78	6	7.7	45	9	20.0
Clefamida	65	1	1.5	38	2	5.3

nótese que en el grupo control las infecciones fueron adquiridas con mayor frecuencia que en el grupo de personas que tomaban medicamento, siendo la diferencia significativa ($Df = .147 > .106$). Lo anterior quiere decir que las personas que recibían droga fueron realmente protegidas contra la adquisición de la amibiasis. Cabría añadir que el hecho de que en tres personas bajo tratamiento hubieran adquirido amibiasis a lo largo del año, se relaciona con el hecho de que una mínima parte de la población recibía la droga y por lo tanto los riegos de infección no fueron disminuídos.

nuaram expostos amplamente à infecção. A clefamida foi administrada duas vezes por semana, em dose equivalente a 1/10 da recomendada em terapêutica. Um grupo controle recebeu placebo. As pessoas que receberam a droga curaram de sua infecção e foram protegidas de modo significativo, de reinfeções específicas.

Concluem os Autores achando que a quimioprofilaxia da amebíase pode realizar-se em grandes grupos populacionais, com vantagens sobre os processos tradicionais, representando além disso notável benefício econômico para a população e as instituições médicas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Carlo Erba de México, S.A., el habernos proporcionado la Clefamida (Mebinol), necesaria para llevar a cabo la experimentación; a la Sta. Lic. Leticia Ruiz de Chávez, la realización de las pruebas estadísticas.

REFERENCIAS

1. BARBERIAN, D.; DONIS, E.; KORNS, R. & ANGELO, C. — Drug prophylaxis of amebiasis. *J. Amer. Med. Ass.* 148:700-704, 1952.
2. BIAGI F., F. & GONZALEZ, C. — Estudio de método para el recuento de huevos en materia fecal. *Rev. Lat. Amer. Microbiol.* 2:51-62, 1959.
3. BIAGI F., F. — Estado actual del uso de antielmínticos en programas de control de las parasitosis intestinales. *Rev. Biol. Trop.* 10:117-122, 1962.
4. BIAGI F., F. — Epidemiología de la amebiasis en México. *Proc. 7.º Internat. Congr. Trop. Med. Malaria* 2:268-273, 1964.
5. BEAVER, P. C.; JUNG, R. C.; SHERMAN, H. J. & READ, T. R. — Experimental *Entamoeba histolytica* infection in man. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 5:1000-1010, 1956.
6. BEAVER, P. C.; JUNG, R. C.; SHERMAN, H. J.; READ, T. R. & ROBINSON, T. A. — Experimental chemioprofilaxis of amebiasis. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 5:1015-1021, 1956.
7. Datos tomados de la Oficina de Censos Nacionales, 1960.
8. Datos tomados del Observatorio Meteorológico Nacional, 1960.
9. HOEKENGA, M. — The prophylaxis of malaria and amebiasis with Milibis-Aralen. *J. Lab. Clin. Med.* 39:267-270, 1952.
10. LAVIADA, F. A. — Profilaxis de la amebiasis intestinal con clorhidroxiquinoleína. *Prensa Med. Mex.* 30:46-47, 1965.
11. LEOPOLD, A. S. — Vegetation zones of Mexico. *Ecology* 31:407-518, 1950.
12. LÓPEZ, R.; GONZALEZ, C. & DELGADO, R. — Indices de frecuencia de las Parasitosis Intestinales en Chiconcuac, Estado de Morelos. *Rev. Medicina, México* 44:321-324, 1964.
13. LÓPEZ, R.; GONZALEZ, C. & BIAGI F., F. — Apreciación del daño económico social causado por las helmintiasis intestinales en Chiconcuac, Estado de Morelos. *Rev. Biol. Trop.* (En prensa).
14. SHAH, J. R.; MEHTA, R. H.; PATEL, K. H. & PHUTANE, P. N. — Studies on amebiasis. Part III — Chemioprofilaxis in amebiasis with Mebinol. *Indian J. Med. Sci.* 14:98-110, 1960.
15. SRETA, J. P. — *Mapa del índice de aridez*. Instituto de Ciencia Aplicada, Universidad Nacional Autónoma de México, 1959.
16. TAMAYO-L., J. — *Atlas Geográfico General de México*, 1949.

Recebido para publicação em 10/2/1966.