

## Lidamidina. Tratamiento de la intoxicación alimentaria estafilocócica

DR. JOSÉ G. HEREDIA DÍAZ\*  
DR. GUADALUPE ROMERO RAMÍREZ  
DR. ALBERTO SOLÍZ LADRÓN DE GUEVARA

Heredia Díaz, J.; Romero Ramírez, G. y Solíz Ladrón de Guevara, A.: Lidamina. Tratamiento de la intoxicación alimentaria estafilocócica. Sal. Publ. Méx., Vol. 25, 367-371, 1983.

**Resumen:** En nuestro medio la intoxicación alimentaria estafilocócica, síndrome diarreico agudo con secreción aumentada, causada la mayoría de las veces por la ingestión de alimentos contaminados por exotoxinas de estafilococo, es un problema de salud pública debido a la falta de higiene en el manejo de los alimentos, por lo que se pueden presentar brotes de "fuentes localizadas" aún después de la temporada de calor. Basados en nuestra experiencia previa y en recientes estudios *in vivo* que han evidenciado que la lidamidina inhibe la secreción intestinal y estimula la absorción de sodio y cloruro, llevamos al cabo un estudio comparativo abierto usando este fármaco en el tratamiento de la intoxicación alimentaria estafilocócica, durante un brote que se presentó recientemente en la ciudad de México. También tomamos en consideración los conocimientos actuales sobre el modo en que las toxinas alteran la función de las células del epitelio intestinal, produciendo una diarrea secretoria. Treinta y seis pacientes fueron hospitalizados por presentar signos y síntomas de intoxicación, 2 horas y 47 minutos ( $\bar{x}$ ) des-

pués de la ingestión de diversos alimentos. Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: A y B, con 18 casos cada uno. A los sujetos del grupo A se les estableció como tratamiento único rehidratación oral en la forma acostumbrada y a los del grupo B se les prescribió una dosis inicial de 4 mg de lidamidina seguida de una dosis de 2 mg, después de cada evacuación líquida. Al concluir las 72 horas de vigilancia médica los 18 pacientes del grupo lidamidina habían presentado 230 evacuaciones ( $\bar{x} = 4.26/\text{día}$ ) versus 292 ( $\bar{x} = 5.41/\text{día}$ ) en el grupo al que se le administraron *per os* soluciones electrolíticas. La administración de la lidamidina se mantuvo 34 horas 34 minutos ( $\bar{x}$ ) habiéndose usado un promedio de 8.6 tabletas por paciente ( $\bar{x} = 17.2$  mg). La rehidratación oral se sostuvo durante 68 horas ( $\bar{x}$ ) con un consumo promedio de 7,566 ml de solución electrolítica. En las pruebas de confirmación efectuadas en el Laboratorio Central de la SSA, figuró el aislamiento de estafilococos coagulasa-positivos en la crema de un pastel y fueron negativos los coprocultivos.

**H**asta el principio de este siglo y dos o tres décadas después, la entonces llamada diarrea del verano era una de las más importantes

causas de elevada mortalidad en los barrios bajos, tanto en Europa como en los Estados Unidos.<sup>1, 2</sup> La diarrea del verano también era denominada cólera infantil, colerina, toxicosis e intoxicación alimentaria.<sup>3</sup> La mayoría de los autores usaban estos términos para denotar a

\* Distrito Sanitario V. Dirección General de Salud Pública en el D.F., SSA.

una entidad clínica que difería del síndrome diarreico agudo inespecífico, por la sintomatología que se caracterizaba por postración y choque, que eran atribuidos a una toxina hipotética.<sup>4</sup>

Actualmente, en nuestro medio, la intoxicación alimentaria estafilocócica, *síndrome diarreico agudo con secreción aumentada*, causada la mayoría de las veces por ingestión de alimentos contaminados por exotoxinas de estafilococo, es un problema de salud pública debido a la falta de higiene en el manejo de los alimentos, por lo que se pueden presentar brotes "de fuentes localizadas", aún después de la temporada de calor. Una característica peculiar de la contaminación por estafilococo es la persistencia de sus toxinas a pesar de la acidez gástrica y el cocinado de los alimentos. Las exotoxinas son termorresistentes y representan verdaderos "venenos selectivos" para los mecanismos de absorción y secreción de sodio y agua en las vías digestivas.

El evento es un verdadero envenenamiento agudo, similar al cólera, aunque autolimitado, en el que el enfermo se siente súbitamente mal, presenta vómito con diarrea severa que desaparece en el momento en que se acaban las toxinas. La gravedad está en relación directa con la cantidad de toxinas que hayan sido ingeridas.<sup>5</sup> El tratamiento debe ser en consecuencia sintomático, a base de rehidratación, antidiarreicos en dosis moderadas y nunca emplear antibióticos.<sup>6</sup> En general, hay que tratar básicamente la deshidratación, lo que se debe intentar preferentemente por la vía oral. Este mecanismo es el de rehidratar, el otro sería el de disminuir la secreción.<sup>5</sup>

Recientemente se han publicado estudios *in vivo*, que han puesto de manifiesto que el clorhidrato de lidamidina (WHR-1142 A), inhibe la secreción intestinal y estimula la absorción de sodio y cloruro,<sup>7,8</sup> así como su eficacia en el tratamiento del síndrome de diarrea acuosa, secundaria a un carcinoma broncogénico.<sup>9</sup> Basados en estos hechos,<sup>9-10</sup> en nuestra experiencia previa,<sup>11-12</sup> y en los conocimientos actuales sobre el modo en que las toxinas alteran la función de las células del epitelio intestinal, uniéndose a su superficie, estimulando la adenil ciclasa, dando como resultado la formación del AMP cíclico a partir del ATP, lo que se traduce en secreción de cloruros y agua, y bloqueo de la absorción de los iones de sodio,<sup>10-13</sup>

decidimos valorar comparativamente, contra un grupo de control, al clorhidrato de lidamidina (WHR-1142 A) en el tratamiento de la intoxicación alimentaria estafilocócica, durante un brote que se presentó recientemente en la ciudad de México.

## MATERIAL Y METODOS

El 24 de octubre de 1982 se recibió una comunicación urgente referente a un brote de intoxicación, probablemente alimentaria, en la Escuela Secundaria Técnica 21, que se encuentra dentro del área del Distrito Sanitario Núm. V de la ciudad de México, D.F. Treinta y seis sujetos, 21 de sexo masculino y 15 del femenino, cuyas edades variaban de 18 a 58 años, fueron hospitalizados en los servicios de urgencia de la Asociación Mexicana de la Cruz Roja. El periodo de incubación del padecimiento fue en promedio (x) de 2 horas 47 minutos tras la ingestión de diversos alimentos. El comienzo de los síntomas fue repentino, con náuseas, vómitos, espasmos abdominales, diarrea y dolor de cabeza. No se produjo fiebre en ningún caso. Se estableció el diagnóstico clínico de intoxicación alimentaria, probablemente por exotoxinas de estafilococo. Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria en dos grupos: A y B, que se integran con 18 casos cada uno. A los sujetos del grupo A se les estableció como tratamiento único la reposición de líquidos y electrolitos por la vía oral, a dosis de 50 ml/kg en 4 horas, procurando dar tomas pequeñas y repetidas. Al terminar la ingestión del primer volumen de solución electrolítica se continuó con agua: 25 ml/kg en 2 horas y posteriormente 2 litros de la solución electrolítica en 24 horas y sólidos según tolerancia.

A los pacientes del grupo (B) se les prescribió la administración de 2 tabletas (4 mg) de clorhidrato de lidamidina como dosis inicial, seguida de una dosis de una tableta (2 mg), después de cada evacuación líquida. En general no se repitió la administración del clorhidrato de lidamidina antes de una hora y se continuó mientras que la consistencia y frecuencia de las evacuaciones no se normalizaron. A los sujetos de este grupo (B) se les prescribió dieta sólida libre (excluyendo lo acostumbrado) a partir del segundo día de tratamiento.

**Cuadro 1**  
**REGISTROS DE LAS EVACUACIONES DURANTE EL PERIODO DE CONTROL. PACIENTES**  
**CON INTOXICACIÓN ALIMENTARIA POR EXOTOXINAS DE ESTAFILOCOCO**

Etapas del estudio	Número de no formadas		Evacuaciones (pacientes)		Promedios de las evacuaciones	
	L	RO	L (18)	RO (18)		
1er. día	170 (18)	198 (18)	9.44	11.00		
2o. día	47 ( 9)	65 (18)	2.61	3.61		
3er. día	13 ( 7)	29 (15)	0.72	1.62		
TOTAL 72 hrs.	230 (34)	292 (51)	12.71	16.23		
Promedios (24 horas)	76.6	97.3	4.26	5.41		

L = Lidamidina (pacientes)  
 RO = Rehidratación oral (pacientes)

Todos los pacientes fueron controlados por personal médico durante 48 horas, 5 pacientes permanecieron hospitalizados por un periodo de 24 horas y posteriormente fueron trasladados a su domicilio bajo vigilancia médica. En todos los casos, la información sobre la evolución del padecimiento fue registrada diariamente por trabajadores sociales, hasta un total de 72 horas.

Se tomaron muestras de los restos de los alimentos consumidos, principalmente natillas, pasteles de crema, leche y carnes procesadas que habían permanecido a la temperatura ambiente antes de su ingestión.

### RESULTADOS

Al término del tratamiento el examen de las formas de control puso de manifiesto que 18 pacientes (12 del sexo masculino y 6 del femenino) cuyo promedio de edades fue de 28 años, habían integrado el grupo A, tratados por rehidratación oral únicamente y que dieciocho pacientes (9 hombres, 9 mujeres) con edad promedio de 37 años lo habían sido con lidamidina exclusivamente. Número de evacuaciones líquidas por día y total durante el periodo de observación (72 horas).

El cuadro 1 es un sumario del número de evacuaciones líquidas anotadas durante la evolución del padecimiento a intervalos de 24 horas, así como en el periodo total de observación. La disminución de la frecuencia de las evacuaciones durante el periodo de hospitali-

zación de 24 horas y el de 48 horas de control domiciliario, fue más manifiesta en el grupo B, tratado con Lidamidina, en comparación con el grupo A al que se le instituyó como tratamiento único la reposición de líquidos y electrolitos por la vía oral. En las primeras 24 horas de tratamiento los pacientes del grupo lidamidina (L), presentaron un promedio total de 9.44 evacuaciones líquidas contra 11 evacuaciones del grupo de rehidratación oral (RO), que tuvieron un número de 16.5% mayor de evacuaciones. En el segundo intervalo de 24 horas, los pacientes del grupo (RO) presentaron 35.4% más evacuaciones líquidas (3.61) que los casos de intoxicación alimentaria incluidos en el grupo lidamidina (2.61 evacuaciones).

Durante el último periodo de observación de 24 horas los pacientes del grupo (A-RO) tuvieron un promedio de 1.62 evacuaciones contra una frecuencia de 0.72 evacuaciones de los sujetos tratados con lidamidina (B-L). Al concluir las 72 horas de vigilancia médica los 18 pacientes del grupo lidamidina habían presentado un total de 230 evacuaciones ( $\bar{x} = 4.26/\text{día}$ ) versus 292 ( $\bar{x} = 5.41/\text{día}$ ) en el grupo A, al que se le administraron soluciones electrolíticas (RO).

En el cuadro 2 se resume el tratamiento usado en cada grupo y las dosis de líquidos y electrolitos así como las de lidamidina, consumidas en cada fase de 24 horas, hasta controlar la sintomatología de la intoxicación alimentaria. Se puede observar que la administración del clorhidrato de lidamidina se mantuvo 34 horas 34

**Cuadro 2**  
**INTOXICACION ALIMENTARIA POR EXOTOXINAS DE ESTAFILOCOCO. TRATAMIENTO COMPARATIVO DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO**

Fases del estudio	Número de tabletas consumidas		Consumo por paciente ml tabletas/mg.	
	GRUPOS		A (18)	B
1as. 24 h	0	138 (18)	3,566	7.66/15.32
2as. 24 h	0	17 (8)	2,000	0.94/1.88
3as. 24 h	0	0	2,000	0.00
TOTAL 72 h		155 (26)	7,566	8.6/17.20
D. T. $\bar{x}$ =			68 h.	34 h 34 m.

A = Solución de electrolitos únicamente  
 B = Lidamidina  
 ( ) = número de pacientes  
 D. T.  $\bar{x}$  = duración promedio del tratamiento

minutos ( $\bar{x}$ ) habiéndose usado un promedio de 8.6 tabletas por paciente, equivalentes a  $\bar{x}$  = 17.2 mg más ingestión libre de agua, mientras que la rehidratación oral se sostuvo durante 68 horas ( $\bar{x}$ ) con un consumo promedio de 7,566 ml de solución electrolítica.

En las pruebas de confirmación efectuadas en el Laboratorio Central de la SSA figuró el aislamiento de estafilococos coagulasa-positivos en los coprocultivos practicados a los enfermos y en la crema chantilly de un pastel de nuez que había sido adquirido en la panadería de una tienda de autoservicio. Durante el tratamiento no se observaron efectos adversos atribuibles a la administración del clorhidrato de lidamidina (WHR-1142 A).

#### DISCUSION

Las principales consecuencias metabólicas de la diarrea: la deshidratación, la acidosis metabólica y la deficiencia de potasio, son similares, independientemente de su etiología. Es necesaria una terapéutica simplificada para resolver este problema. Aparentemente, la rehidratación oral junto con la administración de clorhidrato de lidamidina prometen alcanzar este objetivo. Durante el tratamiento específico (RO) la diarrea puede persistir durante algún tiempo, ya que la rehidratación no pretende detenerla; en realidad, mantiene la hidratación (y el equilibrio electrolítico), mientras

que la lidamidina reduce la secreción intestinal de agua-cloruros y controla la diarrea, disminuyendo la frecuencia de las evacuaciones así como mejorando su consistencia.

Los resultados obtenidos en el tratamiento de la intoxicación alimentaria por exotoxinas de estafilococo justifican la conveniencia de valorar en un estudio controlado y comparativo, la eficacia del tratamiento combinado de lidamidina-rehidratación oral contra la administración única de líquidos-electrolitos, en síndromes diarreicos agudos con secreción aumentada.

Por separado, en otra comunicación, se presenta un informe sobre el brote epidemiológico y la localización de la fuente de la intoxicación alimentaria que sirvió como modelo natural para el desarrollo de este estudio.

#### CONCLUSIONES

- » El problema fundamental de las intoxicaciones alimentarias en México es la contaminación por estafilococo debida al mal manejo de los alimentos.
- » Las exotoxinas estafilocócicas representan verdaderos "venenos selectivos" para los mecanismos de absorción y secreción de sodio y agua en las vías digestivas.
- » En las intoxicaciones por alimentos no deben darse antibióticos, ya que generalmente

estos cuadros evolucionan espontáneamente hacia la curación mediante el tratamiento de la deshidratación, principal complicación del síndrome diarreico.

- » Para el tratamiento de la deshidratación se dispone de dos mecanismos: el de rehidratar al paciente, preferentemente por la vía oral y el otro, el de disminuir la secreción, mediante la administración de nuevos fármacos que

estimulen la absorción del sodio y eviten la pérdida de líquidos y cloruros por el intestino, tales como el clorhidrato de lidamidina (WHR-1142 A).

- » La lidamidina es un fármaco seguro y eficaz, útil en el tratamiento sintomático de la intoxicación alimentaria por estafilococos, así como de valor específico en síndromes diarreicos con secreción aumentada.

**Heredia Díaz, J.; Romero Ramírez, G. y Solís Ladrón de Guevara, A.: Lidamin. Treatment of the staphylococcal alimentary intoxication. Sal. Publ. Mex. Vol. 25, 367-371, 1983**

**Summary:** In our surroundings, the staphylococcal alimentary intoxication, acute diarrheic syndrome with increased secretion in most cases is caused by the ingestion of food contaminated by enterotoxin of staphylococcus. This is a problem of public health, due to the lack of sanitation in the handling of food, which is why "localized sources" can appear, even after termination of the warm season. Based on our former experience and in recent studies in vivo, which prove that lidamidine reduces intestinal secretion and stimulates the absorption of sodium an chloride, we conducted an open comparative study, using lidamidine hcl in the treatment of an outbreak of staphylococcal alimentary intoxication, which appeared recently in Mexico City.

Our present knowledge of the way in which the enterotoxins of staphylococcus change the function of the cells of the intestinal epithelium, producing a secretory diarrhea, was taken into account.

Thirty six patients were hospitalized presenting with signs and symptoms of food poisoning, 2 hours and 47 minutes ( $\bar{x}$ ) after the ingestion of diverse food stuffs. The

patients were distributed randomly into two groups: A and B, of 18 cases each. To the subjects of group A only treatment with oral rehydration was prescribed in the usual form and to those of group B, an initial dose of 4 mg of lidamidine was prescribed, followed by a dose of 2 mg, after each liquid evacuation.

Concluding the 72 hours of medical supervision, the 18 patients of the lidamidine group had reported 230 evacuations ( $\bar{x}$  = 4.26 a day) against 292 ( $\bar{x}$  5.41 a day) in the group to which oral electrolyte solutions had been administered orally.

The administration of lidamidine was continued 34 hours and 34 minutes ( $\bar{x}$ ) having used average of 8.6 tablets per patient ( $\bar{x}$  = 17.2 mg). The oral rehydration was continued during 68 hours ( $\bar{x}$ ) with an average consumption of 7,566 ml of electrolyte solution. In the corroboration test in the central laboratory of the S.S.A. the isolation of coagulase positive *Staphylococcus aureus* was confirmed in the cream of a pie and was negative in coprocultures.

## REFERENCIAS

1. Hernan C: Arch. Pediat., 24: 522, 1907.
2. Davis WH: Ibid, 29: 477, 1912.
3. Finkelstein H: Jb. Kinderheilk, 65: 7, 1907.
4. Kahn E: The etiology of summer diarrhea. S. Afr. Med. J. 31: 47-53, 1957.
5. Ruiloba BJ, Ramirez MM, Mata JM: Shigella, Escherichia colio o Salmonella? Atención Médica: 48-71, 1981.
6. Jinich BH, Castro RD, Esesarte GD, Ruiloba BJ, Torroella JM: Diarreas agudas y crónicas. Atención Médica: 13-45, 1974.
7. Gullikson GW, Dajani EZ, Bianchi R: Inhibition of intestinal secretion in the dog: A New Approach for the Management of Diarrheal States. J. Pharmacol. Exp. Ther. 219: 591-597, 1981.
8. Durbin T: Clonidine and Lidamidine (WHR-1142 A) stimulate sodium and chloride absorption in the rabbit intestine. Gastroenterology 82: 1352-1358, 1982.
9. McArthur KE et al: Clonidine and Lidamidine to inhibit watery diarrhea in a patient with lung cancer. Ann Intern Med 96: 323-326, 1982.
10. Vaughan M: Cholera and cell regulation. Hospital Practice 6: 145-152, 1982.
11. Heredia-Díaz JG et al: Valoración de la seguridad y eficacia del WHR-1142 A en el tratamiento de la diarrea aguda inespecífica. Rev Gastroent Méx 4: 167-174, 1979.
12. Heredia-Díaz JG et al: Valoración doble ciega sobre la efectividad del clorhidrato de lidamidina (WHR-1142 A) vs loperamida vs placebo en el tratamiento de la diarrea aguda. Sal Públ de Méx 5: 483-491, 1981.
13. Kronberg I, Howard A: Diarrhea: Causes and specific treatment. Drugs 21: 62-68, 1981.