

## MONODOSIS DE FLEROXACINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIARREA AGUDA ESTIVAL EN EL ADULTO

Hernán Polo Friz; Patricia Kitzmann; Sylvia Lalik, Joaquín Serra, Sandra Rojo, Marta Rocchi, Aída Monterisi, Ana Colazo, Rodolfo Casero, Victorina Patrino, Oscar Pereyra de Santiago, Bernardo Gandini.

Hospital Nacional de Clínicas, F.C.M. U.N.C.  
Santa Rosa 1500 (5000) Córdoba, Argentina

### RESUMEN

El propósito de este trabajo fue evaluar la eficacia y seguridad de fleroxacina en monodosis de 400 mg para la terapéutica antibiótica empírica de pacientes adultos con diarrea aguda. Se diseñó un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyéndose los pacientes adultos que concurren al hospital por diarrea aguda. Valores de  $p < 0,05$  fueron considerados estadísticamente significativos. 72 casos fueron asignados a fleroxacina y 73 a placebo. Se logró evaluar la respuesta al tratamiento en 38 casos de cada grupo, no habiendo entre los mismos diferencias significativas en relación a edad, sexo, deposiciones diarias al momento de la inclusión, días transcurridos desde el inicio del cuadro y la consulta, otros síntomas además de diarrea, porcentaje de casos con copro y parasitológico positivo y utilización de tratamiento sintomático. Al tercer día desde la inclusión presentó criterios de curación el 72,2% de los pacientes del grupo fleroxacina y el 36,4% del grupo placebo;  $p=0,002$ . Entre los que recibieron fleroxacina y placebo, los promedios  $\pm$ DE de duración del cuadro fueron  $2,2 \pm 1,2$  y  $3,2 \pm 2,0$  días respectivamente,  $p=0,01$ . El porcentaje de pacientes que refirieron efectos adversos fue de 28% en el grupo fleroxacina y 16,7% en el grupo placebo;  $p=0,3$ . Se concluye que fleroxacina en monodosis de 400 mg es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento antibiótico empírico de la diarrea aguda en el adulto.

**Palabras clave:** Diarrea aguda - pacientes adultos - tratamiento - quinolonas - fleroxacina.

### INTRODUCCION

La diarrea aguda, cuadro de aumento de la frecuencia, el volumen y/o la fluidez de las deposiciones de menos de 15 días de duración (4), es un motivo frecuente de consulta a la Guardia Central de nuestro hospital. Según datos de este Servicio representa aproximadamente el 3% de las atenciones durante los meses de verano, cifra comparable al porcentaje de consultas por infección urinaria o infección respiratoria alta en esa misma estación.

A diferencia de lo que ocurre con la diarrea en la edad pediátrica, es escasa la bibliografía sobre Diarrea Aguda en el adulto (DAA), y diversos aspectos son controvertidos.

No existe consenso sobre los criterios para la indicación de Antibióticos (ATB) en la DAA. Aunque algunos autores sugieren tratar empíricamente con ATB a todos los pacientes (10), otros reservan esta indicación para los que presentaran sangre, fiebre u otros síntomas que se asociarían con la presencia de Gérmenes Enteropatógenos Específicos (GEE), o para los casos en que se aislen GEE en la materia fecal (6, 7).

Han sido numerosos los esquemas de antibioticoterapia ensayados. En virtud de la elevada prevalencia de gérmenes resistentes a trimetoprimasulfametoxazol y a otros ATB asiduamente empleados hasta hace unos años (2, 8), en la actualidad generalmente se realizan tratamientos de 3 ó 5 días de duración con quinolonas como ciprofloxacina o norfloxacina (3, 10). Estudios controlados realizados en otros países refieren la eficacia del uso de fleroxacina, una nueva quinolona, en dosis única de 400 mg (1). Este esquema sería de utilidad al disminuir



el costo total del tratamiento y facilitar al paciente el cumplimiento del mismo.

Teniendo en cuenta la gran variabilidad clínica, epidemiológica y bacteriológica del fenómeno, no parece adecuado aplicar en Argentina los resultados de trabajos llevados a cabo en otros países. Por esto se realizó el presente estudio con el objeto de evaluar en nuestro medio la respuesta y seguridad de monodosis de fleroxacina para el tratamiento antibiótico empírico de la DAA.

## MATERIAL Y METODOS

Se diseñó un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron todos los pacientes que concurrieron a la Guardia Central del hospital desde el 15 de diciembre de 1994 hasta el 15 de abril de 1995 con diarrea aguda, definida como cuadro de 3 o más deposiciones por día de consistencia disminuída y menos de 15 días de evolución.

Fueron excluídos los pacientes mayores de 70 años y menores de 18 años; inmunodeprimidos (antecedentes de uso crónico de corticoides, citostáticos, neoplasia hematológica o HIV positivo por interrogatorio); los que hubieran sido tratados con antibióticos, loperamida o difenoxilato en las dos semanas anteriores al inicio del cuadro; mujeres embarazadas o en periodo de lactancia; pacientes con antecedentes de alergia a quinolonas; que presentaran patologías sistémicas graves o descompensadas (insuficiencia renal crónica, cardiopatías, cirrosis, desnutrición severa, etc.); que no pudieran recolectar materia fecal para estudio coprológico; que hubieran realizado viajes fuera de la ciudad la semana anterior al inicio del cuadro; que no residieran en la ciudad de Córdoba o quienes no aceptaran participar del estudio.

A cada paciente con criterios de inclusión se le solicitó consentimiento verbal para participar en el estudio. El diseño experimental fue aceptado por el Comité de Ética del Hospital.

Se evaluaron la edad, el sexo, los días transcurridos desde el inicio de la diarrea hasta

la consulta y el número de deposiciones diarias al momento de la consulta (considerando las 24 horas previas al arribo a guardia). Se indagó también sobre otros síntomas durante el transcurso del cuadro: presencia o ausencia de sangre detectada por el paciente en la materia fecal, dolor abdominal, vómitos y fiebre constatada. A cada paciente le fue entregada una ficha de control clínico para el registro del número de deposiciones diarias a partir del día de la inclusión y la evolución de los síntomas acompañantes, realizándose en cada caso evaluación domiciliaria de la respuesta terapéutica.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir un comprimido de 400 mg de fleroxacina por única vez, sales de rehidratación oral y dieta aláctea sin residuos; o un comprimido de placebo con idénticas características que el anterior, sales de rehidratación oral y dieta aláctea sin residuos. En cada caso, según criterio médico, se permitió la utilización de tratamiento sintomático con metoclopramida o dipirona por vía endovenosa, o paracetamol por vía oral.

En relación con la respuesta clínica los pacientes se consideraron:

a) Curados: cuando presentaban un número de deposiciones por día igual o menor al habitual, sin otros síntomas.

b) Mejorados: si presentaban una disminución de más del 50% en el número de deposiciones diarias con respecto al día de la inclusión, sin llegar a la cifra habitual y sin otros síntomas; o un número de deposiciones por día igual o menor al habitual con persistencia de otros síntomas.

c) Falla Terapéutica: los que referían una disminución menor al 50% en el número de deposiciones diarias con respecto al día de la inclusión; o una disminución mayor al 50% con persistencia de otros síntomas y un número de deposiciones mayor al habitual.

d) Diarrea severa sin respuesta mínima adecuada: aquellos que a las 48 horas de la inclusión continuaban con fiebre, más de 10 deposiciones por día, vómitos o dolor abdominal intenso. Por razones de seguridad con este grupo de pacientes se adoptaron otras



medidas terapéuticas y fueron excluidos del análisis comparativo entre fleroxacina y placebo para la evaluación de la eficacia.

Además, cada caso fue definido como Cuadro severo cuando presentaba sangre y/o fiebre constatada y/o más de 10 deposiciones por día al momento de la inclusión y Cuadro no severo cuando no presentaba dichos síntomas.

La aparición de posibles efectos adversos fue controlada interrogando sobre síntomas reportados en la literatura como asociados al uso de quinolonas y sobre todo otro síntoma que apareciera luego de la inclusión. La intensidad de los efectos adversos fue categorizada en leve, moderada o severa, teniendo en cuenta la impresión subjetiva de los pacientes.

Se recogió una muestra de materia fecal para cultivo y estudio parasitológico, practicándose técnicas convencionales de cultivo para *Salmonella* y *Shigella*.

Para la búsqueda de *Campylobacter* se utilizó coloración con Fucsina (9). Por imposibilidades técnicas no se individualizó *Escherichia coli* enteroinvasiva, enterotoxigénica, ni otros GEE que requirieran metodologías especiales de cultivo. En los casos en los que el coprocultivo arrojó resultado positivo, se realizó antibiograma con evaluación de la sensibilidad a fleroxacina y a otros ATB de uso habitual en la diarrea aguda.

Fue establecido un error alfa tolerable de hasta el 5% ( $p < 0.05$ ). Se estimó que la inclusión de 140 casos sería suficiente para que, previendo un porcentaje de evaluación clínica del 60%, se lograra incorporar una cantidad adecuada de pacientes para alcanzar un poder de 0,90, considerando las diferencias en el promedio de días de duración de la diarrea, el promedio en días de la duración de la fiebre y el porcentaje de curados al 3° día entre ambos grupos de asignación, teniendo en cuenta estimaciones hechas a partir de datos de la literatura actual. En función de casuísticas de años previos se calculó que en el periodo 15-12-94 al 15-4-95 se lograría incluir el número de casos anteriormente referido. Se empleó Chi-cuadrado para comparar variables categóricas, test exacto de Fisher cuando existieron valores esperados menores de 5, test de Student para

comparar variables numéricas, test de Bartlett para evaluar la homogeneidad de las varianzas y test no paramétricos cuando éstas no fueran homogéneas. Para el procesamiento estadístico se utilizaron los programas de computación Epi-Info, Primer y Epistat.

## RESULTADOS

Desde el 15 de diciembre de 1994 al 15 de abril de 1995 consultaron a la Guardia Central del Hospital Nacional de Clínicas 254 pacientes con diarrea aguda (2,9% del total de atenciones en ese período). Ciento nueve pacientes fueron excluidos (42,9%). Las principales causas de exclusión fueron la imposibilidad de recolectar materia fecal para estudio y el uso de ATB previo a la consulta (Tabla I). Los 145 pacientes restantes fueron asignados aleatoriamente para recibir fleroxacina (72 casos) o placebo (73 casos); no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de asignación en el promedio de edad, la distribución por sexos, el promedio de deposiciones por día al momento de la inclusión, el promedio de días transcurridos desde el inicio del cuadro hasta la consulta, el porcentaje de casos con coprocultivo positivo para GEE, ni en el porcentaje de casos en los que se hallaron parásitos en la materia fecal (Tabla II).

Tabla I: Causas de exclusión

	Nº de casos	% del total de excluidos
Imposibilidad de recolectar materia fecal para estudio	49	45
Uso de antibióticos previo a la consulta	26	24
Edad menor a 18 años	8	7
Uso de loperamida o difenoxilato previo a la consulta	6	6
Edad mayor a 70 años	5	4
Otras causas (*)	15	14
Total de excluidos	109	100

(\*) Ninguna superó el 3% del total de excluidos



**Tabla II: Características de la muestra: pacientes asignados**

	Fleroxacina	Placebo	p(*)
Asignados (n)	72	73	
Edad en años promedio±DE	33,2±12,5	33,4±11,9	0,9
Sexo mujeres n(%)	40 (55,4%)	34 (46,6%)	0,3
hombres n(%)	32 (44,4%)	39 (53,4%)	
Deposiciones por día al momento de la inclusión promedio±DE	7,6±4,4	8,3±5,0	0,3
Días desde el inicio del cuadro hasta la consulta promedio±DE	2,5±2,0	2,3±1,6	0,5
Coprocultivo positivo n(%)	7 (9,7%)	7 (9,6%)	0,8
Parasitológico positivo n(%)	2 (2,7%)	3 (4,1%)	0,6

(\*) Significación estadística de las diferencias entre ambos grupos.  
DE: Desvío Estándar.

Se logró realizar evaluación domiciliar de la respuesta terapéutica a 38 pacientes de los asignados a fleroxacina (52,7%) y 38 de los asignados a placebo (52,0%);  $p=0,9$ . Entre ambos grupos no hubo diferencias significativas en el promedio de edad, la distribución por sexos, el promedio de deposiciones por día al momento de la inclusión, el promedio de días transcurridos desde el inicio del cuadro hasta la consulta, el promedio de otros síntomas además de diarrea durante el transcurso del episodio, el porcentaje de casos con coprocultivo positivo para GEE, el porcentaje de casos con parasitológico positivo, el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento sintomático, el promedio de la cantidad de medicamentos empleados como tratamiento sintomático, ni el porcentaje de pacientes que recibieron metoclopramida como tratamiento sintomático (Tabla III).

Al tercer día desde la inclusión, en el grupo fleroxacina el 68,4% presentó criterios de curación, el 13,2% de mejoría, el 5,3% de diarrea severa sin respuesta mínima al tratamiento y el 13,2% de falla terapéutica. En el grupo placebo los resultados fueron 31,6%, 39,5%, 13,2% y 15,8% respectivamente;  $p=0,009$  (Fig. 1). Al

**Tabla III: Características de la muestra: pacientes en los que se evaluó la eficacia terapéutica.**

	Fleroxacina	Placebo	p(*)
Pacientes evaluados (n)	38	38	
Edad en años promedio±DE	36,0±12,8	31,8±11,5	0,1
Sexo mujeres n(%)	22 (57,9%)	21 (55,3%)	0,8
hombres n(%)	16 (42,1%)	17 (44,7%)	
Deposiciones por día al momento de la inclusión promedio±DE	7,7±4,7	8,7±5,8	0,5
Días desde el inicio del cuadro hasta la consulta promedio±DE	2,8±2,6	2,2±1,8	0,2
Otros síntomas promedio±DE	2,0±1,0	1,8±0,9	0,5
Coprocultivo positivo n(%)	4 (11,8%)	4 (11,8%)	1,0
Parasitológico positivo n(%)	1 (3,8%)	2 (9,5%)	0,4
Recibieron tratamiento sintomático n(%)	20 (52,6%)	21 (55,3%)	0,8
Cantidad de medicamentos empleados como tratamiento sintomático promedio±DE	1,1±0,3	1,4±0,7	0,1
Recibieron Metoclopramida n(%)	6 (15,7%)	7 (18,4%)	0,8

(\*) Significación estadística de las diferencias entre ambos grupos.  
DE: Desvío Estándar.

considerarse la respuesta terapéutica categorizando los pacientes en curados y no curados (mejorados y con falla terapéutica), al tercer día desde la inclusión reunió criterios de curación el 72,2% en el grupo fleroxacina (26 de 36 casos) y el 36,4% en el grupo placebo (12 de 33 casos); R.R.: 2,1; IC.: 1,2 a 3,6;  $p=0,002$ .

El promedio±DE de duración de la diarrea desde la inclusión fue menor en el grupo fleroxacina (2,2±1,2 días,  $n=36$ ) que en el grupo placebo (3,2±2,0 días,  $n=33$ ); (Fleroxacina vs. placebo:  $p=0,002$ ) no observándose diferencias significativas en los promedios±DE de duración de la fiebre: 1,3±0,6 y 1,5±0,7 días respectivamente;  $p=0,5$ .





El término medio de deposiciones diarias del 3<sup>er</sup> al 5<sup>o</sup> día a partir de la inclusión fue significativamente menor en el grupo fleroxacina que en el placebo ( $p < 0,04$ ).

En el grupo fleroxacina se observó una cantidad significativamente mayor de casos curados al 3<sup>er</sup> día desde la inclusión tanto en los pacientes con Cuadro Severo como en los con Cuadro No Severo (Fig. 2).

En relación con la presencia de efectos adversos fueron evaluados 25 pacientes del grupo fleroxacina (65,7%) y 24 del grupo placebo (63,1%); R.R.: 1,0; I.C.: 0,6 a 1,7;  $p = 0,8$ . El porcentaje de pacientes que refirieron efectos adversos fue de 28% en el grupo fleroxacina y 16,7% en el grupo placebo; R.R.: 1,3; I.C.: 0,7 a 2,3;  $p = 0,3$ . El promedio  $\pm$  DE de la cantidad de efectos adversos en cada grupo fue  $1,4 \pm 0,8$  y  $1,7 \pm 0,5$  respectivamente;  $p = 0,5$ ; observándose con mayor frecuencia epigastralgia, mareos y cefaleas (Tabla IV). Estos síntomas fueron catalogados subjetivamente como de intensidad moderada en dos casos (un paciente había recibido fleroxacina y el otro placebo) y leve en los restantes.

Tabla IV: Efectos adversos referidos

	Fleroxacina(*)	Placebo(*)	Total(**)	% del total de efectos adversos
Epigastralgia	3	4	7	37
Mareos	3	3	6	32
Cefalea	2	2	2	21
Astenia	0	1	1	5
Vértigos	1	0	1	5
Totales	9	10	19(**)	100

(\*) Las cifras representan la cantidad de pacientes que refirieron cada uno de los síntomas.

(\*\*) Referidos por 11 pacientes

Se realizó coprocultivo a 155 pacientes, aislándose GEE en 21 (13,5%). En 15 casos el germen hallado fue Shigella y en 6 Salmonella. En 17 muestras se determinó la sensibilidad a diversos antibióticos, no hallándose gérmenes resistentes a fleroxacina, ciprofloxacina, ofloxacina ni gentamicina. Se observó

resistencia a ampicilina en el 65% de las muestras, a trimetropimasulfametoxazol en el 53% y a ampicilina-sulbactam en el 47%.

**DISCUSION**

La DAA es una causa relativamente frecuente de consulta a nuestro hospital. Considerando la tendencia actual a utilizar quinolonas, el elevado costo del tratamiento con ciprofloxacina o norfloxacina y la eficacia referida en estudios realizados en otros países con el uso de monodosis de fleroxacina, parece razonable evaluar en nuestro medio la eficacia y seguridad de este último esquema terapéutico.

A pesar de que la muestra corresponde a pacientes con diarrea aguda urbana doméstica, es probable que las conclusiones sean aplicables a casos de diarrea del viajero ya que ambos cuadros tendrían similitudes clínico-bacteriológicas (5, 10). Por el contrario, parece prudente restringir la aplicación de los resultados a DAA desarrollada en el transcurso de la temporada estival, ya que habría diferencias epidemiológicas y etiológicas con la diarrea de los meses de invierno (4).

En el grupo fleroxacina se observó una duplicación del porcentaje de pacientes curados al tercer día desde la inclusión con respecto al grupo placebo y una disminución de 1 día (aproximadamente un 30%) en el promedio de días de duración del cuadro. Considerando el promedio de edad de los pacientes, la mayoría jóvenes en una etapa laboralmente productiva de la vida, estos resultados no sólo tienen trascendencia clínica sino también económico-laboral. Los promedios de días de duración de la diarrea en el grupo tratado con antibiótico y en el que se administró placebo son muy similares a los comunicados en trabajos en los que se utilizó ciprofloxacina o norfloxacina por 3 ó 5 días (5, 10).

La fleroxacina no produjo un acortamiento significativo en el promedio de días de duración de la fiebre, posiblemente por el reducido número de casos evaluados.

A pesar de la tendencia a un menor promedio de deposiciones diarias en el grupo fleroxacina desde el 1<sup>o</sup> al 5<sup>o</sup> día desde la inclusión, esta diferencia fue estadísticamente significativa



sólo el 3<sup>er</sup> día, lo que sería consistente con los promedios de duración del episodio en cada grupo y con la corta duración del cuadro librado a su evolución natural.

La fleroxacina aumentó significativamente el porcentaje de pacientes curados al 3<sup>er</sup> día tanto en los pacientes con Cuadro Severo como en los con Cuadro No Severo, confirmando la utilidad de la misma en ambos subgrupos. Por no ser el objetivo específico del estudio y por ser reducido el número de casos con coprocultivo positivo, no se evaluó la respuesta al tratamiento antibiótico considerando por separado a los pacientes con coprocultivo positivo y negativo.

En relación con otros trabajos publicados (3, 10) el porcentaje de pacientes que refirieron efectos adversos es alto tanto en los que recibieron fleroxacina como placebo. Teniendo en cuenta la falta de diferencias estadísticamente significativas entre ambos porcentajes y el hecho de que sean síntomas de aparición frecuente en el contexto de un cuadro de diarrea aguda, es probable que éstos no tengan relación con el tratamiento administrado. Apoyaría esta hipótesis la observación de que si bien en el grupo placebo hubo un número menor de pacientes que refirieron efectos adversos, el promedio de la cantidad de los mismos fue mayor que en el grupo de fleroxacina. En todos los casos fueron valorados subjetivamente como de intensidad leve o moderada, no constatándose reacciones alérgicas referidas en otras casuísticas (3, 10). A pesar de que las quinolonas pueden producir elevación de transaminasas, neutropenia y otras alteraciones evidenciables por pruebas de laboratorio, estas determinaciones no se consideraron necesarias por haberse administrado una dosis única de fleroxacina.

El porcentaje de pacientes con coprocultivo positivo es inferior al referido en la literatura (3, 10), posiblemente por la imposibilidad de identificar *Escherichia coli* enteroinvasiva y enterotoxigénica y por la utilización de un método no suficientemente eficaz para la búsqueda de *Campylobacter*. La elevada tasa de resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol de los gérmenes hallados coincide con cifras referidas en otros estudios, entre los que se

cuentan trabajos realizados en países limítrofes (3, 8). El considerable porcentaje de casos de resistencia a ampicilina plantea dudas sobre el antibiótico a utilizar en pacientes embarazadas con DAA.

El presente trabajo pone en evidencia un moderado beneficio al administrar tratamiento antibiótico empírico a todos los pacientes adultos con diarrea aguda. Sin embargo, considerando la relación costo-beneficio, parecen más razonables otras estrategias terapéuticas (como, por ejemplo, el tratamiento antibiótico empírico solamente en algunos subgrupos de pacientes).

Sería de interés contar con estudios que aclaren si la respuesta a la terapéutica con ATB es diferente entre subgrupos de pacientes identificables por la clínica de presentación del cuadro. Esto permitiría discriminar cuáles pacientes se benefician realmente del tratamiento antibiótico empírico y evitaría el empleo inadecuado e innecesario de medicamentos.

También queda por establecer en nuestro medio la eficacia de antidiarreicos como loperamida o crema de bismuto y la utilidad diagnóstica del examen en fresco de la materia fecal. Con esta información se podrían fijar pautas adaptadas a nuestra realidad para el manejo de la DAA.

## CONCLUSIONES

Entre los pacientes adultos que concurren a un hospital público por diarrea aguda, los que recibieron fleroxacina presentaron un mayor número de casos curados al 3<sup>er</sup> día y una disminución en la duración del cuadro y promedio de deposiciones diarias el día 3<sup>o</sup> a partir de la inclusión; no verificándose diferencias estadísticamente significativas con respecto a placebo en el promedio de días de duración de la fiebre ni en el porcentaje de pacientes que refirieron efectos adversos.

Entre los gérmenes enteropatógenos específicos hallados no hubo resistencia a fleroxacina ni a otras quinolonas evaluadas, evidenciándose por el contrario elevadas tasas de resistencia a ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y ampicilina-sulbactam.



Fleroxacina en monodosis de 400 mg es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento antibiótico empírico de la diarrea aguda en el adulto.

#### ABSTRACT

The purpose of this work was to evaluate the efficacy and safety of a single dose of 400 mg of fleroxacin for the empiric antibiotic treatment of acute diarrhea in adult patients. A prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial was designed. All the adult patients who consulted in our hospital for acute diarrhea from December 1994 to April 1995 were included. 72 patients were randomized to receive a single dose of fleroxacin 400 mg and 73 were placebo. Thirty-eight patients in each group were evaluable for efficacy. Between both groups there were not statistically significant differences in age, sex, number of loose stools per day at inclusion, days since the onset of symptoms up to inclusion, other symptoms than diarrhea at inclusion, percentages of bacterial pathogens and parasites isolated and symptomatic treatment indicated. At the third day since inclusion, clinical cure occurred in 72.2% of the patients receiving fleroxacin, compared with 36.4% of those receiving placebo;  $p=0.002$ . The mean  $\pm$  SD time to cure was  $2.2 \pm 1.2$  days in the fleroxacin group and  $3.2 \pm 2.0$  days in the placebo group;  $p=0.01$ . Twenty-eight and 16.7% of patients reported adverse effects in the fleroxacin and placebo groups respectively;  $p=0.3$ . It is concluded that a single dose of fleroxacin 400 mg is an effective and safe alternative for the empiric antibiotic treatment of acute diarrhea in adults.

**Key words:** Acute diarrhea - adult patients - clinical trial - treatment - quinolones - fleroxacin.

**AGRADECIMIENTOS:** Se agradece al Prof. Dr. Raúl Breglia, Director del Hospital Nacional de Clínicas y Titular de la Cátedra Medicina III de la Facultad de Ciencias Médicas (Universidad Nacional de Córdoba), la posibilidad que brindó a los autores de trabajo a utilizar la computadora de la cátedra con lo que se agilizó mucho la

realización del mismo; al Prof. Dr. Abel Vaca, Jefe del Servicio de Guardia Central del Hospital Nacional de Clínicas; y especialmente al resto de los integrantes del Equipo Interdisciplinario para el Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea Aguda en el Adulto del Hospital Nacional de Clínicas, a saber: personal de las secciones Bacteriología, Parasitología y Guardia del Laboratorio del hospital, Practicantes-alumnos de la guardia central, Concurrentes de Clínica médica y Residentes de Clínica Médica del Hospital. También se agradece a Laboratorios Roche en la persona de los Sres. Miguel Lamberti (gerente de la delegación Córdoba de la citada empresa) y Jorge Reano, que sin ningún tipo de ingerencia en el diseño ni en la ejecución del trabajo, colaboraron con la donación de los comprimidos de fleroxacin y de los discos para antibiograma; y a los Profesores Doctores Antonio Blanco y Atilio Palma, Titulares de las Cátedras de Química Biológica y Física Biomédica respectivamente (Universidad Nacional de Córdoba), por las sugerencias aportadas.

#### REFERENCIAS

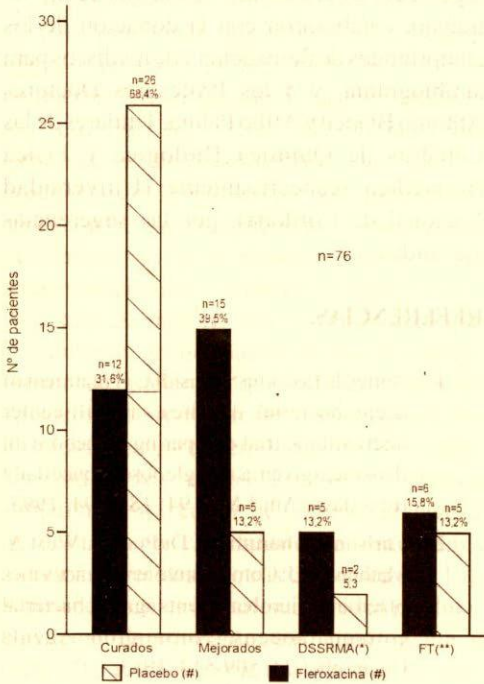
1. Butler T, Lolekha S, Rasidi C: Treatment of acute bacterial diarrhea: a multicenter international trial comparing placebo with fleroxacin given as a single dose or once daily for 3 days. *Am J Med* 94: 187-194, 1993
2. Carlson J, Thornton S, DuPont H, West A, Mathewson J: Comparative in vitro activities of ten antimicrobial agents against bacterial enteropathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 24: 509-513, 1983.
3. Dupont H, Corrado M, Sabbaj J: Use of Norfloxacin in the Treatment of Acute Diarrheal Disease. *Am J Med* 82 (suppl 6b): 79-83, 1982.
4. Farreras V, Rozman C: Medicina Interna. Vol I. Ediciones Doyma, Barcelona, 1992. pp 149-150. 12ª Edición.
5. Goodman I, Trenholm G, Kaplan R: Empiric antimicrobial therapy of domestically acquired acute diarrhea in urban adults. *Arch Intern Med* 150: 541-546, 1990.
6. Murray B: Quinolones and the

gastrintestinal tract. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 8: 1093-1102, 1989.

7. Park S, Gianella R: Approach to the adult patient with acute diarrhea. Gastroenterol Clin North Am 22: 483-497, 1993.
8. Tiemens K, Shipley P, Correia R, Shields D, Guerrant R: Sulfamethoxazole-trimetoprim-resistant Shigella flexneri in Northeastern Brazil. Antimicrob Agents Chemother 25:653-654, 1984.
9. Thorson S, Lohr J, Dudley S, Guerrant R:

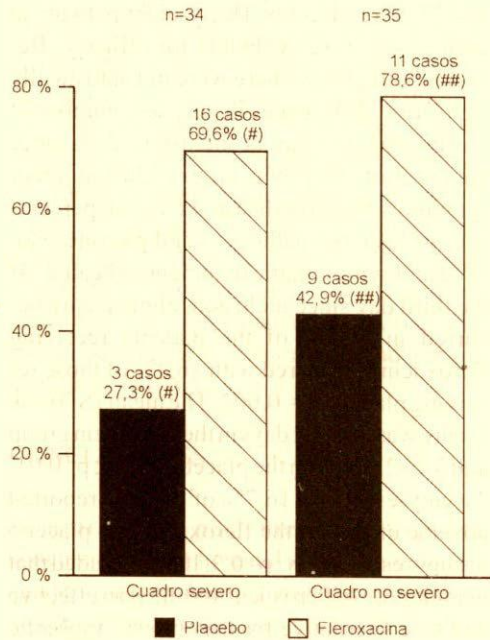
Value of methylene blue examination, dark-field microscopy, and carbol-fuchsin Gram stain in the detection of Campylobacter enteritis. J Pediatr 106: 941-943, 1985.

10. Wistrom J, Jertborn M, Ekwall E: Empiric treatment of acute diarrheal disease with norfloxacin. A randomized, placebo-controlled study. Swedish Study Group. Ann Inter Med 117: 202-208, 1992.



(\*) DSSRMA: Diarrea severa sin respuesta mínima adecuada.  
 (\*\*) FT: Falla terapéutica.  
 (#) Significación de la diferencia entre ambos grupos:  $p=0,009$   
 Las cifras sobre las barras representan la cantidad de pacientes y el porcentaje con respecto al total del grupo de asignación respectivo.

Figura 1: Evaluación de la respuesta terapéutica al 3er día desde la inclusión



Las cifras sobre las barras indican el número de casos curados en cada grupo de asignación y el correspondiente porcentaje con respecto al total de casos en cada grupo.  
 (#) Significación estadística de la diferencia: riesgo Relativo (R.R.): 1,8; Intervalo de confianza del 95% (I.C.95): 1,02 a 3,21;  $p=0,03$ .  
 (##) Significación estadística de la diferencia: R.R.: 2,75; I.C>95: 0,93 a 8,15;  $p=0,03$

Figura 2: Curados al 3er día en ambos grupos de asignación, según severidad.