

112274
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL CENTRAL NORTE

PETROLEOS MEXICANOS

FACULTAD DE MEDICINA

JUN. 2 1993

SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES Y CULTURALES

OFLOXACINA COMPARADA CON DOSIS UNICA DE NETILMICINA EN INFECCIONES RECURRENTE DE VIAS URINARIAS EN PACIENTES DIABETICOS TIPO II

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

DRA. MARGARITA BECERRIL PEREZ



México, D. F. Febrero de 1993

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tesis Mac

IMPRESA

REVISADO

INDICE

Introducción.....	1
Marco teórico.....	3
Planteamiento y justificación del problema.....	15
Objetivos.....	18
Hipótesis.....	18
Material y Métodos.....	19
Tipo de estudio.....	21
Población estudiada.....	21
Criterios de selección.....	23
Definición operacional de variables.....	24
Procedimientos de recolección de información.....	25
Plan de manejo estadístico.....	25
Resultados.....	26
Discusión.....	29
Bibliografía.....	32

INTRODUCCION

En años recientes se han suscitado muchos cambios en el entendimiento de la patogenia, epidemiología y tratamiento de las infecciones de vías urinarias (IVU).

Las infecciones urinarias son de las enfermedades infecciosas más frecuentes en la práctica médica. Dada su prevalencia las IVU ameritan consideraciones cuidadosas.

Las IVU representan una gama de padecimientos clínicos y anatomopatológicos, que afectan diferentes partes del riñón. Los síndromes varían desde bacteriuria asintomática hasta absceso perirrenal con sepsis. Siendo su diferenciación sumamente importante ya que del diagnóstico específico dependerá su tratamiento y pronóstico.

El Dr. Sobel ha establecido en sus extensas revisiones acerca de la etiología de las IVU, que a pesar de que estas pueden ser causadas por virus y hongos, gran parte de ellas se deben a bacterias.

Los Doctores Measley y Levison establecen los diferentes mecanismos de defensa del huésped en la patogenia de las IVU, así como la participación de los diferentes factores de virulencia bacterianos, incluyendo los mecanismos de adherencia a las superficies mucosas.

En términos generales las infecciones urinarias adquieren particular importancia en el paciente diabético, dado su estado de inmunocompromiso, manifestado básicamente por una disminución en la migración leucocitaria e hipersensibilidad retardada disminuida, lo cual lleva a que el huésped inmunocomprometido difiera en cuanto a manifestaciones clínicas de presentación, así como en frecuencia y gravedad de las posibles complicaciones una vez que ha adquirido la infección de vías urinarias. Por otra parte las infecciones recurrentes de vías urinarias son observadas más frecuentemente en este tipo de pacientes y en cuanto a tratamiento se refiere existen diversos fármacos disponibles actualmente disponibles en el tratamiento específico de las infecciones urinarias recurrentes entre éstos se encuentran las quinolonas y los aminoglucósidos, con una eficacia de curación de hasta 97% y 99% respectivamente.

Sin embargo el uso de los aminoglucósidos frecuentemente se ve limitado por sus potenciales efectos nefrotóxicos, por lo que en base este efecto potencial se han propuesto a través de múltiples ensayos clínicos nuevos regímenes de dosificación, los cuales consisten en la administración de toda la dosis diaria del aminoglucósido en una sola dosis, lo cual permite una mejoría en la actividad del fármaco con igual eficacia y menor nefrotóxicidad.

MARCO TEORICO

ANTECEDENTES:

Las infecciones de vías urinarias (IVU), son las infecciones bacterianas más comunes después de las infecciones de vías respiratorias, responsables de hasta 5 millones de visitas médicas ambulatorias anuales.

En general las infecciones del tracto urinario adquieren particular importancia en el paciente diabético, dado su estado de inmunocompromiso, manifestado por una disminución en la migración leucocitaria e hipersensibilidad retardada disminuida, lo cual conlleva a que el huésped inmunocomprometido difiera en cuanto a manifestaciones clínicas de presentación, así como en frecuencia y gravedad de las posibles complicaciones una vez que ha adquirido la infección del tracto urinario. (4, 13)

Las IVU son heterogéneas en su etiología, presentación y pronóstico. Su evolución natural no fue estudiada adecuadamente hasta antes de la introducción de la quimioterapia. Según Asscher, en el siglo XIX, el médico árabe ArRhasi, realizó el primer diagnóstico de pielonefritis en un paciente con padecimiento febril y papilitis necrosante en Bagdad.

Roberts en 1881, noto la presencia de bacterias en la orina de pacientes con sintomatología urinaria y un año después, Wagner describió cambios histológicos focales en mujeres con IVU recurrentes.

Lohlein en 1917, reconoció la relación entre IVU recurrentes y pielonefritis progresiva con deterioro renal y con enfermedad renal en etapa terminal. Durante el decenio de 1930, se describieron las IVU recurrentes y su tratamiento.

Lonscope y Winken describieron a la hipertensión y a la pielonefritis considerando los cambios radiográficos como el foco original de patología, la inflamación intersticial aguda y la presencia de abscesos en parénquima renal. Estos investigadores iniciaron una época en la que las infecciones bacterianas recurrentes de vías urinarias eran consideradas como conducentes a enfermedad renal crónica.

Recientes estudios experimentales, han demostrado que los factores de riesgo potenciales en el desarrollo de IVU en el huésped con inmunodeficiencia como es el caso del paciente diabético, pueden evaluarse por medio del análisis acerca de la patogenia de la cistitis y pielonefritis, a partir de defectos en las defensas del huésped.

Se ha establecido que la vía más común de acceso a IVU en el huésped inmunodeficiente como en el que no lo es, es la vía ascendente.

En cuanto a las barreras para la entrada y proliferación de microorganismos dentro de la vejiga se incluyen la presencia de la flora perineal normal, la integridad anatómica del sistema urinario, la micción, las propiedades antibacterianas de la orina y la función fagocítica intacta. Defectos únicos o múltiples en estas barreras pueden existir en el huésped inmunodeficiente. (15, 17, 18, 19)

En el caso particular de los pacientes diabéticos los factores de riesgo incrementados para IVU son el control inadecuado de las concentraciones de glucosa, neuropatía diabética con vejiga neurogénica y retención crónica de orina subsecuente, edad avanzada, instrumentaciones previas de vías urinarias, vaginitis recurrentes, microangiopatía diabética enfermedad renal de grandes vasos y alteraciones en la función leucocitaria.

Algunos estudios controlados en poblaciones de pacientes diabéticos, indican que la incidencia anual de bacteriuria en el varón diabético no difiere de la del no diabético 5% y 3% respectivamente, mientras que parece existir una incidencia doble o cuadruple de bacteriuria en mujeres diabéticas hasta en un 15% cuando se compararon con controles.

Las complicaciones de IVU en pacientes diabéticos son principalmente la bacteremia, pielonefritis y cistitis enfisematosa, papilitis necrosante y abscesos perirrenales.

En estudios recientes se refiere que las bacteremias en pacientes hospitalizados, la diabetes constituyó el 10% de 22930 casos. En 21 (43%) de diabéticos, las vías urinarias fueron el sitio de origen de la bacteremia y lo fueron en 20% de los pacientes no diabéticos.

Se han reportado en estudios de necropsias hasta un 4 a 5% de necrosis papilar en pacientes diabéticos comparado con 0.5% con no diabéticos. Además se ha encontrado que los diabéticos constituyen del 12 al 42% de personas con abscesos perirrenales. (13, 15, 18, 21)

Las infecciones por hongos también parecen ser más frecuentes en diabéticos con glucosuria, comparados con solo 9% de diabéticos sin glucosuria. (10, 15, 18, 21)

Dada la prevalencia, así como la heterogeneidad de manifestaciones clínicas según su sitio de afección y la gravedad que revisten las complicaciones secundarias de IVU, en el paciente diabético, es de suma importancia llegar a un diagnóstico de certeza en forma sistematizada y de esta manera instituir un tratamiento adecuado intentando cubrir los gérmenes más frecuentes en éstos pacientes con estado inmunológico comprometido.

En cuanto a tratamiento se refiere, existen diversos fármacos disponibles actualmente en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias recurrentes. Entre estos se encuentra la Ofloxacina, fluoroquinolona ácido carboxílico con amplio espectro de actividad para patógenos gramnegativos, los cuales son la causa más común de infecciones del tracto urinario.

La Ofloxacina como todas las fluoroquinolonas contiene un átomo de fluor que le confiere actividad contra especies grampositivas y un anillo piperacínico con lo cual su espectro de actividad es más amplio contra especies gramnegativas aerobias y pseudomonas aeruginosa. Actúa por inhibición de la enzima bacteriana esencial DNA girasa, la cual es miembro de un grupo de enzimas, las topoisomerasas tipo II que son definidas por su capacidad de romper y volver a unir simultáneamente las 2 cadenas del DNA duplex.

La DNA girasa contiene dos subunidades: A, codificada por el gen gyr A y 2 subunidades B, codificadas por el gen gyr B.

La ofloxacina se liga específicamente a las subunidades A de la girasa de DNA, muestra además un notable efecto post antibiótico lo cual significa que aquellas bacterias que han sido expuestas a la fluoroquinolona y no han sido destruidas no reanudan su crecimiento durante 2 a 6 hrs. o más lo cual tiene importancia clínica ya que los fármacos pueden administrarse con menor frecuencia de la que habría esperar en base a su vida media.

Las concentraciones pico o máximas en suero de la Ofloxacin se logran generalmente en términos de 1-2 hrs., se logran los niveles séricos máximos de 4 a 6 microgramos por ml. con 400 mg. y su vida media de eliminación es de 7 a 10 hs.

La ofloxacin tiene ciertos atributos que la hacen un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de las IVU, éstos incluyen una elevada biodisponibilidad a través de su administración oral, además del hecho de que el fármaco es excretado casi enteramente a nivel renal.

Resultados de un estudio multicéntrico con Ofloxacin IV en pacientes con pielonefritis muestran que el porcentaje de erradicación microbiológica a una semana de post terapia fue de 97% obteniéndose una curación clínica igualmente de 97%. (7, 8, 11, 12)

En cuanto a Netilmicina, aminoglucósido frecuentemente utilizado para el tx. de las IVU recurrentes, es un análogo semisintético de la gentamicina, siendo los aminoglucósidos los agentes estándar contra patógenos gramnegativos.

Su mecanismo de acción se basa en que todas las células tienen un sistema ribosómico que traduce información codificada

genéticamente para generar compuestos proteínicos que se encarguen del metabolismo de la célula o sirven como elementos anabólicos. La netilmicina interfiere en dicha síntesis al unirse a ribosomas y agotar esos organelos esenciales.

Aceptándose que es un inhibidor de la síntesis de proteínas metabólicas que actúan a nivel de la función ribosómica. Las concentraciones séricas máximas o picos se identifican de los 30 a 60 minutos después de su administración I.M., e inmediatamente al terminar la dosis en forma I.V.

El tejido renal muestra niveles máximos detectables y la corteza renal es la que concentra de manera preferente el fármaco, lo cual refuerza la probabilidad de mayor nefrotóxicidad por mililitro.

Por otra parte una de las principales limitantes, para el uso de aminoglicosidos a pesar de su utilidad inminente, es su capacidad para producir nefrotóxicidad, debido a su concentración a nivel de corteza renal lo cual guarda relación con el tiempo en que los niveles mínimos exceden a 2 microgramos por ml. de netilmicina.

En base a éste riesgo potencial nefrotóxico se ha propuesto a través de múltiples ensayos clínicos nuevos regímenes de dosificación los cuales básicamente consisten en la administración de toda la dosis diaria del antibiótico en una sola dosis en lugar de su fraccionamiento varias dosis al día.

Al parecer los picos conseguidos mucho más altos, producen una mejoría notable de la actividad del aminoglucocido, porque le permiten alcanzar niveles más elevados en líquido intersticial, secreciones bronquiales y serosas. En cambio la toxicidad decrece, pues ésta no depende de la altura de los picos sino de la altura de los valles que con el método de dosis única se reduce sustancialmente. La eficacia y duración del efecto antimicrobiano se ve favorecida por el llamado efecto post antibiótico el cual se refiere a la supresión del crecimiento bacteriano que persiste después de una corta exposición de los organismos bacterianos a los agentes antimicrobianos y aun cuando no se detecten concentraciones inhibitorias mínimas del aminoglucocido a nivel extracelular, ya que a pesar de esto el fármaco persiste a nivel intracelular.

Este efecto es observado tanto in vitro como in vivo, determinando el patron de crecimiento bacteriano despues de que el antimicrobiano se ha suspendido, observándose que el aumento de concentración del aminoglucosido y prolongación del tiempo de exposición aumentan y prolongan el efecto post antibiótico. En general se ha observado un efecto más prolongado in vivo que in vitro. Los mecanismos básicos implicados en el efecto post antibiótico se limitan a la persistencia del fármaco en el sitio de acción celular y al daño no letal que produce el fármaco a éste nivel.

Finalmente el conocimiento de éste efecto se ha utilizado principalmente para regir la administración y frecuencia de los diferentes antimicrobianos entre los que se incluyen a las fluoroquinolonas y aminoglucosidos, permitiendo una disminución gradual de los niveles séricos y tisulares del antimicrobiano menores que las concentraciones inhibitorias mínimas contra el agente patógeno infectante por largos periodos sin alterar la eficacia del fármaco, así como su administración a intervalos más prolongados tal como lo demuestran diversos estudios clínicos donde se ha observado una eficacia clínica y bacteriológica hasta de 99.1% de los casos con régimen de tratamiento en una sola dosis en 24 hrs. (1, 2, 3, 5, 6)

Las infecciones de vías urinarias son causa frecuente de hospitalizaciones en el paciente diabético, reconociéndose aproximadamente cerca de 5 millones de consultas anuales en E.U.

En general las infecciones de vías urinarias (IVU) adquieren particular importancia en el huésped inmunodeficiente, como es el caso del paciente diabético.

Se ha considerado que estos pacientes no presentan mayor susceptibilidad a presentar infecciones por defectos en su estado humoral celular, celular o fagocítico, dependiendo más bien su frecuencia del grado y duración de la ruptura de sus barreras y de la entrada de bacterias a las vías urinarias, que resulta de la entrada de bacterias a las vías urinarias, que resulta de la terapéutica dirigida contra la enfermedad subyacente. (13, 18)

Sin embargo una vez que se establece la IVU el huésped inmunodeficiente difiere del huésped normal inmunológicamente con infección en las manifestaciones clínicas de éstas y en la frecuencia y gravedad de las posibles complicaciones. Estudios prospectivos han demostrado una incidencia de bacteriuria cuatro veces mayor en los diabéticos en comparación con los no diabéticos, aunque gran parte de las IVU de estos pacientes son asintomáticas, con frecuencia condicionan graves complicaciones tales como: necrosis papilar, pielonefritis enfisematosa o absceso perirrenal. Estableciéndose hasta en un 50% de casos necrosis papilar y un 30% de pacientes con absceso perirrenal. (4, 7, 15, 19)

Se ha observado además una mayor frecuencia de fermentes oportunistas tal como es el caso de la afección por candida albicans, especialmente en aquellos pacientes con glucosuria importante. Los factores predisponentes en pacientes diabéticos para IVU son la neuropatía autonómica, altas concentraciones de glucosa en orina, alteraciones en la fagocitosis, enfermedad vascular generalizada y nefrosclerosis que retrasan la reacción inflamatoria protectora e incrementan la probabilidad de necrosis papilar. (13, 15, 19, 20)

El propósito fundamental con fines terapéuticos de este estudio está dirigido a un mejor control de las IVU dada su prevalencia y el riesgo de complicaciones secundarias a éstas que en el paciente diabético adquieren gran importancia por la gravedad que representan estas y de ésta manera disminuir la morbilidad para lo cual se dispone de múltiples fármacos entre los que se encuentran los antibióticos betalactámicos, aminoglucosidos, sulfonamidas, quinolonas y cefalosporinas. Ante la amplia gama de fármacos existentes para el tratamiento de las IVU se han establecido diversos factores a considerar, tal como lo establece Jhonson, siendo algunos de éstos: el espectro antimicrobiano, duración de los valores alcanzados en orina, concentraciones inhibitorias mínimas (MIC), efectos en la flora vaginal y fecal, potencial de efectos secundarios indeseables y costo del tratamiento. Esto finalmente ha conducido al entusiasmo de investigar comparativamente cual antimicrobiano es más eficaz en el tratamiento de las IVU de repetición.

En cuanto a aminoglucosidos, frecuentemente su uso se ve limitado en pacientes diabéticos a pesar de que su utilidad sea indiscutible, ésta limitación está basada en su conocido efecto nefrotóxico. Sin embargo existen algunos estudios clínicos controlados donde se ha demostrado una efectividad igual y una menor nefrotóxicidad y ototoxicidad con el uso de dosis únicas diarias de netilmicina en comparación con misma dosis fraccionada en 24 hrs. (1, 2, 5, 6, 9, 18)

En cuanto al uso terapéutico las quinolonas: ciprofloxacina, norfloxacina y pefloxacina han sido establecidos como excelentes antimicrobianos en el tratamiento de infecciones específicas de vías urinarias ya que inhiben enterobacteriaceas y *P. aeruginosa* incluidos microorganismos resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y al trimetropim con sulfametoxazol; sin embargo se tiene poca experiencia en cuanto a eficacia y efectos colaterales de ofloxacina, fluroquinolona recientemente aprobada por la FDA (Food an Drug Administration). Por lo tanto parece apropiado examinar la eficacia y efectos colaterales en forma comparativa del uso de ofloxacina y netilmicina, ésta última en régimen de una sola dosis diaria en el tx. de IVU recurrentes en pacientes diabéticos del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos y comparar la eficacia de estos dos fármacos con la literatura actual la cual reporta una eficacia clínica y bacteriológica de 97% a una semana de post-terapia y de 89 a 100% al final del tx. para el uso de Netilmicina hasta la 2da. semana al final del tratamiento (1, 2, 3, 5, 6)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad las infecciones de las vías urinarias (IVU) representan una de las enfermedades infecciosas más frecuentes en la práctica de la medicina. Se ha estimado que las IVU llegan a representar más de 5 millones de consultas al año en los E.U. Esta entidad representa una gama de padecimientos clínicos y anatomopatológicos que afectan diferentes partes del riñón y varían desde una bacteriuria asintomática hasta abscesos parirrenales con sépsis. Las IVU se presentan con una frecuencia variable y afectan todos los grupos de edades, comenzando con los neonatos con una incidencia de 2 casos por 1000 nacidos vivos, asociándose con anomalías congénitas y reflujo vesicoureteral en la mayoría de los casos, en preescolares la incidencia es de 4.5% para niñas y 0.5% para varones, en la adolescencia se observa un incremento especialmente en la población femenina lo cual se relaciona con la actividad sexual y empleo de espermaticidas, los. Los factores genéticos también han sido asociados, así como el estado secretor y el fenotipo del grupo sanguíneo P han sido relacionados con un mayor riesgo de infección. Cuando ocurre pielonefritis aguda no complicada en mujeres jóvenes los factores de virulencia específicamente las adhesinas, hemolisinas y aerobactina son importantes en la patogénesis de la infección de vías urinarias superiores. Se ha considerado que un 10 a 20% de la población femenina experimenta una infección sintomática del tracto urinario en algún momento de su vida. En cuanto a los adultos varones, la prevalencia es baja de 0.1% hasta la edad de 50 años aproximadamente, aumentando su frecuencia en edades posteriores en relación a enfermedades prostáticas, instrumentaciones o cálculos (18, 19, 20)

Por otra parte se ha observado una mayor prevalencia de las IVU en los pacientes hospitalizados en comparación con el ambulatorio, así como también en diversas enfermedades subyacentes como es el caso de los pacientes con diabetes mellitus, proponiéndose como factores de riesgo incrementado para IVU un control metabólico inadecuado, neuropatía diabética, microangiopatía diabética, instrumentación previa de vías urinarias y alteraciones en la quimiotaxis leucocitaria.

Estudios controlados indican una frecuencia de bacteriuria en mujeres diabéticas de hasta 15% comparadas con las no diabéticas en un 3%. (10, 15, 19)

Se informa que las infecciones por gérmenes oportunistas son más frecuentes en este grupo de pacientes encontrándose a candida albicans en el sedimento urinario hasta en un 35% de diabéticos con glucosuria. Se ha establecido además que una vez que la IVU se adquiere en pacientes inmunodeficientes como el diabético, las manifestaciones clínicas, así como la gravedad de las posibles complicaciones son diferentes con respecto a las del huésped inmunológicamente normal. (10, 15, 18, 21)

La heterogeneidad de los esteros asociados a las IVU, ha hecho difícil el estudio de su patogénesis. Sin embargo parece en general que los mecanismos de defensa del huésped son de mayor importancia que los factores de virulencia bacteriana para causar estas infecciones. La respuesta a los diferentes esquemas terapéuticos también está relacionada tanto al tipo de anomalía subyacente como a la especie del organismo infectante, sin embargo a pesar de los múltiples esquemas terapéuticos propuestos para su manejo la prevalencia de las IVU continúa siendo elevada y la duración a largo plazo representa un problema de salud no resuelto hasta el momento en la población de pacientes diabéticos no insulino-dependientes.

JUSTIFICACION

En la población del Hospital Norte de Petroleos Mexicanos la incidencia de ingresos al servicio de Medicina Interna de pacientes diabéticos fue de 14.3% en el año de 1991, ingresan por descontrol metabólico secundario a infecciones del tracto urinario las cuales en su gran mayoría son de repetición y con elevado riesgo de presentar complicaciones tales como pielonefritis, pialonefritis y distitis enfisematosa, abscesos renales e perirrenales y necrosis papilar las cuales representan las causas directas de aumento en la mortalidad de pacientes diabéticos con IVU de repetición.

En cuanto a la terapéutica implementada para el manejo de estos pacientes, si bien existen parámetros concretos en cuanto al uso específico de cada antimicrobiano, hasta el momento no hay suficientes estudios que apoyen la eficacia de fármacos recientemente aprobados por la FDA., como es el caso de Ofloxacina; en cuanto al uso de Netilmicina existen estudios clínicos comparativos en los que se ha establecido una menor nefrotóxicidad y ototoxicidad mediante el empleo de dosis únicas diarias con igual efectividad que con dosis múltiples diarias.

Por lo que en base a fundamentos establecidos en ensayos clínicos de centros hospitalarios extranjeros, donde las características y condiciones que influyen en la evolución y presentación de las IVU recurrentes son muy variables con respecto a las características de nuestra población hospitalaria; consideramos adecuado llevar a cabo un estudio comparativo con Netilmicina y Ofloxacina y determinar que esquema terapéutico resulta ser más eficaz y de esta manera disminuir el riesgo de complicaciones características de este grupo poblacional y a su vez disminuir en forma indirecta en algún grado la tasa de mortalidad.

OBJETIVO

Comparar la eficacia de Ofloxacina y Netilmicina en el tratamiento de infecciones de vías urinarias recurrentes en pacientes diabéticos tipo II.

HIPOTESIS

La ofloxacina y netilmicina tienen una eficacia diferente en el tratamiento de infecciones de vías urinarias recurrentes de pacientes diabéticos tipo II.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron pacientes diabéticos tipo II, que ingresaron a hospitalización de Medicina Interna, referidos ya sea de consulta externa o del servicio de urgencias con diagnóstico de Infección de vías urinarias recurrentes, la cual se define como la presencia de microorganismos en la vejiga, próstata sistema colector o riñones en al menos dos episodios o más en los últimos 12 meses precedentes. A su vez las infecciones recurrentes del tracto urinario se dividen en recaídas y reinfecciones.

La recaída se refiere a la recurrencia de infección con el mismo microorganismo infeccioso que estaba presente antes de iniciarse el tratamiento, por lo general ocurre dentro de los 14 días post tratamiento. La recaída de los varones puede tener intervalos mayores, debido a la persistencia de focos de infección en próstata.

La reinfección es una recidiva de la bacteriuria con un microorganismo diferente de la bacteria infecciosa original. Es una nueva infección. Ocasionalmente pueda ocurrir reinfección con el mismo microorganismo, que pueda haber persistido en la vagina o las heces, lo cual puede confundirse con una recaída.

Se define un examen general de orina patológico como la presencia de 8-10 leucocitos/mm cúbico o mayor demostrado mediante el método del hemocitómetro o con microscopía directa al cual correlaciona adecuadamente con la presencia de IVU.

Se define un Urocultivo como dx. de IU⁵ según Kass.

Monzón y col., como la detección de 10 unidades formadoras de colonias por mililitro de una bacteria aislada en cultivo de orina. La técnica de toma del urocultivo se realizara tomando muestras de la mitad del chorro urinario en un frasco estéril, previo aseo de genitales externos en 2-3 ocasiones antes de la obtención de la muestra para el caso de las mujeres, y en el caso de los varones deberá realizarse aseo del meato urinario previa toma de la muestra de la mitad del chorro.

Una vez recolectada la muestra urinaria para urocultivo, se le transportó al laboratorio en un plazo menor a 30 minutos (y durante el cual se mantuvo a temperatura de refrigeración de 4 grados centígrados hasta el momento en que sea transporte a laboratorio para su siembra), donde se realizó la siembra en medio de cultivo agar-sangre y medios selectivos para gramnegativos como MacConkey o medio de esbina-azul de metileno, por medio de asas calibradas de alambre de platino. Después de la siembra en medios apropiados, se requirió de aproximadamente 24 hrs. de incubación para la obtención de un recuento adecuado de colonias y se necesitó también de 12 a 24 hrs. para la identificación del microorganismo y la realización de pruebas de sensibilidad a antibióticos.

Se estudiaron además aquellos pacientes que a pesar de no ser la infección de vías urinarias motivo de ingreso inicial, se detectó ésta o se desarrolló durante su estancia hospitalaria.

TIPO DE ESTUDIO

Mediante un estudio prospectivo, experimental comparativo y longitudinal se evaluó en forma aleatoria el papel terapéutico de Ofloxacina y Netilmicina en pacientes diabéticos tipo II, con características clínicas similares e infecciones del tracto urinario recurrentes, los cuales fueron pareados de acuerdo a sexo, tiempo de evolución y localización de la IVU, ya sea alta o baja.

POBLACION ESTUDIADA

Pacientes con Dx. de infección de vías urinarias de repetición, diabéticos tipo II, que cumplieron con los criterios de selección.

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó con fórmula para comparación de proporciones resultó ser de 70 pacientes, ingresaron al estudio 25 pacientes, se realizaron 2 grupos de tratamiento: A y B.

Los pacientes fueron asignados a recibir en forma aleatoria uno de los siguientes esquemas de tratamiento:

Grupo I: Ofloxacina 200 mg. I.V. c/12 hrs

Grupo II: Netilmicina 4.5 mg/kg/día en una sola

A. - CRITERIOS DE INCLUSION:

Ingresó al estudio todo paciente de cualquier sexo, con diabetes mellitus tipo II, controlados o descontrolados metabólicamente, con diagnóstico de infección de vías urinarias recurrentes a cualquier nivel, manifestado clínicamente por sintomatología urinaria como disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia miccional, dolor suprapúbico, orina turbia, fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, malestar muscular generalizado y a la exploración física se detecte hipersensibilidad en fosas renales o puntos ureterales, documentándose laboratorialmente mediante examen general de orina patológico. Se incluirán solo pacientes con deterioro moderado de la función renal (Cr. sérica a su ingreso de 2.4 o menos)

B. - CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron pacientes con edad menor de 18 años, embarazadas, alérgicos a aminoglucósidos o a quinolonas, deterioro de la función renal grave (Cr. sérica a su ingreso de más de 2.4), sometidos a diálisis, granulocitopenia de menos de 1000 mm cúbico, trastornos vestibulares, estado de acidocidosis diabética o como hiperosmolar, pacientes que hubieran recibido tx. con aminoglucósido o quinolonas dentro de las 2 semanas anteriores al inicio del estudio. Se excluyeron además a pacientes con enfermedades en etapa terminal, así como aquellos que se encontrarán tomando diuréticos específicamente ácido etacrínico y furosemide, pacientes con trastornos neuromusculares como miastenia gravis, parkinsonismo y botulismo.

Pacientes portadores de sonda de foley a permanencia también serán excluidos, los cuales probablemente hubieran sido fracasos terapéuticos dados los factores de colonización que conlleva el uso de sondas a permanencia.

C. - CRITERIOS DE ELIMINACION:

Se eliminarán del estudio aquellos pacientes en quienes se documentó elevaciones progresivas de azoados por arriba de 2.4 de creatinina sérica, así como aquellos que presentaron evidencia clínica de ototoxicidad: La vestibulotoxicidad durante el transcurso del tratamiento manifestado por hipacusia, tinnitus, vértigo, nistagmus, romberg positivo, intolerancia gastrointestinal manifestada por náuseas, vómitos y diarrea.

VARIABLES

A).- DEPENDIENTES:

1) Urocultivos
2) Manifestaciones clínicas: disuria polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia miccional, dolor suprapúbico, orina turbia, fiebre, escalofríos, náuseas, vómito, malestar muscular generalizado, hipersensibilidad en fosas renales o puntos ureterales, examen general de orina patológico; o bien pacientes asintomáticos pero con infección del tracto urinario corroborada mediante EGO patológico.

B).- INDEPENDIENTES:

Edad, sexo, evolución de la diabetes mellitus, antecedentes de cateterismos vesicales, vida sexual activa, incontinencia urinaria, métodos locales anticonceptivos, número de infecciones de vías urinarias en los últimos 12 meses.

EVALUACION DE LA EFICACIA:

1.- RESPUESTA CLINICA:

La respuesta clínica al tratamiento será evaluada como sigue:

a) CURACION: Resolución de signos y síntomas clínicos de infección de vías urinarias. (fiebre, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia miccional, hipersensibilidad en puntos ureterales o fosas renales, etc..)

b) MEJORIA: Reducción significativa de signos y síntomas pero sin retorno a la resolución completa de la sintomatología patológica.

c) FRACASO: Persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas de la infección.

2.- RESPUESTA BACTERIOLOGICA

a) ELIMINACION: Del microorganismo patológico aislado en urocultivo

b) PERSISTENCIA: Del microorganismo patológico aislado en urocultivo

PROCEDIMIENTOS PARA LA CAPTACION DE LA INFORMACION

Los pacientes que ingresaron al estudio, de acuerdo a los criterios de inclusion se les lleno un formato general que incluia las variables del estudio.

A todos los pacientes al momento de su ingreso se les realizo historia clinica y examen fisico que incluye exploracion cuidadosa y completa del VIII para oraneal. Se les realizo BHC., OS, ES, UOI, Na, K, Ac. urico, PFH, EGO, urocultivo y se iniciò recolección de orina de 24 hrs. para depuración de creatinina / albuminuria. A todos además se les realizo ultrasonido renal a su ingreso. Se tomaron controles de OS, ES, Ac. urico, EGO, cada tercer día y al momento de su egreso se tomò nuevamente muestra para urocultivo, PFH, y BHC.

La duración del tratamiento fué de 10 días para los pacientes con infección de vias urinarias bajas y de 14 días para los pacientes con infección de vias urinarias altas.

La determinación de azoos se realizò incluso diario si el caso del paciente lo requería.

PLAN DE MANEJO ESTADISTICO

Se utilizò la prueba Exacta de Fisher para cada grupo de estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 25 pacientes, semejantes en cuanto a características epidemiológicas. El grupo I Ofloxacina, constituido por 13 pacientes, 10 mujeres y 3 hombres, la edad media fue de 66.4 años. El grupo II Netilmicina, constituido por 12 pacientes, todos del sexo masculino, la edad media fue de 70 años.

En el grupo I que corresponde a los pacientes tratados con Ofloxacina ingresaron 8 pacientes con Dx. final de infección de vías urinarias bajas (IVUB) 5 con Dx. final de infección de vías urinarias altas (IVUA).

En el grupo II que corresponde a los pacientes tratados con Netilmicina ingresaron 8 pacientes con Dx. final de IVUB, y 4 con Dx. final de IVUA.

La respuesta al tratamiento fue la siguiente:

RESPUESTA	GRUPO I %	GRUPO II %
Curación	88.9	57.1
Mejoría	0	28.5
Fracaso	11.1	14.1

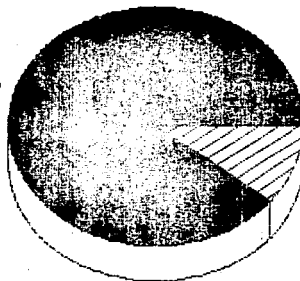
Del grupo II fueron eliminados 3 pacientes, uno por proceso obstructivo que requería tratamiento quirúrgico, 2 pacientes por elevación de azoados.

Un paciente del grupo I y uno del grupo II fueron eliminados por fracaso al tratamiento.

El análisis entre los dos grupos de tratamiento, posterior al tratamiento, según la prueba de Fisher exacta resulto una $P = 0.54$.

RESULTADOS RESPUESTA AL TRATAMIENTO GRUPO I

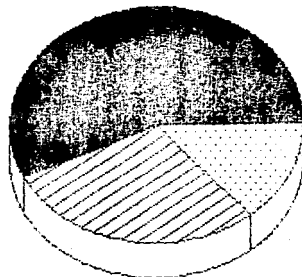
CURACION 89%



FRACASO 11%

RESULTADOS RESPUESTA AL TRATAMIENTO GRUPO II

CURACION 57%



FRACASO 14%

MEJORIA 29%

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

-29-

DISCUSION

Tal y como lo ha expresado Cypress y Jarvis, entre otros muchos autores, las infecciones de vías urinarias son de las enfermedades infecciosas más frecuentes en la práctica de la medicina, con una cifra promedio de 13.1 casos por 1000 personas. (4,13)

Las infecciones urinarias afectan a todos los grupos de edades; comenzando con los neonatos con una incidencia de 2 casos por 1000 nacidos vivos, en preescolares la incidencia es de 4.5% para niñas y para varones 0.5%, en la adolescencia se observa un incremento especialmente en la población femenina, lo cual se ha relacionado con la actividad sexual.

Los factores genéticos también han sido asociados, así como el estado de secretor y el fenotipo del grupo sanguíneo P, lo cual se ha relacionado con mayor riesgo de infección.

Algunos otros factores implicados en la virulencia de las infecciones urinarias son las adhesinas, hemolisinas y aerobactina. (18,19,20)

Oksana, Measley y Hunger en sus análisis, han establecido una mayor prevalencia de las infecciones urinarias en pacientes con enfermedades subyacentes como es el caso de los pacientes diabéticos, proponiendo factores de riesgo incrementado un control metabólico inadecuado, neuropatía diabética, microangiopatía diabética y alteraciones en la quimiotaxis leucocitaria. Establecen además una frecuencia de bacteriuria en mujeres diabéticas de hasta 15% comparadas con las no diabéticas en un 9%. (13, 15, 19)

Tales estudios tienen correlación con la prevalencia observada en nuestra población en estudio, ya que la prevalencia de infecciones urinarias en pacientes diabéticos tipo II de nuestro centro hospitalario se encuentra en 14.3% las cuales en su gran mayoría son de repetición y con elevado riesgo de complicaciones tales como abscesos perirrenales, necrosis papilar.

En cuanto a la terapéutica implementada para el tratamiento de las Infecciones urinarias de repetición existen múltiples esquemas terapéuticos implementados a través de múltiples estudios controlados, así como parámetros bien establecidos en cuanto al uso específico de cada antimicrobiano.

Siendo los aminoglucósidos los agentes de mayor uso en procesos infecciosos de vías urinarias debido a propiedades farmacológicas específicas tales como su principal efecto sobre gérmenes gramnegativos aerobios, así como sobre Pseudomona, además de tener una vía de excreción principal a través del filtrado glomerular, ya que la orina es el único líquido corporal en que se concentran los aminoglucósidos en niveles mayores que los séricos. Sin embargo su utilidad se ve limitada por sus potenciales efectos nefrotóxicos y ototóxicos principalmente, lo cual se encuentra incrementado en el paciente diabético tomando en cuenta que uno de los órganos blanco de lesión del diabético es el riñón.

Por otra parte existen múltiples estudios clínicos controlados donde se ha demostrado una menor nefrotóxicidad a igual efectividad con dosis únicas diarias de Netilmicina específicamente en comparación con misma dosis fraccionada en 24 hrs. (1, 2, 5, 6, 9, 18)

El presente estudio el uso de aminoglucósidos, específicamente Netilmicina, el cual es un análogo semisintético de la gentamicina mostró una eficacia (curación) del 57.1%, una mejoría tanto en respuesta clínica como bacteriológica del 28.5% y un fracaso del 14.1% igualmente en respuesta clínica y bacteriológica. Se asocio a una mayor nefrotóxicidad y una respuesta parcial en cuanto al manejo de las infecciones de vías urinarias altas. Los datos anteriores son similares a los reportados por la literatura mundial, mencionándose una eficacia de hasta 99.1% al final del tx. con Netilmicina específicamente; quizá se observen más incrementados nuestros datos por el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio

En cuanto al uso terapéutico de las quinolonas en las infecciones de vías urinarias se han establecidos como agentes excelentes para su tratamiento, ya que inhiben Enterobacteriaceae y P aeruginosa incluidos microorganismos resistentes a betalactámicos, aminoglucósidos y sulfas (4, 7, 8,)

Para el caso particular del estudio, el tx. de las infecciones recurrentes de vías urinarias con Ofloxacin, fluoroquinolona ácido carboxilica con amplio espectro de actividad para patógenos gramnegativos, los cuales son la causa más común de infecciones del tracto urinario, se observo una curación clínica y bacteriológica del 88.9% de los pacientes tratados, y un fracaso terapéutico en el 11.1% de los casos tratados, no se observaron efectos colaterales ni toxicidad medicamentosa. Tales datos coinciden con estudios previos ya que se refiere una eficacia del 97% a una semana de post tratamiento y de 99 a 100% al final del tx. (1,2,3,5,6)

Finalmente para fines de nuestro estudio, consideramos que los resultados obtenidos no poseen significancia estadística, ($P = 0.54$) probablemente debido a que el número de pacientes fue pequeño y se requieren más pacientes, esperamos que a mayor número de pacientes se modifiquen los resultados obtenidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- American College of Physicians, THE POSTANTIBIOTIC EFFECT. *Annals of Int Med.*, 1987;106 (6):900-902.
- 2.- B. Vogelman, IN VIVO POSTANTIBIOTIC EFFECT IN A THIGH INFECTION IN NEUTROPENIC MICE. *The Journal of infect dis.*, 1988;157(2):287-298.
- 3.- Campolis Deborah M., et.al. NETILMICIN A REVIEW OF ITS ANTIBACTERIAL ACTIVITY PHARMACOKINETIC PROPERTIES AND THERAPEUTIC USE. *Drugs.* 1989;38(5):703-56.
- 4.- Carolina C. Jhonson, MD., DEFINITIONS, CLASSIFICATION, AND CLINICAL PRESENTATION OF URINARY TRACT INFECTIONS. *Med Clin Nor.* 1991;75(2):241-250.
- 5.-Gert A Verpooten, ONCE DAILY DOSING DECREASES RENAL ACUMULATION OF GENTAMICIN AND NETILMICIN., *Clin Pharmacol Ther.* 1989;45:22-7.
- 6.- Hakan Hanberger, POSTANTIBIOTIC EFFECT OF B - LACTAM ANTIBIOTICS ON E. COLI EVALUATED BY BIOLUMINESCENCE ASSAY OF BACTERIAL ATP. *Antimicrob Agent and chemotherapy.* 1990;34(1):102-106.
- 7.- James A Roberts, MD., EVALUATING RESULTS OF CLINICAL TRIALS IN TREATMENT OF COMPLICATE URINARY TRACT INFECTION. *Suppl. Urology.* 1991; Vol. XXXVII(3):13-20.
- 8.- Kurt G. Naber, USE OF QUINOLONES IN URINARY TRACT INFECTIONS AND PROSTATITIS. *Reviews of Inf Dis.* 1989; 11 Suppl. 5:S1321-1337.
- 9.- Marc E. De Broe, M.D., CHOICE OF DRUG AND DOSAGE REGIMEN. *The Am Jour Med.*, 1986;80 (Suppl. 6B):115-118.
- 10.- Marc W. Garrison, AMINOGLYCOSIDES: ANOTHER PERSPECTIVE. *DICP, Ann of Phar.* 1990;24:267-271.
- 11.- Meares Edwin M., CURRENT PATTERNS IN NOSOCOMIAL URINARY TRACT INFECTIONS. *Suppl. Urology* 1991; XXXVII(3):9-12.
- 12.- Michael L. Corrado, MD., WORLDWIDE CLINICAL EXPERIENCE WITH OFLOXACIN IN UROLOGIC DISEASE. *Suppl Urology* 1991. Vol. XXXVII (3):28-32.

BIBLIOGRAFIA

- 13.- Oksana M. Korzeniewski, MD., URINARY TRACT INFECTION IN THE IMPAIRED HOST Med clin of Nort Am., 1991; 75(2):391-404.
- 14.- Papas Peter G. MD., LABORATORY IN THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF URINARY TRACT INFECTIONS. Med Clin Nort. 1991;75(2):313-325
- 15.- Robert E. Maxley, Jr. MD., HOST DEFENSE MECHANISMS IN THE PATHOGENESIS OF URINARY TRACT INFECTION. Med Clin Nort, 1991;75(2):275-276.
- 16.- Ronald A.R. MD., THE NATURAL HISTORY OF URINARY INFECTIONS IN ADULTS. MED. CLIN OF NORT AM, 1991;75(2):299-311.
- 17.- Sobel J.D. MD., BACTERIAL ETIOLOGIC AGENTES IN THE PATHOGENESIS OF URINARY TRACT INFECTION. Med Clin Nor. 1991; 75(2):253-273.
- 18.- Sobel J.D., Kaya D., INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO MANDELL GL, DOUGLAS G. Principios y prácticas de enfermedades infecciosas, 1990;:612-642.
- 19.- Unger R.H. Foster DW: DIABETES MELLITUS, In Williams Text Book of endocrinology, 8th. ed., JD. Wilson, D.W Foster Philadelphia, Saunders, 1990.
- 20.- Walter E. Staman, NATURAL HISTORY OF RECURRENT URINARY TRACT INFECTIONS IN WOMEN. Revius of Inf Dis. 1991;13:77-84.
- 21.- Zhanel G.G. ASYMPTOMATIC BACTERIURIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLIUTS. reviw of infections Dis. 1991;13:150-154.