

11227
20124



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL

"DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"

I. S. S. S. T. E.

"DOSIS UNICA DE ANTIBIOTICO DE TRIMETOPRIM-
SULFAMETOXAZOL CONTRA AMIKACINA EN EL
PACIENTE DIABETICO CON INFECCION DE VIAS
URINARIAS"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN :

LA ESPECIALIDAD EN :
MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A :

JOSE CHI CHAN

COORDINADOR DE TESIS:

DR. SERGIO S. VALDES ROJAS



ISSSTE MEXICO, D. F.

1988

FALL DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

I N D I C E

	Páginas
I.- Introducción.....	1 - 3
II.- Problema.....	4
III.- Hipótesis.....	4
IV.- Antecedentes Farmacológicos	
a.- Amikacina.....	5 - 8
b.- Trimetoprim sulfametoxazol.....	9 -14
V.- Objetivos.....	15
VI.- Justificación.....	16
VII.- Diseño	
a.- Tipo de investigación.....	17
b.- Grupo de estudio.....	17
c.- Tamaño de la muestra.....	17
d.- Criterios de inclusión.....	18
e.- Criterios de exclusión.....	18
f.- Criterios de eliminación.....	18
g.- Cédula de recolección de datos.....	19 -20
h.- Cédula de concentración de datos...	21
i.- Descripción del estudio.....	22
j.- Análisis de datos.....	23
k.- Métodos matemáticos para el análisis de los datos.....	23
VIII-. Recursos	
a.- Humanos.....	23
b.- Físicos.....	24
IX.- Financiamiento.....	24
X.- Aspectos éticos.....	24
XI.- Resultados.....	26 -39
XII.- Comentarios.....	40 -43
XIII.- Conclusiones.....	44-46
XIV.- Bibliografías.....	47-48

I N T R O D U C C I O N

Siendo la infección de vías urinarias (IVU) un problema con el cual el médico debe enfrentarse con mucha frecuencia y - que puede afectar cualquier parte del sistema urinario, el diagnóstico oportuno y el tratamiento precoz podrán evitar que pueda aparecer daño renal.

El 5% de la población femenina adulta está siempre infectada.

La morbilidad que se relaciona con la IVU es muy grande. Tanto la cistitis bacteriana como la no bacteriana causan muchas molestias y están entre las causas mayores de ausentismo del trabajo en las mujeres.

En los niños mayores y adultos, la IVU es aproximadamente nueve veces más común en el sexo femenino que en el masculino.

En edades avanzadas, la IVU adquiere proporciones enormes. En 15% o más de las mujeres ancianas, hay IVU, y los hombres de este grupo de edad no se quedan muy atrás con respecto a la IVU, debido a que el crecimiento prostático ocasiona que haya orina residual.

También hay que tomar en cuenta el problema de las infecciones recurrentes, ya que alrededor de 50% de las infecciones ocurren después del tratamiento. La mayor parte de estas recurrencias se debe a infecciones nuevas, llamadas -reinfecciones.

La instrumentación del tracto urinario con un catéter permanente implica un riesgo aún mayor para el paciente. Es la causa principal de IVU de causa hospitalaria, y el factor predisponente más común de sepsis fatal por gram-negativos en los hospitales. Se ha calculado que la mitad de todas las septicemias por gram-negativos se originan de vías urinarias. El uso profiláctico de agentes antibacterianos por vía sistémica es de poco valor en la prevención y en el tratamiento de bacteriuria en los pacientes que tienen un drenaje con catéter abierto. Después del desarrollo de los sistemas de drenaje cerrado, la frecuencia de la bacteriuria disminuyó en forma significativa.

Los factores más importantes que predisponen al desarrollo de infecciones de las vías urinarias son: anomalías anatómicas, sondaje vesical, reflujo vesical, reflujo vesico-ureteral, reflujo uretro-vesical, obstrucción de las vías urinarias (incluyendo los cálculos), embarazo, edad avanzada, actividad sexual en las mujeres (?), alteraciones de las defensas del huésped, que produce incremento de la colonización periuretral(?), hipertonicidad de la médula renal, características específicas de los agentes infecciosos (?).

La causa más frecuente de descompensación metabólica (cetoacidosis) en el paciente diabético son las infecciones (50%), siendo las respiratorias y las urinarias.

En lo que respecta a la mortalidad por IVU, las cifras obtenidas por el European Dialysis and Transport Association muestran que la insuficiencia renal en etapa terminal se debe

a una pielonefritis crónica en aproximadamente 20% de los pacientes.

Este estudio se enfocará a la utilidad que tiene la dosis única de antibiótico en pacientes diabéticos en la práctica médica, sus ventajas y desventajas.

PROTOKOLO DE INVESTIGACION

P R O B L E M A

¿Cuales son las bacterias que más frecuentemente -
causan infección de vías urinarias, y si dosis única de -
antibióticos de trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMZ) 320-
1600 mg vía oral y amikacina 15 mg/kg de peso corporal --
por vía parenteral (I.M.) son tan efectivos como dosis --
convencional divididas?

H I P O T E S I S

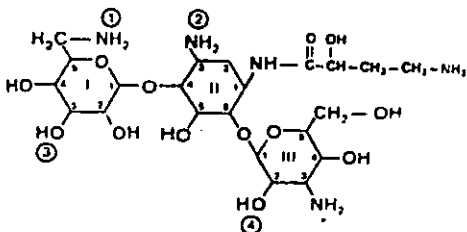
El tratamiento con dosis única de trimetoprim sul-
fametoxazol (TMP-320/SMZ-1600 mg) y amikacina (15 mg por
kilogramo de peso corporal) es igual de efectivo que dosis
convencionales divididas de la misma.

ANTECEDENTES FARMACOLOGICOS

AMIKACINA.-

Historia.- La aparición de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y de enterobacteriáceas resistentes a la gentamicina y otras nebramicinas así como el reconocimiento de la gran cantidad de sistemas enzimáticos inactivantes de aminoglucósidos, fueron algunas de las razones que motivaron el desarrollo de aminoglucósidos semisintéticos con impedimentos estructurales para la inactivación bacteriana por enzimas; mientras que la gentamicina es afectada por seis de estas enzimas y la tobramicina por cinco, la amikacina es inactivada por solamente uno de ellos.

La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina, su fórmula estructural es la siguiente:



La amikacina es una sustancia antibiótica del grupo de los aminoglucósidos, de acción bactericida, que conservó el espectro antimicrobiano de la kanamicina y se agregó la actividad contra *P. aeruginosa* y una gran efectividad contra el género *Providencia*. Particularmente afortunado resultó el que la amikacina es activa contra muchas cepas de bacilo piciánico resistentes a la gentamicina y tobramicina. Sin embargo, la resistencia bacteriana debido a la impermeabilidad a la amikacina está aumentado. Muchas bacterias entéricas - gram-negativas incluyendo muchas cepas de *Proteus*, *Pseudomonas*, *Enterobacterias* y *Serratia* son inhibidas por 1-20 $\mu\text{g/ml}$ de amikacina *in vitro*. Las cifras óptimas en el suero son de 10-30 $\mu\text{g/ml}$.

La dosis recomendada en adultos con función renal normal es de 15 mg/kg intramuscular por día en dosis divididas iguales cada 8 a 12 horas. Un pico prolongado de niveles séricos por arriba de 30 $\mu\text{g/ml}$ deben ser evitados. Amikacina - puede ser administrado intravenosamente cuando está indicado; por ejemplo, en los pacientes con trombocitopenia o choque. Dosis divididas por infusión intravenosa por más de 60 minutos cada ocho o doce horas. Si es necesario, puede administrarse por vía intravenosa directa en bolo. Para infecciones que ponen en peligro la vida, el paciente puede recibir hasta 5 mg/kg/día, en tres a cuatro dosis divididas. En pacientes con daño renal, la reducción de la dosis es necesario y podría ser basado en la determinación de los niveles séricos. Con amikacina, sin embargo, un factor de nueve es usado en la dosis normal de administración a intervalos prolongados. Así, si la creatinina sérica fuera de 3.0 mg/100 ml, la dosis de mantenimiento normal usada en una cada 12 horas, el plan de --7.5 mg/kg--podría ser administrado cada 27 horas.

Los mayores efectos adversos de la amikacina son los mismos que de otros aminoglucósidos: ototoxicidad y nefrotoxicidad. Estos efectos adversos pueden ser evitados por mo-

nitorización propia y limitando el tratamiento a dos semanas o menos. Gentamicina y amikacina parecen tener la misma incidencia de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Los efectos secundarios:

en sistema nervioso central: cefalea y letargo.

Audiológicos: ototoxicidad (tinnitus, vértigo, pérdida de la agudeza auditiva).

Genitourinarias: nefrotoxicidad (células o cilindros en la orina, oliguria, proteinuria, depuración reducida de creatinina, incremento de valores de nitrógeno de la urea sanguínea (BUN) y de la creatinina sérica).

Piel: eritema y urticaria.

Interacciones de la amikacina.-

El ácido etacrínico, intravenoso, furosemide intravenoso: incrementa la ototoxicidad.

Dimenhidrinato: puede enmascarar síntomas de ototoxicidad. Usese con cautela.

Carbencilina: antagonismo con amikacina. No deben mezclarse en la misma solución para infusión intravenosa. Prepárese el programa de medicamentos con una hora de separación.

Otros aminoglucósidos, metoxiflurano: aumentan ototoxicidad y nefrotoxicidad. Usense con precaución al administrarse simultáneamente.

Amikacina.-

Ruta principal de excreción: renal.

Parámetros farmacocinéticos:

Vida media biológica (h) normal: 2-2.5

Enfermedad en fase terminal: 30

Intervalo normal entre dosis (h): 8-12

Captación por proteínas plasmáticas (S): 0

Ajustes para insuficiencia renal:

Método de ajuste de la dosis para extensión del intervalo.

Las unidades son horas entre las dosis de mantenimiento

Tasa de filtrado glomerular (ml/min):

50: 12-18

10-50: 24-36

10: 36-48.

Diálisis: si ajuste en hemodiálisis y diálisis peritoneal.

TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL.-

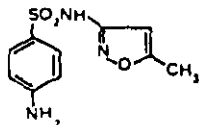
Historia.- En 1932 G. Domagk en Alemania, descubrió que un colorante azoado, el Prontosil (p-sulfonamido-crisoidina) protegía a ratones inoculados con dosis letales de estreptococo hemolíticos; la publicación de sus observaciones en animales y los primeros casos clínicos en 1935, dió nacimiento a la era moderna de la quimioterapia. Los trabajos del Instituto Pasteur de París demostraron que el componente activo del Prontosil era la parte de la sulfonamida: la sulfanilamida fue probada desde luego en clínica y en los años siguientes se desarrollaron la sulfapiridina (1938), el sulfatiazol (1940), la sulfaguanidina (1941) y miles de nuevas sulfonamidas que han resultado en compuestos más activos como antimicrobianos, menos tóxicos, con propiedades farmacocinéticas más favorables y lo que ha resultado casi tan importante como las propiedades antibacterianas, se han obtenido sulfonamidas que han resultado diuréticos útiles (inhibidores de la anhidrasa carbónica) y medicamentos antidiabéticos administrados por vía oral (sulfonamidas hipoglucemiantes).

Espectro antimicrobiano.-

Bacterias grampositivas: los estafilococos, estreptococos, neumococos, clostridia y B. anthracis son sensibles;

por la penetración intracelular de las sulfonamidas. El mismo mecanismo opera para los antimicrobianos relacionados: el ácido p-aminosalicílico (PAS) y el dapsone (diaminodifenilsulfona) útiles en tuberculosis y lepra.

Según Struller: el sulfametoxazol estaría clasificado en sulfonamidas de acción intermedia: con vida media de 10-12 horas. Su fórmula estructural es la siguiente:



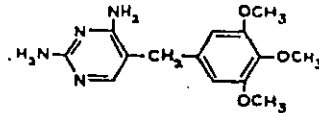
Efectos secundarios.-

Megaloblastosis, leucopenia, trombocitopenia. En empleo usual la combinación parece ser muy tóxica. El 75% aproximadamente, de los efectos secundarios se refiere a la piel como fotosensibilidad, urticaria, prurito, erupción cutánea generalizada. Son raros la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson, y la necrosis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), que se presenta primariamente en individuos de edad avanzada. Las reacciones cutáneas se han observado en 1.6 al 8% de los individuos, según las series de pacientes; náuseas y vómitos constituyen la mayor parte de reacciones gastrointestinales la diarrea es rara. La glositis y la estomatitis son relativamente frecuentes. Se han observado ictericia ligera y pasa jera, que parece presentar las características histológicas de una hepatitis colestática alérgica. La mayor parte de pacientes que han desarrollado ictericia tuvieron una historia previa de hepatitis infecciosa. Las reacciones del sistema nervioso central consisten en cefalea, depresión y alucinaciones, manifestaciones que se sabe son producidas por sulfamídicos. Reacciones hematológicas, además de las antes men cionadas, son diversos tipos de anemia (incluyendo la aplástica, la hemolítica y la macrocítica), trastornos de la coa-

gulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein, y sulfohemoglobinemia. La administración previa o simultánea de diuréticos con trimetoprim-sulfametoxazol puede aumentar el peligro de trombocitopenia, especialmente en pacientes de edad avanzada con insuficiencia cardíaca; es posible la muerte.

Trimetoprim.-

Es una trimetoxibencilpirimidina, inhibe a la reductasa del ácido dihidrofólico de las bacterias con una efectividad aproximadamente 10,000 veces mayor que a la misma enzima en las células animales. Su fórmula estructural es la siguiente:



Los microorganismos que carecen del paso inhibido por el trimetoprim (dihidrofolato reductasa) pueden originarse por una mutación o por la transmisión de plásmidos en la conjugación bacteriana. Estos plásmidos que inducen la resistencia al trimetoprim se encuentran en las bacterias coliformes, especie haemophilus y otras, y la frecuencia de esta resistencia aumenta paulatinamente.

El trimetoprim suele administrarse por vía oral ya sea sólo o junto con el sulfametoxazol. Esta última combinación también puede administrarse por vía intravenosa. El trimetoprim es bien absorbido por el intestino y se distribuye ampliamente en los tejidos y líquidos corporales, inclusive en el líquido cefalorraquídeo. Cuando se administra una parte de trimetoprim por 5 de sulfametoxazol, se logra una relación aproximada de 1:20 en los tejidos, la cual es óptima para el efecto combinado in vitro. Aproximadamente 65-70% -

entre los cocos, *Str. fecalis* es resistente.

Bacterias gramnegativas: las neisserias, brucelas, - las enterobacteriáceas, *H. influenzae*, *H. ducreyi*, *B. pertussis* y pasteurelas son sensibles así como algunas cepas de *P. aeruginosa*. Las clamidias son sensibles al igual que entre los protozoarios, *Toxoplasma gondii* y los plásmidios del paludismo. Entre los hongos, *Actinomyces* y *Nocardia* son sensibles.

Las bacterias desarrollan resistencia a las sulfonamidas por diferentes mecanismos, en algunas se desarrolla capacidad para impermeabilizar los sistemas de transporte de la droga al interior de la bacteria y el más frecuente es la adquisición de un plásmidio R que le confiere resistencia a - las sulfonamidas y a otros antimicrobianos, procedentes de otras bacterias de la flora (resistencia infecciosa). Estos mecanismos fueron responsables de que surgiera y se tornarían cepas preponderantes y resistentes de estafilococos, gonococos y numerosas enterobacteriáceas.

Las sulfonamidas son antimicrobianos bacteriostáticos que actúan por inhibición de la síntesis de ácido fólico, - un cofactor indispensable en la síntesis de ácidos nucleicos. La similitud estructural entre el núcleo de las sulfonamidas y el del ácido p-aminobenzoico (PABA) explica la - competencia entre las sulfonamidas y el metabolito fisiológico. El que las bacterias sulfonamidosisensibles se dejen - penetrar por las sulfas y el que no puedan utilizar el ácido fólico exógeno que ingiere el animal infectado, se combinan para explicar la toxicidad selectiva de las sulfonamidas sobre las bacterias y la no afectación del paciente infectado, por ejemplo: la interferencia en el metabolismo biosintético de los folatos en la célula infectada, se torna reversible por la ingestión de ácido fólico, manobra no asequible a las bacterias que se ven inhibidas en el crecimiento

de cada medicamento se fija a proteínas y 30-50% de las sulfonamidas y 50-60% del trimetoprim (o sus metabolitos respectivos) son excretados en la orina antes de 24 horas.

El trimetoprim se concentra por difusión no iónica en el líquido prostático (el cual es más ácido que el plasma) y se cree que también en el líquido vaginal. Por lo tanto, puede tener mayor actividad antibacteriana en dichos líquidos que muchos otros medicamentos antimicrobianos.

Preparados, vías de administración y dosis. Trimetoprim con sulfametoxazol (Bactrim, Septra) suele obtenerse solamente en tabletas bucales que contienen 80 mg de trimetoprim y 400 mg de sulfametoxazol. La dosis usual para el adulto es de dos tabletas cada 12 horas durante 10 a 14 días para tratar la mayor parte de infecciones. También hay tabletas con doble cantidad de cada medicamento (160 mg de trimetoprim más 800 mg de sulfametoxazol). Se han administrado cantidades mayores en circunstancias especiales y en enfermos con procesos graves o que ponen la vida en peligro. La dosificación siguiente debe observarse en pacientes con insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina mayor de 30 ml por minuto, el plan usual de dosificación; aclaramiento de 15 a 30 ml por minuto, dos tabletas cada 24 horas. Si el aclaramiento es menor de 15 ml por minuto, no debe administrarse el preparado.

Trimetoprim con sulfametoxazol.-

Ruta principal de excreción: renal

Parámetros farmacocinéticos:

Vida media biológica (h) normal: Trimetoprim: 10 a 15

Sulfametoxazol: 9 a 11

Intervalo normal entre dosis (h): 12

Captación por proteínas plasmáticas (%): 40-70

60*

*Captación de proteínas plasmáticas disminuida en enferme-

dad renal en fase terminal.

Método de ajuste de la dosis por extensión del intervalo. Las unidades son porcentaje de las dosis de mantenimiento usuales.

Tasa de filtrado glomerular (ml/min):

50: 12

10-50: 18

10: 24**

** Puede causar aumento en creatinina sérica en pacientes con creatinina mayor de 2 mg%; sin embargo, esto no siempre refleja disminución real en la tasa de filtrado glomerular, sino sólo secreción competitiva.

** Puede alcanzar concentración urinaria adecuada en pacientes con tasa de filtrado glomerular baja usando dosis normales. Efectos colaterales hematológicos debidos a una acción antifolatos.

O B J E T I V O S

- a.- Enunciar cuales son los gérmenes de vías urinarias más frecuentes en pacientes diabéticos en nuestro medio, y compararlo con respecto a la publicada en la literatura.
- b.- Cuantificar el porcentaje de efectividad de dosis única de trimetoprim con sulfametoxazol y amikacina.
- c.- Registrar según antibiograma sensibilidad de los gérmenes in vitro y terapia antibiótica in vivo con trimetoprim con sulfametoxazol y amikacina.
- d.- Detectar factores de riesgo en el paciente diabético.
- e.- Comparar el tratamiento de dosis única de trimetoprim con sulfametoxazol y amikacina.
- f.- Analizar costo y aceptación del medicamento por el paciente.

J U S T I F I C A C I O N

La causa más frecuente de descompensación metabólica en el paciente diabético son las infecciones de vías urinarias y éstas suelen deberse a bacterias fecales endógenas que alcanzan las vías urinarias por un mecanismo retrógrado a través de la uretra en un paciente con factores pre-disponentes, como las anomalías anatómicas, el sondaje vesical, el reflujo vesicoureteral, obstrucción de las vías urinarias (incluyendo los cálculos), el embarazo, la edad avanzada, la actividad sexual en las mujeres, alteraciones de las defensas del huésped, que produce incremento de la colonización periuretral, la hipertonicidad de la médula renal, y las características específicas de los agentes infecciosos.

En este estudio se trata de comprobar que gérmenes son los más frecuentes, cuales los mecanismos que intervienen o favorecen que éstos aparezcan y si el tratamiento -- con dosis única de medicamentos tipo trimetoprim con sulfametoxazol y amikacina son tan efectivos como las dosis convencionales para una mejor tolerancia del paciente y si se puede disminuir con esto los costos.

D I S E Ñ O

T I P O D E I N V E S T I G A C I O N

Se elaboró un protocolo de estudio prospectivo, abierto, experimental, transversal y comparativo de dosis única de antibiótico de trimetoprim sulfametoxazol contra amikacina, en pacientes diabéticos T-II con infección de vías urinarias.

G R U P O D E E S T U D I O

Pacientes diabéticos T-II con infección de vías urinarias tratados con trimetoprim sulfametoxazol y amikacina en dosis única.

T A M A Ñ O D E L A M U E S T R A

Catorce pacientes.

C R I T E R I O S D E I N C L U S I O N

Pacientes diabéticos T-II con infección de vías urinarias.

Adultos

Pacientes con o sin sintomatología urinaria pero con examen general de orina sugestivo de infección de vías urinarias (mayor o igual a 10 leucocitos por campo de alto poder de sedimentación, evidencia microscópica de bacteriuria).

Pacientes que cooperen para el estudio.

C R I T E R I O S D E E X C L U S I O N

Pacientes que no reúnan los requisitos antes mencionados

Pacientes que presenten insuficiencia renal crónica en fase terminal.

C R I T E R I O S D E E L I M I N A C I O N

Que no concluyan con esquema de antibiótico ya mencionado (trimetoprim sulfametoxazol y amikacina).

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Paciente No. _____

Nombre: _____ Expediente: _____

Sexo: _____ Edad: _____

Tiempo de evolución de la Diabetes mellitus: _____

Uso de sonda vesical: _____ Actividad sexual: _____

Higiene personal*: buena () regular () deficiente ()

Sfntomas	Consulta		
	1a.	2a.	3a.
Polaquiuria			
Disuria			
Dolor suprapúbico			
Dolor lumbar			
Fiebre			
Calosfrios			
Naúsea			
Vómito			
Hematuria macroscópica			

* buena.- baño y cambio de ropa diario
regular.- baño y cambio de ropa 3 veces por semana
deficiente.- baño y cambio de ropa menos de 3 veces por semana.

CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS

L A B O R A T O R I O

Química sanguínea	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
Glucosa		
Urea		
Creatinina		

Examen general de orina	Antes del tratamiento
Bacteriuria	
Piuria	
Cilindros leucocitarios	

Medicamento utilizado: _____

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se estudiaron 14 pacientes diabéticos T-II, que ingresaron al H.G. "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" del I.S. S.S.T.E. que reunieron los requisitos ya mencionados en los criterios de inclusión.

Este estudio se realizó entre el período comprendido de enero de 1986 hasta obtener 14 pacientes, los cuales se les realizó los estudios ya mencionados en la cédula de recolección de datos, que se anotó en una libreta - en donde se enumeró progresivamente a los pacientes conforme fueron llegando, se les tomó un urocultivo antes de iniciar el esquema antibiótico, el cual se alternó a cada paciente, el primero fue trimetoprim con sulfametoxazol, al segundo amikacina y así sucesivamente. Se tomó posteriormente controles durante y después del tratamiento con urocultivos, si persistió con proceso infeccioso, se siguió con el esquema antibiótico que reportó el antibiograma a dosis convencionales.

A N A L I S I S D E D A T O S

Se tomaron en cuenta según la frecuencia de la presentación de la edad, el sexo, el tiempo de evolución de la Diabetes mellitus, factores predisponentes, sintomatología de mayor a menor frecuencia, algunos resultados de laboratorio como la glucosa, urea, y la creatinina. Se comparó la eficacia del medicamento de dosis única en porcentaje de curación del trimetoprim sulfametoxazol contra la amikacina.

METODOS MATEMATICOS PARA EL ANALISIS DE LOS DATOS

Los resultados se dieron en porciento de frecuencia de los datos ya mencionados y la efectividad de dosis única de trimetoprim sulfametoxazol contra amikacina.

R E C U R S O S

Humanos.- Para el desarrollo de este estudio se contó con la ayuda del personal médico, de enfermería y de laboratorio de este Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" del I.S.S.S.T.E.

R E C U R S O S

Físicos.- Para la realización de este estudio se necesitó de las instalaciones del Hospital General "Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez" del I.S.S.S.T.E., como el laboratorio, se requirió además de equipo de curación, gasa, guantes, soluciones antisépticas para realizar la limpieza de región genital previa toma del urocultivo, así como de 42 frascos estériles para la toma del urocultivo, 14 frascos no estériles - para la toma del examen general de orina.

De medicamentos se necesitó de trimetoprim sulfametoxazol (caja de 20 tabletas de TMP-80 mg/SMZ-400 mg) 4 tabletas como dosis única por paciente, en total 28 tabletas. De amikacina (envase con una ampollita de 500 mg/2ml) se administró 15 mg por kilogramo de peso en dosis única.

F I N A N C I A M I E N T O

Costo de la investigación hospitalaria.

A S P E C T O S E T I C O S

El riesgo potencial incluye progresión no reconocida - hacia pielonefritis con el uso de dosis única de antibiótico.

o que el paciente que fracasase con la terapéutica de dosis -
única pueda ser más refractario al tratamiento con terapia
convencional.

RESULTADOS

Se estudiaron 14 pacientes con las siguientes características:

Sexo.- correspondieron cinco al masculino y nueve al femenino. (Gráfica No. 1).

Edad.- Se agrupó de acuerdo a las edades por décadas a partir de los 50 años de edad, encontrándose distribuidos en la forma siguiente: (Gráfica No. 2).

EDAD	No. de PACIENTES	%
50 a 59 años	5	35.72
60 a 69 "	7	50
70 a 79 "	-	-
80 a 89 "	2	14.28

El grupo de mayor número de pacientes se ubicó en la séptima década de la vida con un 50%, en un segundo término el grupo de edad comprendido en la sexta década de la vida, y por último en la novena década de la vida:

El tiempo de evolución de la diabetes mellitus varió entre un año hasta 35 años, con una media de 13.2% en los hombres y de 15.66% en las mujeres. (Gráfica No. 3).

Tiempo de evolución de la Diabetes mellitus en años:

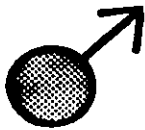
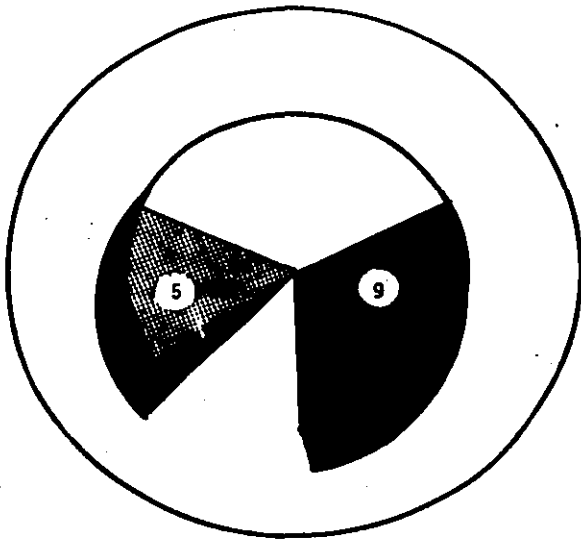
Hombres	Mujeres
	8
	10
	10
	15
1	15
15	15
15	15
15	18
20	35
<u>66</u>	141
Promedio: 13.2	Total: 207
	15.6
	14.7

El número de infecciones de vías urinarias varió de una a diez hasta el momento en que fue referido por el paciente.

Hombres	Mujeres
	1
	1
	1
	2
1	2
1	3
1	3
2	5
10	6
<u>15</u>	24
Promedio: 3	Total: 39
	2.6
	2.7

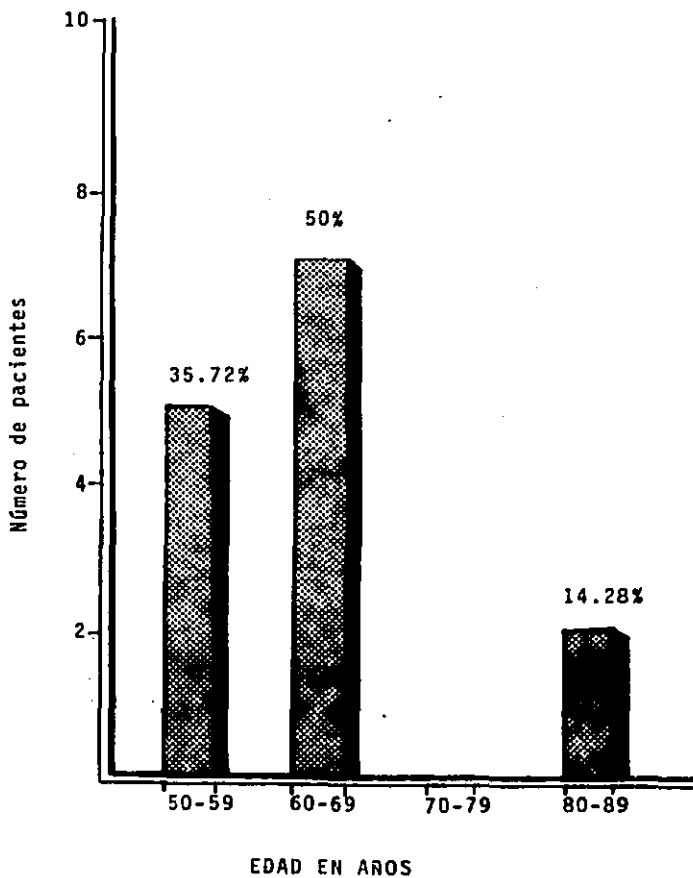
Actividad sexual previa a la infección de vías urinarias solamente una paciente femenina de 55 años lo refirió, los demás pacientes interrogados lo negaron.

GRAFICA No. 1

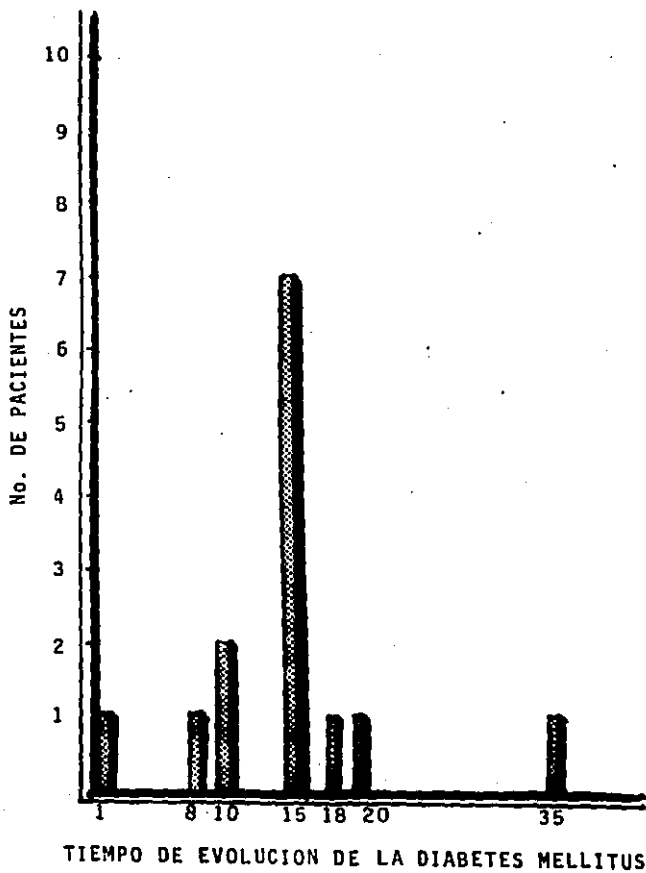


S E X O

GRAFICA No. 2



GRAFICA No. 3



La Higiene personal en correlación con la infección de vías urinarias se encontró: (Gráfica No. 4)

HIGIENE PERSONAL	No. de casos	%
Buena	3	21.42
Regular	4	26.57
Deficiente	7	50

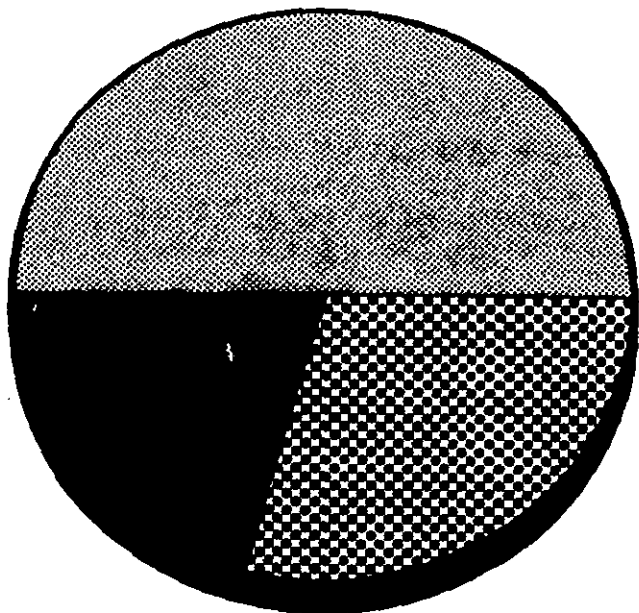
El uso de sonda vesical en pacientes con infección de vías urinarias se encontró en el 50% de los pacientes. (Gráfica No. 5)

La sintomatología que presentaron los pacientes diabéticos con infección de vías urinarias es la siguiente: (Gráficas No. 6 y 7)

Sintomatología	No. de casos	%
Polaquiuria	10	71.42
Disuria	9	64.85
Dolor suprapúbico	4	28.57
Dolor lumbar	10	71.42
Fiebre	8	57.14
Calosfrio	8	57.14
Naúsea	9	64.85
Vómito	6	42.85
Hematuria macroscópica	2	14.28

Dentro de la química sanguínea se tomaron en el paciente diabético con infección de vías urinarias antes y después del tratamiento la glucosa, urea y creatinina, los resultados fueron los siguientes: (Gráfica No. 8)

GRAFICA No. 4



H I G I E N E P E R S O N A L



BUENA

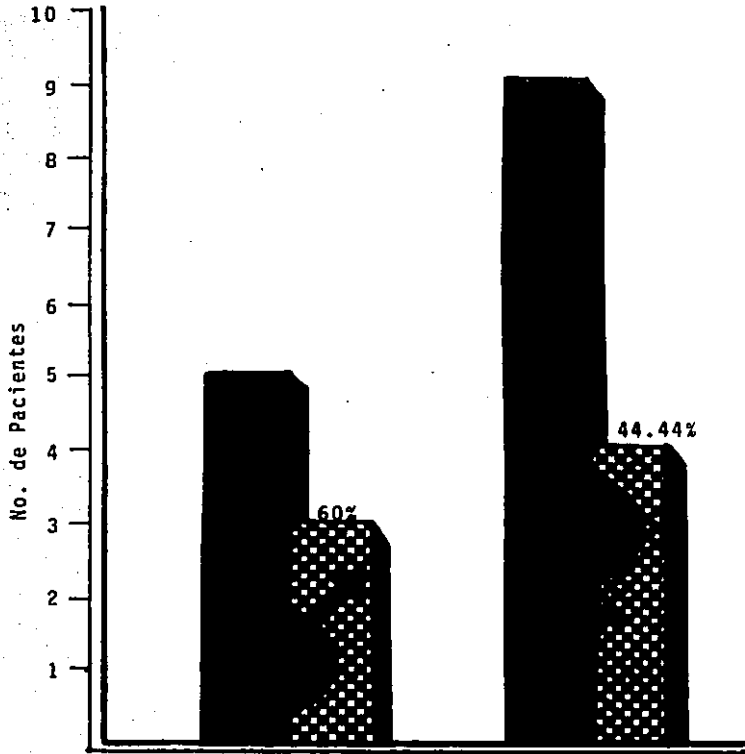


REGULAR



DEFICIENTE

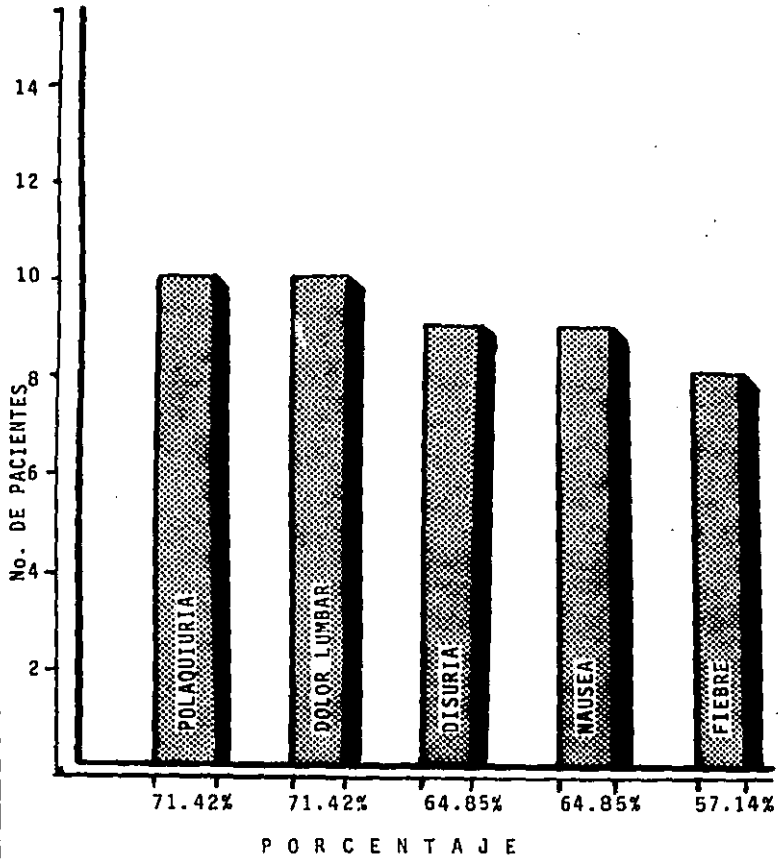
GRAFICA No. 5



USO DE SONDA VESICAL

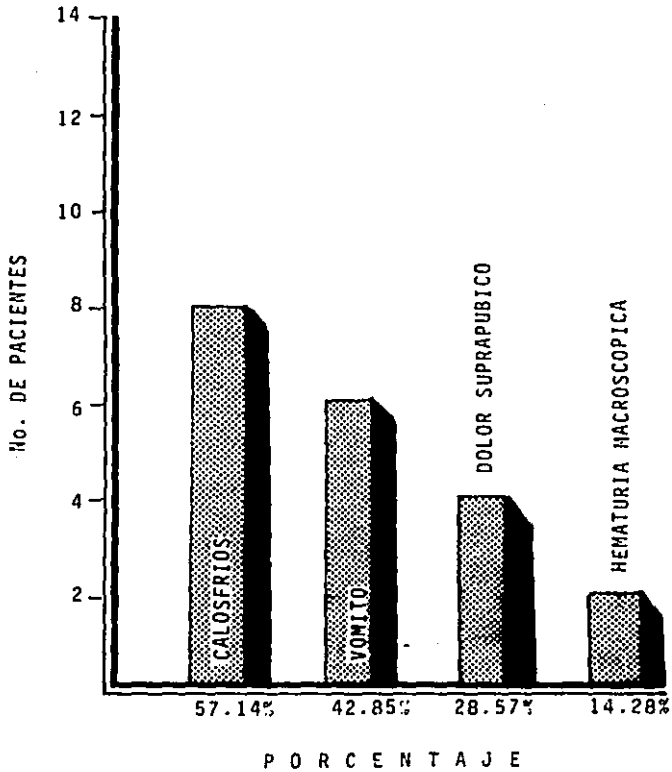
SINTOMAS EN LA INFECCION DE VIAS URINARIAS

GRAFICA No. 6

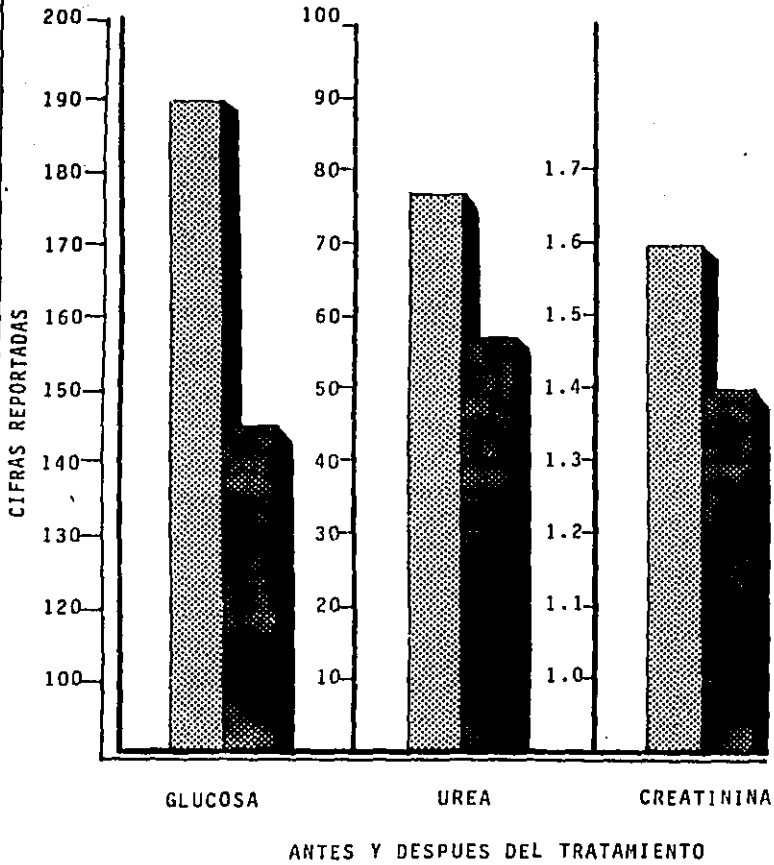


SINTOMAS EN LA INFECCION DE VIAS
URINARIAS

GRAFICA No. 7



GRAFICA No. 8



Glucosa, urea y creatinina antes y después del tratamiento con dosis única de antibiótico

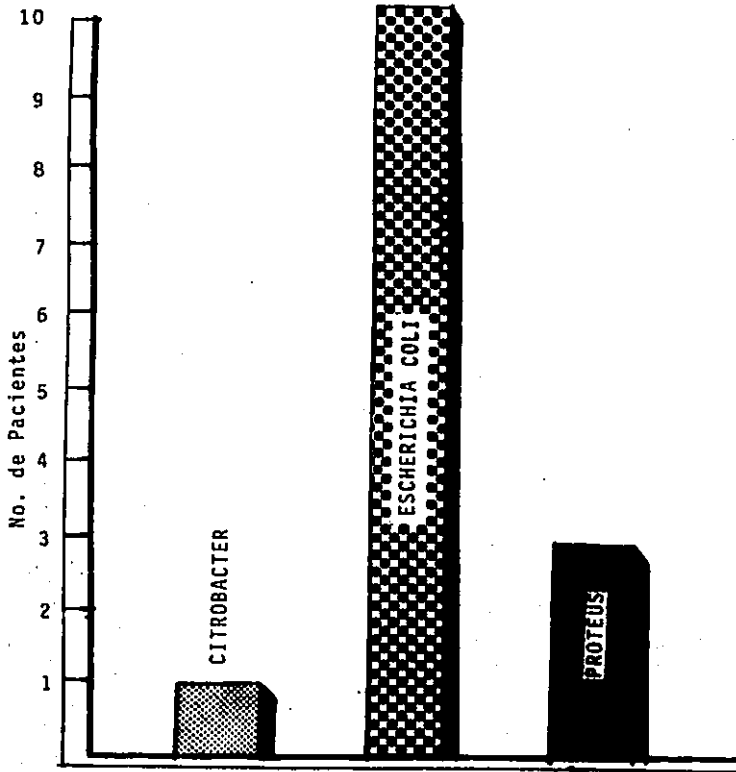
Glucosa		Urea		Creatinina	
Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
100	90	32	15	1	1
320	120	86	64	1.5	1.3
250	160	71	45	1.5	1.3
300	155	51	90	1.6	1.4
200	165	205	92	4.0	3.0
110	110	233	126	3.6	2.9
90	95	86	21	1.5	0.9
81	160	43	45	0.7	1.3
255	155	51	90	1.5	1.4
210	160	50	45	1.5	1.5
280	200	45	45	1.3	1.4
150	160	42	44	1.7	1.6
150	140	40	42	1.5	1.6
173	160	44	43	1.5	0.5
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
2669	2030	1079	807	23.4	21.1
		P R O M E D I O S			
190	145	77	57	1.6	1.5

En el examen general de orina la bacteriuria se presentó en todos los pacientes estudiados, la piuria en el 50%, los cilindros leucocitarios en el 14.28%.

En el urocultivo previo al comienzo del tratamiento, los gérmenes que se presentaron fueron *Escherichia coli* en un 71.42%, del grupo *Proteus* en un 14.28% y *Citrobacter* en un 7.14%, siendo sensible el antibiograma a Amikacina o a trimetoprim sulfametoxazol. (Gráfica No. 9)

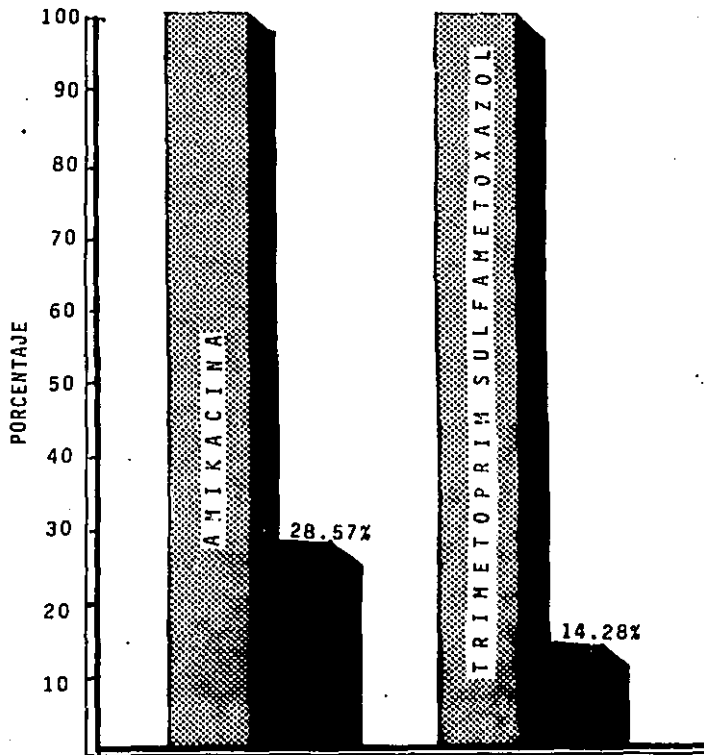
En urocultivos posteriores hubo con la amikacina 28.57% de reinfecciones por *Proteus vulgaris* y con el trimetoprim sulfametoxazol hubo una infección persistente, que cedió cuando el manejo con el mismo antibiótico. (Gráfica No. 10)

GRAFICA No. 9



GERMENES ENCONTRADOS EN EL UROCULTIVO

GRAFICA No. 10



PORCENTAJE DE REINFECCIONES CON AMIKACINA
Y PERSISTENCIA DE LA INFECCION CON TRIME-
TOPRIM SULFAMETOXAZOL

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

COMENTARIOS

En cuanto al sexo, el mayor número de enfermos correspondió al femenino con 64.28%, la menor incidencia en el varón obedece probablemente a tres factores: una colonización periuretral menos frecuente ya que no existe reservorio vaginal; una mayor longitud de la uretra, y la presencia de sustancias antibacterianas en el líquido prostático. Como resultado de ello, es más difícil que bacterias viables alcancen la vejiga en los varones que en las mujeres.

El grupo de edad más afectado por infección de vías urinarias fué la séptima década de la vida, debido probablemente en el hombre, al incremento de la frecuencia con que aparecen anomalías anatómicas (como el aumento del tamaño de la próstata). En cambio son raras en el sexo femenino, aunque la incidencia de la infección de vías urinarias (IVU) puede alcanzar el 10% en mujeres mayores de 60 años, en nuestro estudio la incidencia fue mayor (77.77%). Además, como factor predisponente de infecciones puede ser la diabetes mellitus en pacientes con compromiso renal previo y que tengan alteraciones en sus defensas.

El número de infecciones previas hay que descartar anomalías anatómicas, en este estudio la frecuencia fué mayor en mujeres.

La actividad sexual no se puede correlacionar con un aumento en la incidencia de IVU, ya que de los pacientes es tudiados, sólo un paciente del sexo femenino lo refería, -- aunque se sabe que las infecciones recurrentes son sobre to do frecuentes en mujeres jóvenes sexualmente activas y se piensa que el coito puede facilitar el paso de microorganismos desde el área periuretral hasta la vejiga. El papel - que desempeña la relación sexual en el desarrollo de la infección viene también avalado por la demostración de que la administración profiláctica de agentes antimicrobianos después del coito disminuye la frecuencia de nuevas infecciones en más del 80%.

El uso de sonda vesical como riesgo predisponente de IVU se presentó en el 50% de los pacientes en este estudio. La instrumentación del tracto urinario es el mayor factor - de riesgo extrínseco responsable de infecciones del tracto urinario.

La sintomatología no fue sugestiva de infección vesical o renal específicamente, se observó combinado, más fre- cuentemente polaquiuria y dolor lumbar en un 71.42%, disuria y náuseas en un 64.85%, fiebre y escalofríos en un 57.14% - menos frecuente dolor suprapúbico (28.57%) y hematuria (14.28%).

La correlación de la glucosa, urea y creatinina antes del tratamiento en pacientes con descontrol metabólico, se observó una disminución significativa de las mismas.

En el examen general de orina se observó que la corre- lación de bacteriuria con infección de vías urinarias se pre- sentó en el 100% y con la piuria en un 50%, no así, los cilindros leucocitarios en el 14.28%.

Se han realizado múltiples estudios de terapia antimicrobiana con dosis única para infecciones del tracto urinario no complicado (sin daño renal). En una revisión de 14 ensayos controlados al azar, 12 concluyeron que la terapia con dosis única fue tan efectiva como terapia con dosis múltiple convencional. Aunque los estudios fueron cuidadosamente conducidos, ninguno reportó, ni descubrió efectos secundarios en el estudio doble ciego, ni incluyó bastantes pacientes para prevenir el error tipo II (muestra pequeña). - Se realizó una estrategia racional para el vaciamiento de datos de los estudios revisados. Dosis única de amoxicilina (3 g) fueron significativamente menos efectiva que terapia con multidosis convencional (96% contra 84%), mientras que dosis única de trimetoprim sulfametoxazol (2 ó 3 tab. de doble potencia) fue indistinguible de multidosis.

En nuestro estudio comparamos el trimetoprim sulfametoxazol y la amikacina como dosis única y encontramos reinfección con dosis única de amikacina en un 28.57%, es decir otro tipo de germen diferente del primer reporte de urocultivo, en este caso fue del género Proteus, que en medio hospitalario es frecuente que infecte pacientes con factores predisponentes, como son el uso de sonda vesical, la higiene, la actividad sexual, etc.

En el caso del trimetoprim sulfametoxazol apareció infección persistente con el uso de dosis única, ya que en el segundo urocultivo apareció el mismo germen sensible todavía al trimetoprim sulfametoxazol, que continuando el mismo tratamiento el tercer urocultivo se reportó negativo.

En la literatura se ha reportado un estudio multicéntrico con 22,216 pacientes con el uso de dosis única de amikacina para el tratamiento de infección de vías urinarias no complicadas en donde se previno el error tipo II ya mencionado, indicando que una dosis única (corta y única) administrado de amikacina puede ser un tratamiento racional y -

ventajoso de las infecciones de vías urinarias.

Otros estudios indican que 3 días de tratamiento pueden mejorar las tasas de cura (sobre dosis única), y puede ser tan curativo como 7 días de tratamiento.

CONCLUSIONES

-En nuestro estudio el sexo femenino fue el que tuvo mayor incidencia de infección de vías urinarias.

-El grupo de edad más afectado por infección de vías urinarias fue la séptima década de la vida en el 50%.

-La actividad sexual no se pudo demostrar como factor predisponente de infección de vías urinarias, ya que por la disminución de la libido en personas de edad avanzada o por las complicaciones de Diabetes mellitus, solamente un paciente lo refirió en el estudio.

-El uso de sonda vesical es el mayor factor de riesgo extrínseco (50%) en los pacientes diabéticos con infección de vías urinarias.

-No se correlacionó la sintomatología urinaria para diferenciar la infección vesical de la renal.

-Los síntomas que se presentaron de mayor a menor frecuencia fueron: polaquiuria, dolor lumbar, disuria, náusea,

dolor suprapúbico y hematuria macroscópica.

-En la química sanguínea; la glucosa, urea y la creatinina con respecto a los resultados previos a la infección de vías urinarias disminuyó significativamente.

-La bacteriuria se presentó en el 100% en los pacientes diabéticos con infección de vías urinarias.

-La piuria en un 50% de los pacientes y en menor porcentaje los cilindros leucocitarios en un 14.28%.

-La efectividad de la amikacina fue del 100% para la erradicación del germen reportado por el urocultivo pero hubo selección de flora en el 28.75%.

-Para el trimetoprim sulfametoxazol la dosis única fue insuficiente en un paciente ya que el segundo antibiograma - fue sensible en el urocultivo al mismo germen, con el mismo antibiótico, y el tercer urocultivo fue negativo, continuando con terapia convencional.

-Las reinfecciones son más frecuentes por gérmenes nosocomiales, ya que éstos son los que presentan más resistencia al uso de antibióticos.

-Las ventajas del uso de dosis única de antibióticos - del tipo trimetoprim sulfametoxazol y amikacina, son su bajo costo en relación con dosis convencionales divididas, el menor tiempo de administración en días, menos olvido de que se tomó su medicamento a una hora determinada, mejor tolerancia, menos efectos indeseables a largo plazo.

-Las desventajas son que se debe utilizar en infección de vías urinarias no complicadas (sin daño renal), que se de-

be vigilar con urocultivo de control, de otro modo la persis
tencia del gérmen, o la recurrencia puede hacer que evolucio
ne a una pielonefritis crónica y ésto llevarnos a una insufi
ciencia renal, o a una sepsis.

B I B L I O G R A F I A S

- 1.- Stam Walter E: Prevention of urinary tract infections. Am J Med 1984; 76 (5A): 148-157.
- 2.- Asscher A W: Disease of the urinary system; urinary - tract infections. Brit Med J 1977; 1:1332-1335.
- 3.- Fleet W P and Turck, M.: Treatment of urinary tract - infections. 1976. Editors Brenner and Rector. W.B. -- Saunders Company: 1900.
- 4.- Kunin M Calvin: Genitourinary infections in the patient at risk; extrinsic risk factors. Am J Med 1984 (5A): - 131-157.
- 5.- Sobel D Jack, Kaye Donald: Host factors in the pathoge- nesis of urinary tract infections. Am J M ed 1984 (5A): 122-130.
- 6.- Kunin M Calvin: Duration of treatment of urinary tract infections. Am J M ed 1981; 71: 849-857.
- 7.- Katzung G Bertram. Farmacología básica y clínica 1984. Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. Aminoglucósidos y polimixinas: 552-559. Sulfonamidas y trimetoprim: 552 559.
- 8.- Goodman S. Louis and Gilman Alfred: Bases farmacológicas de la terapéutica 1978. Editorial Interamericana 5ta. e- dición. Agentes antimicrobianos. Sulfamidas y trimetoprim sulfametoxazol: 934-947.

- 9.- Kumate Jesús. Antibióticos y quimioterápicos 1981. Editor Francisco Méndez Cervantes. Aminoglicósidos: 123-124. Sulfonamidas: 169-175.
- 10.- Price KE, DeFuria MD, Pursiano TA: Amikacina, an aminoglycoside with marked activity against antibiotic-resistant clinical isolates. *J Infect Dis* 134 (suppl) 5249. 1976.
- 11.- Smith CR, Baughman KL, Edwards CQ, et al: Controlled comparison of amikacin and gentamicin. *N Engl J Med* - 296:349,1977.
- 12.- Rocca Rossetti S: Single-shot vs conventional therapy with amikacin for treatment of uncomplicated urinary tract infections: a multicenter study. *Chimioterapia* 1986 Dec; 5(6): 394-399.
- 13.- McCue J D: Urinary tract infection and dysuria. Cost-conscious evaluation and antibiotic therapy. *Postgrad Med* 1986 Oct; 80 (5): 133-134, 139-142.
- 14.- Greenberg R N; Reilly P M; Luppen K L; Weilandt W J; Ellington L L; Bollinger M R: Randomized study of single-dose, three-day, and seven-day treatment of cystitis in women. *J Infect Dis* 1986 Feb; 153 (2): 277-282.
- 15.- Philbrick J T; Bracikowski J P: Single-dose antibiotic treatment for uncomplicated urinary tract infections. Less for less?. *Arch Intern Med* 1985 Sep; 145 (9): -- 1672-1678.
- 16.- Carlson K J; Mulley A G: Management of acute dysuria. A decision-analysis model of alternative strategies. *Ann Intern Med* 1985 Feb; 102 (2): 244-249.
- 17.- Hooton TM; Running K; Stamm W E: Single-dose therapy for cystitis in women. A comparison of trimethoprim, sulfamethoxazole, amoxicillin, and cyclacillin. *JAMA* 1985 Jan 18; 253 (30): 387-390.

"Extender el conocimiento es extender la prosperidad --y me refiero a una prosperidad real, no a la riqueza individual-- y con esa prosperidad desaparecerá la mayor parte del mal. Los progresos de la investigación científica... nos hacen abrigar la esperanza de que los microbios, tanto del alma como del cuerpo, serán gradualmente exterminados y que la única guerra que librará la humanidad en el futuro será contra esos microbios."

ALFREDO B. NOBEL
1833 - 1896