

11237



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SECRETARIA DE SALUD

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE
CEFIXIME Y TRIMETROPRIM
SULFAMETOXASOL EN EL
TRATAMIENTO DE LA INFECCION
DE LAS VIAS URINARIAS EN NIÑOS**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. YADIRA ESTRADA DE LA CERDA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



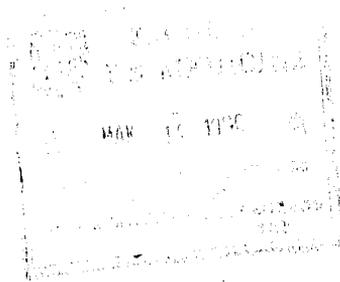
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Silvestre Frenk Freund

DR. SILVESTRE FRENK FREUND
DIRECTOR GENERAL
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Rigoberto Martínez Benavides

DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

Luis Heshiki Nakandakari

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA PRE Y POSGRADO

Marte Hernández Porras

DR. MARTE HERNANDEZ PORRAS
JEFE DE TERAPIA INTERMEDIA DEL
SERVICIO DE INFECTOLOGIA
ASESOR DE TESIS



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE
CEFIXIME Y TRIMETROPRIM
SULFAMETOXASOL EN EL
TRATAMIENTO DE LA INFECCION
DE LAS VIAS URINARIAS EN NIÑOS

RESUMEN

La infección de las vías urinarias es frecuente en la población pediátrica y los gémines que más las afectan son bacterias Gram negativas, de estas, la *Escherichia coli* hasta en un 85% de los casos reportados en la literatura mundial (2,5-7). Para su tratamiento uno de los antibióticos más utilizados en la actualidad es el Trimetoprim-Sulfametoxazol; sin embargo, con mayor frecuencia se están reportando cepas resistentes a este medicamento (7), por lo que es necesario buscar nuevas opciones terapéuticas para estas infecciones en el paciente ambulatorio.

El Cefixime, que es un antibiótico betalactámico con gran resistencia a las betalactamasas y con actividad contra bacterias Gram negativas, alcanza concentraciones periplasmáticas adecuadas para el tratamiento de la infección de vías urinarias (14-16), además su cómoda administración por vía oral en dosis única, lo convierte en una nueva opción para el tratamiento de estas infecciones. El presente estudio comparó la eficacia del Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMX) y Cefixime en niños con infección de vías urinarias (IVU).

En el Servicio de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría se estudiaron en forma prospectiva de Junio de 1994 a Enero de 1995, 40 niños con sospecha clínica de IVU de ambos sexos, con edad de 1 mes a 17 años. Solo en 21 pacientes se obtuvo confirmación bacteriológica mediante urocultivo positivo al inicio del estudio, por lo que se excluyeron 19 pacientes.

Para su tratamiento en forma aleatoria se dividieron los 21 pacientes en dos grupos: Grupo I, pacientes tratados con TMX a 10 mg/Kg/día en dos dosis, y Grupo II, pacientes tratados con Cefixime a 8 mg/Kg/día en dosis única, ambos antibióticos administrados por vía oral y durante 10 días.

Al inicio del estudio y al final del tratamiento; en cada caso se registró la presencia de los siguientes datos clínicos: fiebre, disuria, poliaquiuria, urgencia urinaria, dolor suprapúbico, tenesmo vesical, vómitos, orina fétida y orina turbia. Además se evaluaron los siguientes exámenes de laboratorio: examen general de orina, biometría hemática, niveles séricos de urea, creatinina y enzimas hepáticas (TGO y TGP). Se tomaron 3 urocultivos, uno al inicio del estudio y los otros dos al 3º y 10º día de tratamiento.

El Grupo I tratado con Trimastropim-Sulfametoxazol se integró con 6 pacientes. Al inicio del tratamiento los 6 urocultivos positivos fueron a *Escherichia coli*. Al final del tratamiento dos pacientes persistieron con sintomatología urinaria y urocultivo positivo a este mismo germen; y en cuatro hubo remisión clínica y negativización de los urocultivos.

El Grupo II tratado con Cefixime se integró con 15 pacientes. Al inicio del tratamiento los gérmenes aislados fueron: *Escherichia coli* en 10 pacientes, *Klebsiella sp.* en 2, *Pseudomona aeruginosa* en 2 y *Enterobacter cloacae* en 1. Al final del tratamiento en los 15 pacientes los urocultivos fueron negativos y clínicamente hubo remisión de la sintomatología.

En ambos grupos al final del tratamiento y en todos los pacientes, la biometría hemática y el examen general de orina se normalizaron, y los niveles séricos de urea, creatinina, TGO y TGP no se modificaron.

Hasta el momento el Cefixime ha mostrado eficacia clínica y bacteriológica en el tratamiento de la IVU. El TMX presentó 2 fallas bacteriológicas y clínicas en 6 pacientes (32%). Sin embargo el estudio continúa hasta contar con 100 pacientes y terminar la muestra representativa

INTRODUCCION

La infección de vías urinarias afecta en general al 3% de la población pediátrica (1). En la actualidad se reconocen diferentes formas de presentación clínica: infección aguda, infección crónica, reinfección y recaída, dependiendo del tiempo y tipo de bacterias presentes (2,3). En estos pacientes es necesario un estudio Integral, debido a factores conocidos que pueden predisponer a estas infecciones: malformaciones genitourinarias, reflujo vesicoureteral, inmunosupresión, menores de un año, sexo femenino y antecedente de circuncisión (3,4). Habitualmente las infecciones de vías urinarias son producidas por gérmenes gram negativos predominando en un 85% la *Escherichia coli* (2,5-7).

Las formas de adquirir una IVU son dos: la hematógena y la ascendente, esta última es la más frecuente (7,8) y requiere para su tratamiento un antibiótico que atraviese el espacio periplasmático y que no sea inactivado por enzimas como las betalactamasas (9).

El Trimetoprim-Sulfametoxazol, es un antibiótico con actividad contra bacterias gramnegativas como la *Escherichia coli*. Se excreta en un 50% por vía renal para el Trimetoprim, y un 30% para el sulfametoxazol, alcanzando concentraciones efectivas para el uso de la infección de vías urinarias (10).

Sin embargo debido a su frecuente uso, día con día aparecen cepas resistentes o parcialmente resistentes a este antibiótico y fallas en los tratamientos, en el Laboratorio de Bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría la sensibilidad del TMX para *E. coli* es del 34% por lo que se hace necesario buscar nuevas opciones terapéuticas.

El cefixime, es un antibiótico betalactámico efectivo contra bacterias Gram positivas y Gram negativas, resistente a numerosas betalactamasas y que atraviesa el espacio periplasmático (9,11-13). Su eliminación en un 12% a 20% es por vía renal, el resto, se elimina por vía hepática, reportándose ocasionalmente hepatotoxicidad. Los niveles urinarios alcanzados son de 80mcg/ml, muy arriba de la concentración mínima inhibitoria para los gérmenes habituales causantes de infección de vías urinarias como *E. coli* que es de 0.5 mcg/ml (R); la sensibilidad para *E. coli* en el

Laboratorio de Bacteriología del Instituto Nacional de Pediatría es del 97%, haciéndolo una nueva opción terapéutica para estas infecciones (14-16).

Por lo anterior, el presente estudio fue diseñado para comparar la efectividad del Cefixime y el Trimetoprim-Sulfametoxazol en la IVU en la población pediátrica, no habiendo además, experiencia en niños mexicanos con el uso del Cefixime.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 46 pacientes de ambos sexos mayores de 1 mes de edad y menores de 18 años, con sospecha clínica de infección de vías urinarias, que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría de Junio de 1994 a Enero de 1995.

Para su tratamiento, en forma aleatoria se dividieron los pacientes en dos grupos. Grupo I, pacientes tratados con TMX a 10 mg/Kg/día en dos dosis, y Grupo II, pacientes tratados con Cefixime a 8 mg/Kg/día en dosis única, ambos antibióticos administrados por vía oral y durante 10 días.

Al inicio del estudio y al final del tratamiento; en cada caso se registró la presencia de los siguientes datos clínicos: fiebre, disuria, poliquiuria, urgencia urinaria, dolor suprapúbico, tenesmo vesical, vómitos, orina fétida y orina turbia. Además se evaluaron los siguientes exámenes de laboratorio: examen general de orina, biometría hemática, niveles séricos de urea, creatinina y enzimas hepáticas (TGO y TGP). Se tomaron 3 urocultivos, uno al inicio del estudio y los otros dos al 3º y 10º día de tratamiento.

Se excluyeron los pacientes con urocultivo negativo al inicio del estudio, antecedente de hipersensibilidad a los antibióticos betalactámicos, sulfas o trimetoprim, pacientes con tratamiento antibiótico 72hrs. previas, y con malformaciones urinarias, insuficiencia renal ó hepática.

Se realizó estadística inferencial para 2 variables que fueron las dos formas de tratamiento (TMX y Cefixime), contrastandolas con 2 tipos de resultado: éxito y fracaso terapéutico, mediante la Prueba de Ji cuadrada y la Prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

En el Servicio de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría se estudiaron en forma prospectiva de Junio de 1994 a Enero de 1995, 40 niños con sospecha clínica de infección de vías urinarias; 19 pacientes presentaron sintomatología compatible con IVU así como examen general de orina alterado, pero con urocultivo negativo por lo que se excluyeron. Los 21 pacientes incluidos fueron, 11 hombres y 10 mujeres (Figura I). Las edades fueron de 1 mes a 17 años y se distribuyeron de la siguiente manera: 29 días a 11 meses (2 pacientes), 1 año a 2 años 11 meses (6 pacientes), 3 años a 4 años 11 meses (3 pacientes) y de 5 años a 17 años (10 pacientes) (Figura II). Los pacientes fueron tratados aleatoriamente y se dividieron en dos grupos: Grupo I, 6 pacientes tratados con TMX, y Grupo II, 15 pacientes tratados con Cefixime.

GRUPO I Y II PRE-TRATAMIENTO

En ambos grupos y antes del tratamiento; las manifestaciones clínicas fueron las siguientes: disuria en 18 pacientes, orina turbia en 21, fiebre en 17, dolor suprapúbico en 15, orina fétida en 16, tenesmo en 16, pollaquuria en 11, urgencia urinaria en 11 y vómitos en 7. El examen general de orina mostró en los 21 pacientes datos de infección urinaria, y la biometría hemática con datos de infección aguda, manifestada por leucocitosis y desviación a la izquierda. Los niveles séricos de urea, creatinina, TGO y TGP en todos fueron normales.

GRUPO I

En el Grupo I tratado con TMX que comprendió 6 pacientes; las manifestaciones clínicas al inicio fueron: fiebre en 4 pacientes, disuria en 5, urgencia urinaria en 3, dolor suprapúbico en 3, pollaquuria en 4, tenesmo vesical en 3, vómitos en 1, orina fétida en 4 y orina turbia en 6. Al final del tratamiento; solo 2 pacientes continuaron con fiebre, disuria, urgencia urinaria, dolor suprapúbico, pollaquuria, orina fétida y turbia (Tabla I). La biometría hemática y el exámen general de orina fue normal en todos, así como los niveles séricos de urea, creatinina, TGO y TGP.

Al inicio del tratamiento, todos los 6 urocultivos fueron positivos a *Escherichia coli*. Al 3er. día de tratamiento 5 pacientes continuaron con urocultivo positivo; y al 10º día, 2 pacientes que

corresponden a los descritos en el párrafo anterior que continuaron con sintomatología al final del tratamiento, persistieron con urocultivo positivo a *Escherichia coli* (Tabla II).

GRUPO II

En el Grupo II tratado con Cefixime que comprendió 15 pacientes; las manifestaciones clínicas al inicio fueron: fiebre en 13 pacientes, disuria en 13, urgencia urinaria en 6, dolor suprapúbico en 12, poliaquiuria en 7, tenesmo vesical en 13, vómito en 6, orina fétida en 12 y orina turbia en 15. Al final del tratamiento; solo 1 paciente presentó datos de inflamación vesical sin datos de infección, manifestado por poliaquiuria y tenesmo (Tabla III). La biometría hemática, el examen general de orina, los niveles séricos de urea, creatinina, TGO y TGP fueron normales en todos.

Al inicio del tratamiento los 15 urocultivos positivos tuvieron la siguiente distribución por germen aislado: *Escherichia coli* 10, *Klebsiella sp.* 2, *Pseudomonas aeruginosa* 2 y *Enterobacter cloacae* 1. Al 3er. día tratamiento, 2 pacientes continuaron con urocultivo positivo a *Escherichia coli*; y al 10º día todos los urocultivos fueron negativos (Tabla IV).

Al comparar ambos Grupos al final del tratamiento, se obtuvo en el Grupo I tratado con TMX 4 éxitos terapéuticos y 2 fracasos, y en el Grupo II tratado con Cefixime se obtuvieron 15 éxitos y 0 fracasos; estadísticamente se obtuvo con la Prueba de χ^2 una $p=0.1265$ y con la Prueba exacta de Fisher una $p=0.0714$ por lo cual podemos afirmar que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los 2 tratamientos.

DISCUSION

La infección de vías urinarias afecta al 3% de la población pediátrica (1). Su diagnóstico se dificulta especialmente en este grupo de edad ya que puede ser asintomática, y cuando existen manifestaciones clínicas muchas veces son inespecíficas como fiebre, dolor abdominal, vómito, diarrea, letargia, hiporexia, e irritabilidad especialmente en lactantes. Por otro lado, las manifestaciones urinarias más específicas como disuria, tenesmo, poliaquiuria, urgencia urinaria y hematuria son más evidentes en niños mayores. Además en estos grupos de edad existen otras causas mucho más frecuentes que comparten esta sintomatología como la faringoamigdalitis y gastroenteritis, así mismo, el apoyo paraclínico de la biometría hemática y el examen general de orina que son muy útiles para orientar el diagnóstico, presentan con frecuencia alteraciones que pueden ser compartidas también entre estas entidades (7).

Por lo anterior, es muy importante la toma correcta e interpretación de cultivos de orina para documentar plenamente una IVU, las técnicas para coleccionar orina para cultivo son: a) toma urinaria en el transcurso de micción voluntaria o chorro medio, útil en pacientes con capacidad de cooperación y su confiabilidad es del 80% con una muestra, 95% con 2 muestras siendo ideal la toma de 3 muestras, b) colección de orina en bolsa de plástico, útil en pacientes en los que el vaciamiento vesical no es controlado como en recién nacidos y lactantes, este método de colección es poco confiable debido a la fácil contaminación hasta en un 60%, c) aspiración vesical por punción suprapúbica, éste tiene gran confiabilidad, y cualquier número de colonias es significativo para hacer el diagnóstico, y d) obtención de orina por cateterismo vesical, es útil en cualquier caso excepto cuando hay lesión ureteral (1,7).

En el presente estudio obtuvimos solo un 50% de positividad en los urocultivos, ya que se analizaron 40 pacientes que clínicamente presentaban manifestaciones de IVU y examen general de orina con leucocituria (más de 10 leucocitos por campo) y bacteriuria, y solo en 21 se logró aislar algún germen en el urocultivo (más de 100'000 colonias).

Las causas más comunes que originan falta de crecimiento de los urocultivos son: falla en la técnica para obtener las muestras, calidad de los medios de cultivo y el uso indiscriminado o

irracional de antibióticos dificultando aún más el diagnóstico (1,7). Al no poder aislar algún germen en los urocultivos no se debe dar tratamiento a pesar de la sintomatología.

De los 21 urocultivos positivos al inicio del estudio, todos los gérmenes aislados fueron Gram negativos: *Escherichia coli* en 16 casos (76%), *Klebsiella sp.* en 2 (9.5%), *Pseudomona aeruginosa* en 2 (9.5%) y *Enterobacter cloacae* en 1 (5%). Esta frecuencia corresponde con lo reportado en la literatura mundial, donde la *E. coli* ocupa el primer lugar con 85%, seguida de *Klebsiella*, *Citrobacter* y *Serratia* en un 15% (2,5-7).

Se han reportado factores de riesgo para adquirir una IVU: sexo femenino, enfermedades crónicas e inmunosupresión, malformaciones del tracto urinario y reflujo vesicoureteral. En el presente estudio no encontramos diferencia en cuanto al sexo y solo un caso presentó reflujo vesicoureteral el cual remitió al término del tratamiento. La edad de mas frecuente de presentación fue de los 5 a los 17 años.

Del Grupo I tratado con TMX en los 6 pacientes se aisló al inicio del estudio *E.coli*; de estos, 1 obtuvo curación clínica al final del tratamiento negativizando el urocultivo desde el tercer día de tratamiento; otros 3, también obtuvieron curación clínica al final del tratamiento pero el urocultivo se negativizó hasta el décimo día, y los otros 2, tuvieron falla al tratamiento con urocultivo positivo a *E. coli* durante todo el estudio y persistencia de la sintomatología.

De los 15 pacientes del Grupo II tratado con Cefixima, al inicio del estudio en 2 pacientes se aisló *Klebsiella sp.*, en 2 *Pseudomona aeruginosa* y en 1 *Enterobacter cloacae*, en todos estos, se negativizó el urocultivo desde el tercer día de tratamiento. En los 10 restantes, se aisló *Escherichia coli*; en ocho se negativizó el urocultivo desde el tercer día de tratamiento y en dos al décimo día. Los 15 pacientes de este grupo, obtuvieron curación clínica al final del tratamiento con biometría hemática y examen general de orina normal.

En ningún caso hubo efectos secundarios a los medicamentos ni alteración en las enzimas hepáticas.

Hasta el momento el Cefixima ha sido más efectivo que el TMX, negativizando más rápido los urocultivos, sin observar recaídas a pesar de haber sido utilizado contra bacterias más

patógenas que la E. coli como la Klebsiella, Pseudomona y Enterobacter. El TMX presentó 2 fallas bacteriológicas y clínicas en 6 pacientes (32%), teniendo significancia estadística con la Prueba de Ji cuadrada y la Prueba exacta de Fisher sin embargo, el estudio continúa hasta contar con 100 pacientes y terminar la muestra representativa.

BIBLIOGRAFIA

1. Sheldon CA, Wacksman J. Urinary tract infection and vesicoureteral reflux. En: Ashcraft KW, Holder TM, editores. *Pediatric Surgery*. Philadelphia: Saunders, 1993: 612-629.
2. Johnson C. Definitions, classification and clinical presentation of urinary tract infections. *Med Clin of North Am* 1991; 75:241-251.
3. Stull T, Lipuma J. Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clin of North Am* 1991; 75:282-287.
4. Wettergren B, Jodal U, Jonasson G. Epidemiology of bacteriuria during the first year of life. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:925-933.
5. Bryan CS, Reynolds KL. Community acquired bacteremic urinary tract infection; epidemiology and outcome. *J Urol* 1984; 132:490.
6. Bryan CS, Reynolds KL. Hospital acquired bacteremic urinary tract infection. *J Urol* 1984; 132:494.
7. Equiza LA, González SN, Macías PM. Infección de vías urinarias. En: González SN, Torales TA, Gómez BD, editores. *Infectología clínica pediátrica*. México: Trillas, 1991: 432-449.
8. Measley RE, Levison ME. Host defense mechanisms in the pathogenesis of urinary tract infection. *Med Clin of North Am* 1991; 75:275-285.
9. Matsumoto Y, Kojo H, Kaimura T, Mine Y, Goto S. The mechanism of action of cefixime, a new oral cephalosporin. *Chemotherapy* 1985; 33:(suppl 6)123-133.
10. Mandell GL, Sande MA. Agentes antimicrobianos: Sulfonamidas, Trimetoprim sulfametoxasol y antisépticos de las vías urinarias. En Goodman GA, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. México: Panamericana, 1989: 1047-1064.
11. Counts GW, Baugher LK, Ulness BK, Hsmilton DJ. Comparative in vitro activity of the new oral cephalosporine cefixime. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7:428-431.
12. Dornosbusch KM, Kronvall G, Goransson E. Comparative in vitro antibacterial activity and betalactamase stability of cefixime. 15th Intern Congr Chemother Istanbul 1987; 1-8.

13. Neu HC. In vitro activity of a new broad spectrum betalactamase stable oral cephalosporin cefixime. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6:958-962.
14. Dagan R, Einhorn M, Lang R. Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim sulfamethoxazole for treatment of urinary infections in infants and children. *Pediatr Inf Dis J* 1992; 11:198-203.
15. Faulkner RD, Botaychuk W, Haynes JD. The pharmacokinetics of cefixime in the fasted and fed state. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:525-528.
16. Gay DR, Meatherall RC. Pharmacokinetics of cefixime in healthy subjects and patients with renal insufficiency. *Antimicrob Agents Chemoter* 1986; 30:485- 490.

INFECCION DE VIAS URINARIAS

SEXO

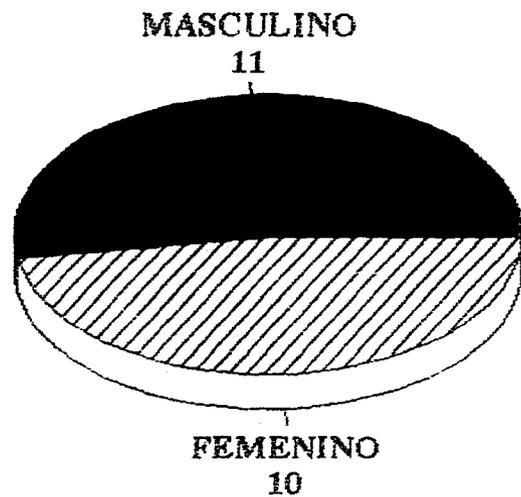


TABLA I

INFECCION DE VIAS URINARIAS

EDAD DE PRESENTACION

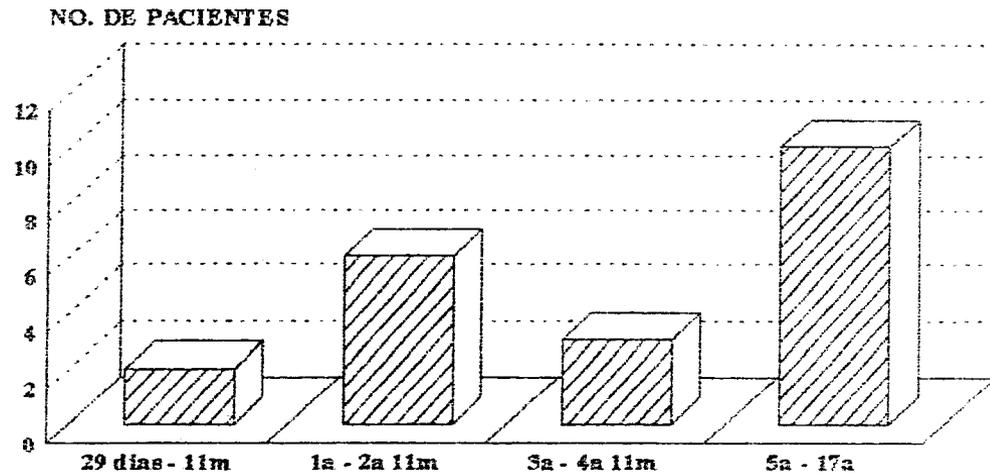


TABLA II

**TRATAMIENTO DE IVU CON TRIMETROPRIM
SINTOMAS PRE Y POSTRATAMIENTO**

	PRE-TRATAMIENTO	POS-TRATAMIENTO
FIEBRE	4	2
DISURIA	5	2
URGENCIA	3	2
DOLOR	3	2
POLIAQUIURIA	4	2
TENESMO	3	0
VOMITOS	1	0
FETIDEZ	4	2
TURBIA	6	2

TABLA III

TRATAMIENTO CON TRIMETROPRIM SULFAMETOXASOL BACTERIOLOGIA

	PRE-TRATAMIENTO	3º DIA POS-TRATAMIENTO	10º DIA POS-TRATAMIENTO
E. coli	6	5	2
Klebsiella sp.	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	0	0	0
Enterobacteriaceae	0	0	0

TABLA IV

**TRATAMIENTO DE IVU CON CEFIXIME
SINTOMAS PRE Y POSTRATAMIENTO**

	PRE-TRATAMIENTO	POS-TRATAMIENTO
PIEBRE	13	0
DISURIA	13	0
URGECIA	8	0
DOLOR	12	0
POLIAQUIURIA	7	1
TENESMO	13	1
VOMITOS	6	0
FETIDEZ	12	0
TURBIA	15	0

TABLA V

TRATAMIENTO CON CEFIXIME BACTERIOLOGIA

	PRE-TRATAMIENTO	5º DIA POS-TRATAMIENTO	16º DIA POS-TRATAMIENTO
<i>E. coli</i>	10	2	0
<i>Klebsiella sp.</i>	2	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	0	0

TABLA VI