

11237

40  
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

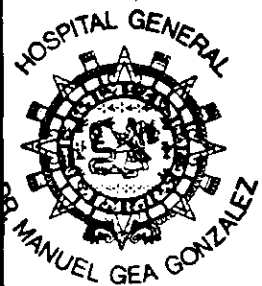
**HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE  
ISEPAMICINA VS AMIKACINA EN EL TRATAMIENTO  
DE INFECCIONES DE VIAS URINARIAS**

**T E S I S  
E S P E C I A L I D A D E N  
P E D I A T R I A M E D I C A  
D R A . G U A D A L U P E G U T I E R R E Z C E R V A N T E S**

**A S E S O R :**

**DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ**



**MEXICO, D. F.**

**FEBRERO 1999**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

275915



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.

HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

  
**DR. HECTOR VILLARREAL VELARDE**  
Director de Enseñanza e Investigación

~~HOSPITAL GENERAL  
DR. MANUEL GEA GONZALEZ  
DIRECCION DE ENSEÑANZA~~  
**DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS**  
Subdirectora de Investigación

  
**DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ**  
Profesor Titular del curso de Pediatría  
Jefe del Servicio de Pediatría

**COLABORADORES:**

**DRA. ALMA L. AKE CASTILLO**

Médico adscrito al servicio de Pediatría Médica.

**DRA. IRMA JIMENEZ ESCOBAR**

Médico adscrito al servicio de Urgencias Pediátricas.

**DR. GERARDO FLORES NAVA**

Médico Pediatra Neonatólogo.

Jefe del Servicio de Pediatría Médica.

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **A MIS PADRES:**

Por darme la oportunidad, así como su apoyo y comprensión en todo momento y por ser los responsables de lo que soy ahora.

### **A MIS HERMANOS:**

Por su estímulo y cariño.

### **A MI ESPOSO E HIJO:**

Por su amor y apoyo incondicional en todo momento.

### **Al departamento de Pediatría del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

Expreso mi agradecimiento, a todos los médicos adscritos, residentes, internos, así como al servicio de enfermería por el intercambio constante de conocimientos.

A los pacientes, que son la fuente constante de conocimientos y que son la base para la formación de todo médico.

### **A DIOS:**

Por iluminarme.

## ¿ QUE ES UN NIÑO ?

Los niños vienen en diferentes tamaños, pesos y colores. Se les encuentra donde quiera: encima, debajo, trepando, colgando, corriendo, saltando... Los papás los adoran, las niñas los odian, las hermanas y hermanos mayores los toleran, los adultos los desconocen, y el cielo los protege. Un niño es la verdad con la cara sucia, la sabiduría con el pelo desgreñado y la esperanza del futuro con una rana en el bolsillo.

Un niño tiene el apetito de un conejo, la digestión de un tragaespadas, la energía de una bomba atómica, la curiosidad de un gato, los pulmones de un dictador, la imaginación de Julio Verne, el entusiasmo de una chinampina y cuando hace algo, tiene cinco dedos en cada mano.

Le encantan los dulces, las navajas, la Navidad, los libros con láminas, el chico de los vecinos, el campo. el agua, los animales grandes, papá, los trenes, los domingos por la mañana y los carros de bomberos. Le desagradan las visitas, la escuela, las lecciones de música, las corbatas, los peluqueros, las niñas, los abrigos y la hora de acostarse.

Nadie más se levanta tan temprano, ni se sienta a comer tan tarde. Nadie más puede traer en el bolsillo un cortaplumas oxidado, una fruta mordida, medio metro de cordel, dos caramelos, seis quintos, una honda, un trozo de sustancia desconocida y un auténtico anillo supersónico con un compartimiento secreto...

Un niño es un criatura mágica. Usted puede cerrarle la puerta del cuarto donde guarda la herramienta, pero no puede cerrarle la puerta del corazón, puede apartarlo de su estudio, pero no puede apartarlo de su mente. Todo el poderío suyo se rinde ante él.

Es su carcelero, su amo, su jefe... él un manojito de ruido, carita sucia. Pero cuando usted regresa a casa con sus esperanzas y ambiciones hechas trizas, él puede remediarlo todo con dos mágicas palabras: "Hola papito".

## INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	3
PROCEDIMIENTO DE CAPTACIÓN DE LA INFORMACION.....	4
RESULTADOS.....	5
TABLA 1.....	6
TABLA 2.....	7
TABLA 3.....	8
TABLA 4.....	9
DISCUSION.....	10
BIBLIOGRAFIA.....	11

## RESUMEN

Se estudiaron un total de 30 pacientes que acudieron al servicio de pediatría del Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez que cumplían los siguientes criterios: pacientes de 1 a 15 años de edad, ambos sexos, diagnóstico clínico y bacteriológico de infección de vías urinarias formándose 2 grupos, en el número uno se incluyeron los pacientes que recibieron Isepamicin, a razón de 15mg/K/día en una sola dosis intramuscular y por 10 días, y en el grupo 2 los que recibieron Amikacina a razón de 15mg/K/día en 2 dosis por vía intramuscular y por 10 días.

Se considera infección de vías urinarias al cumplimiento de los criterios de Kass.

Una vez ingresados al estudio se les realizó historia clínica completa, y se les tomaron biometría hemática completa, creatinina, nitrogeno ureico, bilirrubina total, transaminasas, fosfatasa alcalina, EGO y urocultivo, repitiéndose éste último a las 72 hrs., y todos nuevamente al finalizar el tratamiento.

La respuesta clínica que presentaron los pacientes de ambos grupos fue favorable, ya que la curación clínica se presentó en todos los pacientes de ambos grupos, de la misma forma que la bacteria causal fue eliminada en todos ellos, debiendo destacarse la aplicación de una sola dosis de Isepamicin por día.

Nuestros resultados sugieren que la Isepamicin es tan segura y eficaz, como la Amikacina para el tratamiento de niños con infección de vías urinarias.



## INTRODUCCION:

La infección de vías urinarias (I.V.U.) es un problema común y de importancia clínica en infantes y niños de todas las edades. La mayoría de los casos están causados por enterobacterias y entre éstas *Escherichia coli* es la responsable de más del 80% de los casos (1).

Los aminoglucósidos son antibióticos de amplio espectro, particularmente eficaces contra infecciones causadas por microorganismos aerobios y bacilos Gram negativos. El aumento de los índices de resistencia a los aminoglucósidos en algunas áreas geográficas del mundo (2), ha creado la necesidad de desarrollar nuevos aminoglucósidos con un perfil de resistencia superior comparado con los agentes actuales, de tal manera que la Isepamicina es un derivado de la Gentamicina B, el 1-N-S-alfa aminopropionil. Este aminoglucósido es un antibiótico de amplio espectro con actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas, incluyendo aquellas cepas resistentes a los aminoglucósidos (3,4).

Los estudios de laboratorio iniciales muestran que la isepamicina actúa inhibiendo la síntesis de proteínas (5) y tiene una potencia y un espectro de actividad tanto in vitro como in vivo semejantes a la Amikacina, sin embargo a diferencia de ésta, tiene actividad contra cepas aminoglucósido-resistentes produciendo una 6'-N-acetiltransferasa, AAC (6')-I, la cual es una causa frecuente de resistencia a la Amikacina (6).

La actividad in vitro de la Isepamicina ha sido determinada por diversos investigadores contra bacterias que eran susceptibles a Gentamicina y Amikacina, encontrando que este nuevo aminoglucósido fué aproximadamente dos veces más potente que la Amikacina contra *Citrobacter*, *Enterobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella* y *Shigella* (7).

Basado en datos clínicos y en los estudios in vitro disponibles, nos planteamos como objetivo comparar la eficacia y seguridad de Isepamicina contra amikacina en el tratamiento de la infección de vías urinarias en niños de un año a quince años de edad, en un período de tratamiento de 10 días.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, aleatorio y comparativo, en el que se estudiaron un total de 30 pacientes que acudieron al servicio de Pediatría del Hospital General " Dr. Manuel Gea González " y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes de uno a quince años de edad, ambos sexos, diagnóstico clínico y bacteriológico de infección de vías urinarias y consentimiento firmado del padre o tutor.

Se excluyeron todos aquellos pacientes que tuvieron antecedentes de hipersensibilidad previa a cualquiera de los medicamentos empleados en el estudio, empleo de medicamentos antimicrobianos en los últimos 30 días previos al ingreso, pacientes inmunocomprometidos, septicemia, insuficiencia renal, hepatopatía o historia de daño auditivo previo.

Se eliminaron los pacientes con expedientes y/o estudios de laboratorio incompletos.

Al finalizar el tratamiento se evaluó la respuesta clínica en base a lo siguiente:

- a). **CURACION:** Desaparición de los signos y síntomas de infección (retorno a las condiciones basales previas a la infección).
- b). **MEJORIA:** Disminución clínica significativa de los signos y síntomas, aunque sin retorno a las condiciones basales previas a la infección.
- c). **FALLA:** Presencia o empeoramiento de los signos y síntomas de infección.

De la misma manera se evaluó la respuesta bacteriológica al tratamiento de cada germen en base a lo siguiente:

- a). **ELIMINACION:** Ausencia del germen causal en los urocultivos de las 72 hrs y al final del tratamiento.
- b). **PERSISTENCIA:** Presencia del germen causal en los urocultivos de las 72 hrs y al final del tratamiento.
- c). **SOBREINFECCION:** Identificación de un organismo diferente al germen causal original en el urocultivo obtenido durante el tratamiento y al finalizar el mismo.
- d). **RECAIDA:** Ausencia del germen causal en el urocultivo de las 72 hrs posterior al inicio del tratamiento pero presencia del mismo organismo causal en los urocultivos subsecuentes acompañada de los signos y síntomas del padecimiento hasta 9 días posteriores a la terapia.

## PROCEDIMIENTO DE CAPTACION DE LA INFORMACION

Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión-exclusión-eliminación, se les ingresó aleatoriamente de acuerdo a una tabla, formándose dos grupos, en el número 1 se incluyeron los pacientes que recibieron isepamicina, a razón de 15 mgs/kg/día en una sola dosis por vía intramuscular y por 10 días, con una dosis máxima de 1.5 gms/día y en el grupo 2 los que recibieron amikacina a razón de 15 mgs/kg/día en dos dosis por vía intramuscular y por 10 días, con una dosis máxima de 1.5 gms/día.

Una vez ingresados al estudio se les realizó historia clínica completa y se les tomaron biometría hemática completa, creatinina, nitrógeno ureico, bilirrubina total, transaminasas, fosfatasa alcalina, examen general de orina y urocultivo, repitiéndose éste último a las 72 horas y todos nuevamente al finalizar el tratamiento.

Se consideró infección de vías urinarias al cumplimiento de los criterios de Kass (8).

- a). Cultivo de un solo germen.
- b). Más de 100,000 unidades formadoras de colonias (UFC/ml).
- c). Dos urocultivos con el mismo germen en niños sintomáticos.
- d). Tres urocultivos con el mismo germen en niños asintomáticos.

Durante el tratamiento la evaluación clínica del paciente se realizó en tres ocasiones, al inicio a las 72 horas y al final del tratamiento.

Para la toma del urocultivo se empleó la técnica de chorro medio, cuya certeza diagnóstica es de 60 a 80% con un cultivo positivo y aumenta al 95% si son dos resultados positivos, utilizando la bolsa colectora solamente en lactantes.

Para evitar contaminación de la orina se realizó asepsia local previa y la siembra de la muestra siempre fue antes de 20 minutos y cuando esto no fue posible se refrigeró entre 4 a 8 °C, por un máximo de 48 horas.

Para el análisis estadístico de los resultados, se utilizaron las pruebas de chi cuadrada y exacta de Fisher para la comparación de variables no paramétricas y la prueba de t de Student para las paramétricas.

## RESULTADOS:

Se estudiaron 30 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión-exclusión, 15 correspondieron al grupo 1 (isepamicina) y 15 al grupo 2 (amikacina).

Las características generales de los pacientes se presentan en la tabla 1, donde podemos observar que no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupo en cuanto a edad, sexo y antecedente de infección urinaria previa, destacando el franco predominio del sexo femenino y la edad preescolar como la más afectada.

En la tabla 2 se muestran las manifestaciones clínicas de los pacientes, resaltando la disuria, la fiebre y el dolor abdominal como los más frecuentes; no hubo diferencias al comparar signos y síntomas entre ambos grupos y solo un paciente presentó enuresis en el grupo 1.

De los estudios de laboratorio que se tomaron cabe mencionar la presencia de leucocitosis en 7 pacientes (46.6 %) del grupo 1 y en 6 (40.0 %) del grupo 2. El resto de pruebas sanguíneas reportaron normalidad de glucosa, urea, creatinina, electrolitos y pruebas de funcionamiento hepático, al inicio y final del tratamiento. No así en lo referente al examen general de orina que se muestra en la tabla 3, donde podemos observar que se encontró alteración en 13 pacientes del grupo 1 (86.6%) y en 12 (80%) del grupo 2 al momento del ingreso, siendo la leucocituria la más frecuente, seguida de la bacteriuria y hemoglobinuria.

En la tabla 4 se presenta el resultado de la toma de urocultivos, destacando el franco predominio de *Escherichia Coli* en los dos grupos al inicio del estudio (83.3%) e incluso en la toma de las 72 horas se encontraron 2 cultivos positivos (13.3%) para la misma bacteria, mismos que se negativizaron en la última toma post-tratamiento.

Se tomaron también 19 ultrasonidos renales, un gamagrama renal y dos urografías excretoras buscando alguna posibilidad de alteración anatómica o funcional, reportándose casi todos normales, ya que solamente cuatro ultrasonidos mostraron ectasias pielocaliciales, dos en cada uno de los grupos.

La evolución de todos los pacientes fue satisfactoria y se encontraban asintomáticos al terminar el tratamiento y por ello se consideraron curados.

Tabla 1

Características generales de los pacientes

	Grupo 1 N = 15	Grupo 2 N = 15	P *
Edad (años)	Rango 1-14 años X = 5.27 + - 3.83	Rango 1-13 años X = 4.93 + - 3.79	NS
Sexo:			
Masculino	4	1	
Femenino	11	14	
IVU previas:			
Si	3	4	
No	12	11	

\* t de Student

**Tabla 2**

**Manifestaciones clínicas**

<b>Signos-sintomas</b>	<b>Grupo 1 N = 15</b>	<b>Grupo 2 N = 15</b>	<b>P *</b>
Disuria	13	13	NS
Fiebre	11	8	NS
Dolor abdominal	10	10	NS
Poliaquiuria	7	10	NS
Tenesmo vesical	3	7	NS
Secreción vaginal	3	3	NS
Enuresis	1	0	NS

\* Prueba exacta de Fisher

**Tabla 3**

**Hallazgos en el examen general de orina**

	<b>Grupo 1 N = 15</b>	<b>Grupo 2 N = 15</b>	<b>P *</b>
Leucocituria	13	12	NS
Bacteriuria	11	8	NS
Hemoglobinuria	5	4	NS

\* prueba exacta de Fisher

**Tabla 4**  
**Urocultivos**

	<b>Grupo 1 N = 15</b>	<b>Grupo 2 N = 15</b>	<b>P *</b>
E. Coli	13	12	NS
Estreptococo	1	2	NS
Estafilococo	1	0	NS
Klebsiella	0	1	NS

\* Prueba exacta de Fisher



## DISCUSION:

Los aminoglucósidos tienen un amplio espectro y son excelentes antimicrobianos, sin embargo ha sido necesario buscar su rotación a nivel hospitalario, ya que su uso indiscriminado ha favorecido la resistencia bacteriana (3,9), es por ello que nos propusimos determinar la seguridad y eficacia de un nuevo aminoglucosido que ha demostrado mayor potencia in vitro contra gérmenes gram negativos y menor resistencia que la amikacina.

El predominio del sexo femenino en nuestros pacientes, coincide con lo reportado por Winberg y colaboradores (10), quienes reportaron una prevalencia de infección de vías urinarias de 7.8% en niñas, contra un 1.6% en los niños a una edad de 7 años, resultados muy probablemente relacionados con la uretra femenina de menor longitud y su localización introital, situaciones que en conjunto con los hábitos higiénicos no óptimos a estas edades facilitan la colonización bacteriana.

En cuanto al antecedente de infecciones urinarias previas que presentaron el 23.3% de nuestros pacientes, investigamos mediante estudios de gabinete la posibilidad de alguna malformación congénita asociada, sin embargo los resultados solo mostraron 4 pacientes con ectasias pielocaliciales.

Todos nuestros pacientes presentaron manifestaciones clínicas y al igual que los reportes de otros autores (1,9,11) predominaron la disuria, la poliaquiuria y la fiebre, destacando que la infección de vías urinarias ha sido descrita como la enfermedad más común en pacientes jóvenes con fiebre, con una prevalencia del 4.1 a 7.5% (12).

En nuestro estudio el hallazgo más común en el examen general de orina fue la leucocituria, que se encontró relacionado con el urocultivo positivo en el 83.3 % de los casos, por lo que consideramos que es una buena costumbre el análisis del sedimento urinario en todas las muestras que se procesan para cultivo de orina, ya que puede predecir un buen número de casos, aunque debe reconocerse que esta observación es subjetiva y que existen otros parámetros que pudieran ser más útiles, como serían una simple tinción de Gram o la determinación de nitritos que han probado sobradamente su utilidad (13).

En términos generales, *Escherichia coli* en sus diferentes serotipos es responsable cuando menos del 80% de los casos agudos no complicados; seguidos de *Klebsiella*, *aerobacter*, *proteus*, *pseudomonas*, *E. fecalis*, *Estafilococo*, entre otros (1,9,14), y nuestros resultados coinciden con lo reportado ya que el 83.3% de los urocultivos tuvieron crecimiento de *E. coli*.

La respuesta clínica que presentaron los pacientes de ambos grupos fue favorable, ya que la curación clínica se presentó en todos los pacientes de ambos grupos, de la misma forma que la bacteria causal fue eliminada en todos ellos, debiendo destacarse la aplicación de una sola dosis de isepamicina por día, la ausencia de alteraciones bioquímicas y el que ningún paciente presentara efectos colaterales.

Nuestros resultados sugieren que la isepamicina es tan segura y eficaz como la amikacina para el tratamiento de niños con infección de vías urinarias, aunque hace falta desde luego ampliar el número de pacientes que reciban tratamiento y el poder evaluar su eficacia en pacientes con malformaciones.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Rushton HG: Urinary tract infections in children. Epidemiology, evaluation and management. Clin Pediatr North Am 1997; 44:1133-1169.
- 2.- Dornbusch K, Miller GH, Hare RS, et al: Resistance to aminoglycoside antibiotics in Gram-negative bacilli and staphylococci isolated from blood. Reported from a European collaborative study. J Antimicrob Chemother 1990; 26:131-144.
- 3.- Shimizu K, Kumada T, Hsieh W, et al.: Comparison of aminoglycoside resistance patterns in Japan, Formosa and Korea, Chile and the United States. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28:282-288.
- 4.- Kami H, Shibahara T, Matsunima H, Nishino T. In vitro synergistic effect of aminoglycosides and beta-lactams. Chemotherapy 1989; 37:1327-1333.
- 5.- Barr WH et al.: Pharmacokinetics of isepamicin. J Chemother 1995; 7:53-61.
- 6.- The aminoglycoside resistance study groups. The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms-combined results of surveys in eight regions of the world. J Chemother 1995; 7:17-30.
- 7.- Guimaraes MA, Sage R, Noone P.: The comparative activity of eleven aminocyclitol antibiotics against 773 aerobic Gram-negative rods and staphylococci isolated from infected hospitalized patients. J Antimicrob Chemother 1985; 16:555-561.
- 8.- Kass EH: Bacteriuria and the diagnosis of urinary tract. Arch Intern Med 1957; 100:709-714.
- 9.- Hellerstein S: Urinary tract infections. Old and new concepts. Clin Ped North Am 1995, 42:1433-1457.
- 10.- Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, et, al: Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Paediatr Scand 252 (suppl):1,1974.
- 11.- Jodal U: The natural history of bacteriuria in childhood. Infect Dis Clin North Am 1987; 1:713.
- 12.- Hoberman A, Wald ER, Reynolds EA, et al: Pyuria and bacteriuria in urine specimens obtained by catheter from young children with fever. J Pediatr 1994; 124:513
- 13.- Macías AE, Muñoz JM, Gaona AD: Diagnóstico de IVU: el cultivo de orina y sus alternativas. Infectología 1991; 8:427-431.
- 14.- Stamm WE, Hooton TM: Management of urinary tract infections in adults. New Engl J Med 1993; 329:1328-1334.