

11227

29.27.

INFECCIONES DE LAS VIAS URINARIAS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
Experiencia con el antibiótico Beta-lactámico; AMPICILINA

"TESIS RECEPCIONAL"
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
"ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA"
PRESENTA
DR. LUIS JAVIER HERNANDEZ RODRIGUEZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION
NACIONAL DE PETROLEOS MEXICANOS

"UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO"
FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE POSGRADO

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.

"INFECCIONES DE VIAS URINARIAS"

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.- Las infecciones de vias urinarias causan cinco millones de consultas de mujeres por año (8,33). Entre el 10 - 20% de las mujeres experimentan al menos una infección del tracto urinario en su vida (10,13).

TIPOS DE INFECCIONES

La bacteriuria asintomática, y los conocimientos de la evolución natural de este tipo de bacteriuria se complican por la tendencia de estas infecciones a la curación espontanea, algunos investigadores-- señalan que la bacteriuria, aun en su estado asintomático puede ser una variable independiente asociada con mortalidad aumentada. Sin embargo el deterioro renal progresivo es raro. Por otra parte estudios entre mujeres de 20-50 años de edad han mostrado frecuencias de bacteriuria constante entre el 3-7%, aumentando ésta al 10-25% al llegar a los 60 años. La pielonefritis aguda es una complicación del embarazo y bacteriuria asintomática(11).

El síndrome uretral agudo y la cistitis son mas frecuentes en las mujeres jóvenes. Su inicio a veces se relaciona con la actividad sexual (10,14). Disuria, polaquiuria, tenesmo o incontinencia vesical-- serán los síntomas principales. Generalmente no cursan con fiebre -- (10). Stamm y colaboradores consideran a estas mujeres en cuatro grupos: a) Las que tienen bacteriuria con recuento bajo, b) Las que tienen cultivos con Chlamydia trachomatis, y se relacionan con cambios de compañero sexual, c) Las que tienen cultivos estériles pero responden a tratamiento antimicrobiano, d) Las que no presentan piuria ni patógeno identificado, siendo este grupo el menor (11,33).

Infección de Vías Urinarias Altas o Pielonefritis, se caracteriza -- por fiebre, escalofríos, sensibilidad aumentada a la presión en los

- flancos, náusea, vómitos, leucocitosis, orina diluida y la presencia de cilindros leucocitarios en el sedimento (10). La bacteremia ocurre mas frecuentemente en la senectud, que en mujeres jóvenes con pielonefritis no obstructiva (15).

Recidiva, se define como la aparición de un nuevo episodio causado por el mismo patógeno de la vez anterior, de dos a cuatro semanas -- despues de finalizar el tratamiento (10).

Reinfección, se define como la reaparición despues del tratamiento de un nuevo proceso infeccioso, pero causado por un microorganismo -- diferente del implicado en el episodio anterior (10).

DIAGNOSTICO

A partir de los estudios de Kass y Saford, que determinaron la relación entre la bacteriuria y la infección de vías urinarias, se estableció el criterio de 100,000 o mas bacterias por mililitro de orina como indicativo de infección (10,11,12,13). Mas del 90% de las pa--- cientes con infección de vías urinarias cumplen con este criterio -- (11,12,13). Los cultivos deben obtenerse, puesto que éste, es el único procedimiento que confirma la presencia de bacterias y permite -- su identificación y la posterior determinación de sensibilidad antimicrobiana (10). Recuentos bacterianos menores de 100,000 represen-- tan la contaminación de la orina a partir de la uretra anterior, mea to urinario y organos genitales externos (10). La piuria (10 o mas células), se observa en el 95% de los pacientes con infección, sin -- embargo, por sí sola no significa infección, ya que se presenta en -- muchos pacientes con enfermedades inflamatorias no infecciosas, de -- las vías urinarias, y está ausente hasta en el 30% de los casos de -- bacteriuria asintomática (10,11,12).

Todos los pacientes masculinos o las pacientes con posible participación renal, deben someterse a pielografía intravenosa a fin de iden-

-ticas: casi todos los procedimientos existentes, a pesar de las afirmaciones contrarias de sus partidarios, son útiles como material-epidemiológico, pero a menudo poco confiables para fines individuales (16). El método de la diferenciación sintomática es poco seguro, sobre todo en los niños; en una revisión de 147 casos se encontró -- que del 11 al 47% de los pacientes con pielonefritis comprobada no -- tenían sintomatología característica (16). La biopsia con cultivo -- tiene el defecto que de no encontrar la infección, no descarta su in existencia (16). La Prueba de Stamey (cateterismo ureteral con cul- tivo selectivo) es 100% específica, a menos que el paciente tenga in fección vesical con importante reflujo; además no detecta las infec- ciones renales con siembra intermitente de gérmenes (16). El lavado- de arrastre de vejiga (Prueba de Fairley), tiene 90% de sensibilidad en adultos (16). La prueba de bacterias cubiertas con anticuerpos -- (BCA) se basa en la premisa de que los gérmenes que invadieron los - tejidos estimularán la producción de anticuerpos específicos y éstos se adherirán a los gérmenes. Aún con estandarización de los métodos- la prueba solo es segura para estudios epidemiológicos, ya que el 15 por ciento de los pacientes con pielonefritis tendrán prueba negati- va, siendo las causas aparentes de falsa negativa: la realización de la prueba BCA antes de que se produjeran los anticuerpos, así como - la incapacidad del anticuerpo para adherirse a las bacterias. Además existen falsos positivos en pacientes con prostatitis, proteinuria o infecciones previas (10,16,17,18). La prueba con dosis única con un- fármaco antimicrobiano ha sido usada en forma empírica con buenos re sultados, aunque desconocemos cuan eficaz puede ser para la preven- ción de daño renal a largo plazo (16). Los estudios radiográficos -- muestran datos directos como: concentración débil de material de con traste, dilatación y distorsión de los cálices; y datos indirectos -

-crobiano (11). Una gran variedad de anomalías estructurales predisponen a la infección, principalmente las lesiones obstructivas internas o externas (10). El reflujo vesico-ureteral es un trastorno predisponente importante, sobre todo en los niños (10). El uso de sondas urinarias con sistema abierto de drenaje dará infección de todos los pacientes prácticamente, al cabo de cuatro días (10).

ETIOLOGIA

La *Escherichia coli* es el agente causal del 80% de las infecciones adquiridas (11,12,13). En la paciente que sufre su primera infección o que solo tuvo unos pocos episodios anteriores, el agente etiológico pertenece casi invariablemente a una cepa de *E. coli*. Un número bastante reducido de serotipos de *E. coli* (01,02,04,06,07,075) causan una gran parte de las infecciones sintomáticas (10,13). La *E. coli* es la causa más común de pielonefritis enfisematosa, 71% en una serie de 54 casos (31). La *E. coli*, junto con *Proteus* son la causa de más del 50% de los abscesos perinefríticos (32). *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus* son otros patógenos poco frecuentes. *Staphylococcus saprophyticus* es el segundo agente patógeno más frecuente en mujeres jóvenes y causa aproximadamente el 10% de las cistouretritis agudas (11).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El 20% de las mujeres con cistouretritis aguda y hasta el 40% de los pacientes con bacteriuria asintomática poseen gérmenes que provienen de uno o ambos riñones (11). El objetivo principal de diferenciar la pielonefritis de la cistitis es prevenir la lesión renal. Por tanto una técnica satisfactoria de diferenciación debe ser 100% sensible y 100% específica, además debería ser rápida, simple y no invasora. En la actualidad no se dispone de ningún método con estas caracteris

-tificar cualquier alteración estructural (10,11).

En la bacteriuria asintomática se necesitan varios cultivos con recuentos celulares altos para estar seguros de que, la que presenta el paciente es importante.(10)

PATOGENIA

Se ha comprobado que, las infecciones de vías urinarias son provocadas por el ascenso de bacterias a través de la uretra hasta la vejiga, donde se multiplican, luego pasan por los ureteres llegando a -- pelvis y cálices renales, invadiendo en primer lugar la médula, que es mas susceptible a la infección que la corteza(10,13). Los abscesos perinefríticos suelen formarse cuando la infección se propaga a través de la cápsula adiposa renal (10). La flora normal de la uretra distal está integrada por: Difterpides, Estafilococos y una gran variedad de anaerobios. Escherichia coli y otros bacilos Gram negativos, solo estan presentes de manera transitoria (11). Las cepas de E. coli que poseen grandes cantidades de determinados antígenos K -- (especialmente K1) son mas propensas a invadir el riñón que las que lo producen en menor cantidad. Los pili, apéndices filiformes ubicados sobre las superficies de las bacterias, desempeñan un papel importante: en su adherencia al epitelio de las vías urinarias, por unión a los glucoesfingolípidos sobre la superficie de la célula (10, 11,13). Cuando no hay flujo retrógrado se observa coorelación positiva entre el antígeno Pi y la presencia de cepas de E. coli que se adhieren de manera específica a los receptores de las células epiteliales (11,13).

En la mujer, el determinante principal para la penetración de bacterias hasta la vejiga es el coito (11,14). Despues de adquirida la infección, la paciente puede permanecer asintomática, o sintomática, y la infección persistir o ser transitoria aun sin tratamiento antimicro-

como el reflujo vesico-ureteral (16). Con el tecnecio es posible observar alteraciones de tipo crónicas desde su inicio, también es posible observar disfunción parenquimatosa durante la infección aguda.

TRATAMIENTO

Este es un problema complejo y las estrategias terapéuticas varían según el tipo de infección y el grado de afección del paciente (8). Hay cuando menos cuatro esquemas de tratamiento para las infecciones del tracto urinario: dosis única, tratamiento convencional de 7-14 días, tratamiento prolongado de 4-6 semanas y tratamiento profiláctico de bajas dosis (22). A menos que haya sido adquirida en el hospital o que el enfermo haya tenido infecciones recurrentes y varios -- tratamientos es muy probable que el patógeno pertenezca a cepas de --E. coli sensibles a la mayor parte de los agentes antimicrobianos -- (3,10,33).

La mejor manera de evaluar un tratamiento es hacer un exámen microscópico de orina y un cultivo 48-72 hrs después de su inicio; transcurrido este período la orina no debe contener pocas o ninguna bacterias. Muchas veces las reacciones clínicas y bacteriológicas son satisfactorias aún cuando los patógenos no parezcan muy susceptibles, -- in vitro, al fármaco administrado. Esto ocurre porque la concentración urinaria de los antibióticos es mayor que la plasmática en la cual los laboratorios se basan para establecer la sensibilidad a los gérmenes (3,10).

Son necesarios tres urocultivos de control a las 2 y 6 semanas y a los seis meses después de terminado un tratamiento para detectar recidivas o reinfecciones (10).

Se acostumbra tratar a los pacientes con signos de infección de vías urinarias inferiores con algún medicamento no tóxico y barato, durante una semana (2,3,10,22,33).

En un debate sobre el tema (1983), los participantes elaboraron una lista de medicamentos esenciales o generalmente útiles y de los que eran útiles solo ocasionalmente; mencionándose entre el primer grupo para las infecciones de vías urinarias a la Ampicilina y sus relacionados Amoxicilina y Bacampicilina (2,3,8).

Los tratamientos antimicrobianos cortos pueden emplearse para disminuir la morbilidad en mujeres con este tipo de infecciones. Además - el tratamiento de dosis única combinado con la vigilancia bacteriológica de los cultivos de orina puede proporcionar información diagnóstica importante: la reaparición de bacteriuria a los pocos días de iniciado este tratamiento puede indicar la presencia de un foco infeccioso en uno o ambos riñones y exigirá la prolongación del mismo (8,11,22). Las ventajas de la dosis única son significativas: poco o ningún efecto sobre la ecología bacteriana del colon, las mujeres -- con recaídas podrán administrarse el medicamento al reaparecer los -- síntomas, la remisión hace inecesarios los estudios radiográficos -- posteriores (11). Sin embargo este plan terapéutico tiene un bajo índice de curación en el varón que es aproximadamente 20% (11).

La bacteriuria del embarazo puede tratarse con dosis única, la Ampicilina y la Nitrofurantoina han sido muy utilizadas sin observarse -- signos de teratogenia (11,33).

Varios estudios han mostrado que el empleo por vía bucal de una dosis única de Amoxicilina, Sulfisoxazol o Trimetoprim-Sulfametoxazol son regimenes útiles en el tratamiento de la cistitis, según lo confirma una prueba negativa BCA. (10,11,22,33). En 1978 se compara la dosis única y la terapia convencional de Amoxicilina con ayuda de la prueba BCA, encontrando igual efectividad con prueba BCA negativa; en cambio la Amoxicilina fue inefectiva en ambos regimenes en el 50% de los pacientes con prueba BCA positiva (26). En 1980 un estudio mul--

-ticéntrico compara 134 pacientes con prueba HCA negativa, que recibieron dosis única de Amoxicilina 3 gr, Ampicilina 3 gr y Sulfametoxasol-Trimetoprim 4 tabletas regulares, encontrando resultados comparables para los tres fármacos (27). En 1985 los autores analizan modelos de decisión en el manejo de la disuria aguda encontrando la dosis única preferible a la dosis múltiple; y al trimetoprim-sulfametoxasol preferible a la Amoxicilina, tomando en cuenta el costo y la disminución rápida de la sintomatología (23).

El diagnóstico de Pielonefritis aguda siempre requiere de atención médica urgente en el hospital, por lo menos unos cuantos días hasta obtener una mejoría clínica evidente (10,11). Un aminoglucósido junto con Ampicilina es un tratamiento inicial conveniente mientras se conocen las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, con fines de continuar con un plan terapéutico más racional, esto siempre que el frotis no muestre gram positivos (2,11). Las Piperacilinas o Cefalosporinas de tercera generación pueden ser una alternativa útil en el tratamiento inicial de la Pielonefritis aguda (11). En 1985 un estudio prospectivo de Pielonefritis no complicada, no demostró que el extender la terapia de 10 a 21 días tuviera un menor índice de fallas en el tratamiento o en el número de recidivas (24). En 1987 --- Stamm y colaboradores comparan Ampicilina vs. Trimetoprim-Sulfametoxasol por tratamientos de 2-6 semanas en 98 pacientes externas con Pielonefritis no complicada, concluyendo que ambas drogas son eficaces, tanto en 2 como en 6 semanas. Recomendando el Trimetoprim-Sulfametoxasol por la menor incidencia de recidivas (25).

El 20% de los pacientes con infecciones de vías urinarias altas con vía urinaria normal tendrán recaída en el transcurso de las dos primeras semanas posteriores al tratamiento. En la mitad de los pacientes la infección reaparece en un año posterior al tratamiento. Los -

-patrones de recurrencia son: a) Persistencia de microorganismos en la orina durante el tratamiento: gérmen resistente al tratamiento, negligencia del paciente, inadecuada excreción urinaria e infección adicional con un gérmen nuevo. b) Recidivas provocadas por el mismo gérmen debido a que no se eliminaron totalmente del tejido renal o prostático. c) Reinfección provocada por la penetración de nuevos gérmenes desde el reservorio fecal-perineal (11).

Los pacientes que recaen después de dosis única deben recibir tratamiento convencional de dos semanas de duración, aunque Fang y colaboradores señalan un 50% de recaídas en pacientes con infección renal después de 10 días de tratamiento (11). La persistencia o la recidiva de la infección suelen indicar participación renal, presencia de defectos anatómicos o prostatitis crónica. En estos pacientes es necesario hacer estudios radiológicos y urológicos completos en busca de las anomalías que pueden ser corregidas quirúrgicamente (10,11). Si los episodios de reinfección no son muy seguidos se tratará cada uno como infección aislada, si son más frecuentes se instaurará un tratamiento profiláctico a largo plazo (10).

La prevención o profilaxis de las reinfecciones es uno de los aspectos más importantes en el tratamiento de infección recurrente de vías urinarias en las mujeres. Las pacientes que sufren 2 o más reinfecciones al año deben recibir tratamiento profiláctico continuo y prolongado que suele ser bien tolerado y a costo aceptable (11). En 1981 se analizaron los costos de tratamiento de los episodios de cistitis aguda contra la profilaxis por un año; y se encontró que ésta tenía un costo menor (85.82 dollar), que el tratar varios episodios de cistitis al año (392.30 dollar)(30). En 1974 un estudio comparó la profilaxis antimicrobiana de infecciones de vías urinarias recu-

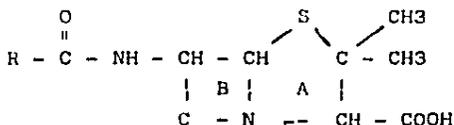
-rrentes en 27 mujeres adultas y 13 jovencitas encontrando que el -- Trimetoprim-Sulfametoxasol era superior a Sulfametoxasol, Acido As-- corbico y Mandelato de Metenamina (28). En 1980, Stamm y colaborado-- res comparan la efectividad de la profilaxis de Trimetoprim, Nitrofu-- rantoína y Trimetoprim-Sulfametoxasol, encontrando igual efectividad en los tres productos. No se observó aparición de resistencia duran-- te la misma, y la utilidad de la profilaxis se limitó a la duración-- del tratamiento (29). Otros estudios mostraron que la profilaxis con Nitrofurantoína, 50 mg/noche, Trimetoprim 40 mg-Sulfametoxasol 200 mg cada dos días o 100 mg de Trimetoprim por las noches, eran suficien-- tes para prevenir 90% de las recidivas; en todos los estudios hubo -- menos de 0.2 infecciones por paciente/año, o sea una reducción míni-- ma de 10 veces en comparación con testigos (11).

Los pacientes con retención urinaria o trastornos de la micción, aso-- ciados con infecciones pueden tratarse mediante el autocateterismo -- no estéril intermitente, la derivación urinaria siempre debe ser un-- último recurso. (11)

En 1928, en el laboratorio del St. Mary's Hospital de Londres, Ale-- xander Fleming descubrió una sustancia antibacteriana a la que llamó , penicilina. Una década mas tarde la peni... .na se desarrolló como a-- gente terapéutico gracias a un grupo de investigadores de la Univer-- sidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham. En Mayo de 1940 se utilizó en infecciones experimentales en ratones por estreptococo, por via parenteral. En 1941, habia ya suficiencia de penicilina-- para realizar ensayos terapéuticos en varios pacientes gravemente -- enfermos con infecciones estafilocócicas y estreptocócicas refrac-- tarias a todos los demás tratamientos. Durante 1942, 122 millones de-- unidades de penicilina se pusieron a disposición de los interesados-- y los primeros ensayos clínicos se llevaron a cabo en la Universidad

-de Yale y en la Clínica Mayo. En la primavera de 1943, 200 pacien--
tes habían sido tratados con la droga con tanto éxito que el ciruja--
no general del ejército norteamericano autorizó ensayos del antibió--
tico en un hospital militar. Poco después la penicilina se adoptó en
todos los servicios de las fuerzas armadas del país. El procedimien--
to de fermentación profunda para la biosíntesis de la penicilina sig--
nificó un progreso fundamental en la producción en gran escala del -
antibiótico y para 1950, la producción fue de 200 billones de unida--
des (casi 150 toneladas)(1).

La estructura básica consiste en un anillo de tiazolidina (A), unido
a un anillo beta-lactámico (B), al que esta unida una cadena lateral
(R)(1,5).



Su mecanismo de acción consiste en inhibir la 3a. y última etapa de
la formación de pared celular, la cual es extracelular y es mediada
por una transpeptidasa; es en esta transpeptidasa donde actúan los -
beta-lactámicos uniendose a estas proteínas e impidiendo la transpep--
tidación con la consecuente inhibición de la síntesis de la pared ce--
lular. A dosis bajas producen detención del crecimiento bacteriano, -
pero no lisis, y en dosis útiles producen lisis de la bacteria, pro-
bablemente mediada por autolisinas bacterianas, ya que los antibioti-
cos beta-lactámicos parecen disminuir la disponibilidad de un inhibi-
dor de estas autolisinas (1,3,5).

Las reacciones de hipersensibilidad, son los efectos adversos mas co-
munes observados a raíz de la administración de penicilinas y cefa--

-losporinas. Aparecen en el 0.6 a 10% de los enfermos. Se han observado reacciones anafilácticas mortales (9). Se han descrito leucopenia en los pacientes que reciben penicilinas semisintéticas; ya sea por vía bucal o parenteral (9). La penicilina G, las semisintéticas y algunas cefalosporinas a veces provocan disfunción renal, principalmente alteraciones tubulares. Se han relacionado con desequilibrios electrolíticos, sobre todo con hipokalemia, esto último directamente vinculado con la cantidad de sodio que tiene el medicamento. Se ha descrito hipokalemia seria con la administración de Amoxicilina en dosis de 4-6 gr/día (6,9). Se describen tres mecanismos de daño renal en las penicilinas: el primero incluye un espectro de angelit y lesión glomerular, la dosis de penicilina generalmente ha sido baja y ocasionalmente la toxicidad ha seguido a una inyección única un segundo patrón de daño renal es la insuficiencia renal con completa anuria poco tiempo después de una dosis única de penicilina; un tercer patrón es atribuido a nefritis intersticial aguda, esto más a menudo con penicilinas semisintéticas(6).

Algunos gérmenes son completamente resistentes a los beta-lactámicos. Un germen puede ser intrínsecamente resistente por defectos estructurales enzimáticos relacionados con el mecanismo de acción, además un germen puede adquirir este tipo de resistencia por mutación, aunque este tipo de mecanismo probablemente tenga poca importancia. Otro tipo de resistencia es dado por la incapacidad del antibiótico de llegar a su sitio de acción como en las bacterias Gram-negativas. El principal mecanismo de resistencia a las penicilinas es el que está dado por la producción de beta-lactamasas que las inactivan a través de hidrólisis enzimática del anillo beta-lactámico, este mecanismo está mediado por plásmidos y puede ser transferido a otros gérmenes por un fago. En las bacterias Gram-negativas, esta información está

-codificada en los cromosomas y además las beta-lactamasas están situadas en el espacio periplasmático, entre las membranas celulares interna y externa; lo que les da una situación estratégica para detener el mecanismo de acción de las penicilinas. Otros factores de resistencia son: el mayor número de gérmenes relativamente resistentes de un cultivo, la cantidad de beta-lactamasa producida y la fase de crecimiento del cultivo (1,4). Aunque la *E. coli* no es el mayor constituyente de la flora fecal, sí es el más común coliforme aeróbico y es un reservorio de plásmidos de resistencia que pueden ser transferidos a cepas patogénicas y no patogénicas. La introducción de estos genes de resistencia en nuevas especies es un mecanismo de "no retorno", en donde las nuevas cepas resistentes a los antibióticos son una adición al desarrollo del hombre (4,13). Con drogas como sulfonamidas, ampicilina y sus derivados, tetraciclinas y cefalexina; la flora fecal rápidamente desarrolla resistencia no solo a la droga original, sino también a otros agentes por medio de transferencia de plásmidos (4,13).

Por su espectro de actividad se definen cinco grupos de penicilinas:

- 1) Penicilina G y V, activas contra Gram positivos y sensibles a penicilinasas.
- 2) Las Penicilinas resistentes a las penicilinasas, activas contra Gram-positivos y de elección en el tratamiento del estafilococo dorado.
- 3) Las Aminopenicilinas o Penicilinas de amplio espectro entre las que se encuentran la Ampicilina y sus derivados.
- 4) Las activas contra pseudomona, enterobacteria y proteus.
- 5) El grupo de la piperazilina, activas contra *Klebsiella* y gram-negativos (1,3)

La Ampicilina es el agente prototipo del grupo de las aminopenicilinas, se absorbe bien por vía oral. Una dosis de 0.5 g. produce concentraciones plasmáticas de 3 microgramos/ml a las 2 hrs. Los alimen

-tos interfieren con la absorción (1). Algunos autores refieren que se absorbe mal por vía oral, en porcentaje menor del 50% (3,5,8). -- Una inyección IM de 0.5 g. a 1 g. de Ampicilina da una concentración plasmática de 7 y 10 microgramos/ml. respectivamente. Sin embargo el 50% de una dosis oral se depura por riñón en 6 hrs y en el mismo lapso es depurado el 80% de una dosis IM o IV (1). Es eliminada por riñón en forma activa, principalmente por medio de la filtración glomerular y de la secreción tubular (3,5,8). Aparece en la bilis y la -- circulación enterohepática dependiendo su concentración en ésta de -- la integridad de la vesícula biliar y sus conductos (1,3). La dosis -- varía de 50-400 mg/kg/día. Puede producir neutropenia en el hombre. -- Provoca erupción cutánea en el 9% de los pacientes. Puede provocar -- diarrea por vía bucal (8,9).

Es ineficaz contra cepas de *S. aureus* productor de beta-lactamasa -- (1,8). Su espectro de actividad incluye gram positivos como meningococo, neumococo y gonococo, *H. influenza* y *St. viridans*. Se han recuperado cepas muy resistentes de *H. influenza*. También tiene acción -- contra gram-negativos como *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonela* y -- *Shigella*, con reportes crecientes de resistencia en las diversas cepas que para *E. coli* van del 30-50% (1,2,3,5, 8).

En las infecciones del tracto urinario, la Ampicilina o una sulfonamida son las drogas de elección (3).

JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Las infecciones de vías urinarias, altas o bajas son, en el servicio una de las causas mas frecuentes de internamiento; ya sea por sí mismas o como causantes de descontrol metabólico en pacientes diabéticos; pudiendose agregar que son la primera causa de stress agregado al paciente diabético que ingresa a nuestro servicio.

Sobra señalar que el buen manejo de las mismas se verá reflejado en el buen control metabólico de los pacientes; así como en la disminución de los dias/estancia en el servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petr6leos Mexicanos. Es de hacer notar que la falta de respuesta a un antibiótico seleccionado al inicio del tratamiento dará como consecuencia la prolongación de la estancia hospitalaria; con el consecuente aumento en los costos de hospitalización y la prolongación de las molestias del paciente.

En el Hospital Central Norte de Concentración, y en el piso de Medicina Interna, desde el punto de vista bacteriológico; la E. coli es causante del 80% de las Infecciones de Vías Urinarias, en general, -- como lo demuestran los reportes del departamento de bacteriología -- del laboratorio del mes de septiembre/87, donde tuvieron 149 casos -- documentados de infección de vías urinarias, de los cuales 23 pacientes correspondieron al 4º piso, siendo la E.coli la responsable en 19 pacientes, estando en asociacion con otro germen en 5 pacientes. En el servicio de Medicina Interna manejamos por rutina en las Infecciones de Vías Urinarias adquiridas fuera del hospital, como antimicrobiano de primera elección a la Ampicilina a dosis terapéuticas. Ante los reportes crecientes de resistencia de la E-coli a los diversos antimicrobianos que se siguen considerando útiles en el trata---

-miento de las infecciones urinarias; entre ellos la Ampicilina. ---
Por lo anterior y al revisar la experiencia del servicio de Medicina Interna en el tratamiento de las Infecciones de Vías Urinarias, principalmente en lo que concierne a las adquiridas en el medio extrahospitalario, creemos necesario proponer otros esquemas de manejo más racionalizado de acuerdo a los patrones de resistencia del Hospital Central Norte de Concentración de Petróleos Mexicanos.

Otro tema a comentar son las Infecciones Urinarias adquiridas en el medio hospitalario que por selección de gérmenes tienen distinta participación de los diferentes microorganismos y un gran porcentaje de resistencias al uso de antibióticos generalmente útiles en las infecciones urinarias; y que son motivo de utilización de antimicrobianos de nueva aparición o de espectro amplio, para los cuales hay pocos o ninguno reportes de resistencia.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la efectividad de la Ampicilina en el tratamiento de las Infecciones de Vías Urinarias adquiridas en la comunidad en el paciente en general.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Establecer cual es el germen más frecuente en las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad. Establecer cual es el antimicrobiano de segunda elección en el servicio, después de la falla en la respuesta terapéutica del primer esquema antimicrobiano.

HIPOTESIS VERDADERA

La Ampicilina es efectiva en 80-90% de los pacientes en el tratamiento de las Infecciones de las Vías Urinarias altas y bajas adquiridas en la comunidad.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La Ampicilina es ineficaz en un gran porcentaje en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad.

HIPOTESIS VERDADERA

La Gentamicina es el antibiótico de segunda elección en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias, adquiridas en la comunidad, después de la falla al tratamiento en el primer esquema antimicrobiano.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La Gentamicina no es el antibiótico de segunda elección en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias, adquiridas en la comunidad, después de la falla al tratamiento en el primer esquema antimicrobiano.

HIPOTESIS VERDADERA

La Cefotaxima es el antibiótico de segunda elección en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad, después de la falla en el primer esquema antimicrobiano.

HIPOTESIS DE NULIDAD

La Cefotaxima no es el antibiótico de segunda elección en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad, después de la falla en el primer esquema antimicrobiano.

POBLACION UNIVERSO

Todos los pacientes admitidos en el Servicio de Medicina Interna, -- del período del 1º de Marzo de 1987, al 30 de Noviembre del mismo -- año, con el diagnóstico de Infección de Vías Urinarias.

CRITERIOS DE INCLUSION

Los pacientes admitidos en el Servicio, con el mismo diagnóstico y -- dentro del mismo período; en los cuales se documentó bacteriuria mayor de 100,000 colonias por ml. de orina y que se manejaron en forma

Intrahospitalaria con los antimicrobianos habituales.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Los pacientes admitidos en el servicio con mismo diagnóstico, y en el mismo período, en los cuales no se documentó bacteriuria mayor de 100,000 colonias por ml. de orina. Los pacientes que a su ingreso -- presentaban sonda vesical, temporal o definitiva.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

Los pacientes admitidos en el servicio, con el mismo diagnóstico y en el mismo período, en los cuales se documentó bacteriuria mayor de 100,000 colonias por ml. de orina; pero que a su paso por el hospital se les colocó sonda vesical en condiciones no completamente higiénicas.

PROGRAMA DE TRABAJO

Se analizarán en forma retrospectiva, los expedientes clínicos de -- los pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna en el período del 1º. de Marzo de 1987 al 30 de Noviembre del mismo año -- con el diagnóstico de Infección de Vías Urinarias; y se obtendrán -- del mismo los siguientes datos: nombre, edad, sexo, antecedentes de importancia, fecha de ingreso, fecha de egreso, días de hospitalización, tratamiento antimicrobiano establecido, respuesta al manejo, -- días de tratamiento, empleo de otro antimicrobiano, días de prolongación en la estancia hospitalaria por falla en el primer tratamiento antimicrobiano, cultivos de ingreso y de control durante y posterior al tratamiento. Con los datos anteriores se establecerá si la infección fue intra o extrahospitalaria y se pretende obtener información estadística, con fines de demostrar o negar las hipótesis mencionadas.

RESULTADOS

I.- Del reporte del departamento de bacteriología del laboratorio del H.C.N.C.N., obtuvimos un total de 180 pacientes con bacteriuria mayor de 100,000 células por ml. de orina; que se dividieron de la siguiente manera: (tabla # 1)

- E.coli	122 pac.	68%
- Otras Enterobac.	42 pac.	23%
- cocos Gram +	9 pac.	5%
- levaduras	7 pac.	4%
	<hr/>	<hr/>
Total	180 pac	100%

II.- Se obtuvieron del archivo clínico un total de 53 expedientes, los cuales fueron revisados obteniéndose la siguiente información: (tabla # 2)

- 19 pacientes con infección de vías urinarias por E. coli adquirida en el medio extrahospitalario, que fueron manejados con Ampicilina 1 gr. IV c/6 hrs. inicialmente y que cambiaron a la vía oral posteriormente para terminar el tratamiento; los cuales tuvieron buena respuesta clínica al manejo.

- 10 pacientes con infección de vías urinarias por E. coli, 8 de tipo extrahospitalario y 2 de tipo intrahospitalario; que fueron manejados con Ampicilina 1 gr. IV c/6 hrs. inicialmente y que tuvieron una mala respuesta al tratamiento, a saber:

- 3 pacientes, que de 2a. intención fueron manejados con Bactrim, Amikacina y Cefotaxima respectivamente, con buena respuesta.

- 1 paciente que falleció al 2o. día de internamiento por muerte súbita, probable infarto al Miocardio.

- 2 pacientes en los que la E. coli se asoció a otro gér

- men, Klebsiella en el urocultivo inicial y que de ----
segunda intención fueron manejados con Cefotaxima y --
Gentamicina respectivamente, con buena respuesta.
- 2 pacientes con: a) Infección crónica por presencia de cálculo coraliforme en el riñón afectado y b) sonda de foley a permanencia.
 - 1 paciente con infección intrahospitalaria por sonda de foley colocada a su ingreso; que de segunda intención se manejó con Cefotaxima con buena respuesta.
 - 1 paciente con infección intrahospitalaria secundaria a manejo con sonda vesical en paciente cirrótico que falleció después de varios tratamientos antimicrobianos por Síndrome Hepato-Renal.
 - 5 pacientes con infección de vías urinarias extrahospitalaria asintomática (bacteriuria asintomática) que no recibieron manejo alguno y fueron egresados una vez resuelto su problema por el cual fueron ingresados.
 - 8 pacientes con infección de vías urinarias extrahospitalaria por E. coli, que de inicio fueron manejados con otro antimicrobiano: Cefotaxima 2, Gentamicina 3, Amikacina 1, Tobramicina 1, Furadantina 1., con buena respuesta.
 - 4 pacientes con infección de vías urinarias por otras Enterobacterias, que fueron manejados con Ampicilina con buena respuesta clínica.
 - 5 pacientes con infección de vías urinarias por cocos gram positivos que fueron manejados: sin antibiótico 2, ampicilina 1 Bactrim 1, Dicloxacilina 1.
 - 2 pacientes con infección de vías urinarias extrahospitalaria por Proteus, que fueron manejados en forma satisfactoria con-

-Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Total: 53 pacientes.

III.- Solo tuvieron seguimiento bacteriológico 5 pacientes: del grupo E. coli/Ampicilina/buena respuesta, 3 casos que mostraron -
recidiva en 2 de ellos y no recidiva ni reinfección en el otro
paciente; del grupo E. coli/gentamicina, 1 paciente con recidi
va, y del grupo de E. coli/Amikacina 1 paciente con bacteriu-
ria crónica.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

TABLA # 1

INFECCIONES DE VIAS URINARIAS EN 180 PACIENTES		
E T I O L O G I A		
GERMEN	No. PACIENTES	PORCENTAJE
E. COLI	122	68%
OTRAS ENTEROBACTERIAS	42	23%
COGOS GRAM POSITIVOS	9	5%
LEVADURAS	7	4%
TOTAL	180 PACIENTES	100%

TABLA # 2

INFECCIONES DE VIAS URINARIAS EN 53 PACIENTES		
E T I O L O G I A		
GERMEN	# PACIENTES	PORCENTAJE
E. COLI	42	79%
OTRAS ENTEROBACTERIAS	6	11%
COCOS GRAM POSITIVOS	5	10%
TOTAL	53 PAC.	100%

TABLA # 3

INFECCIONES DE VIAS URINARIAS POR ESCHERICHIA COLI			
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON AMPICILINA			
# PACIENTES	EVOLUCION	% TOTAL	% CORREGIDO
19	BUENA	65%	86%
10	MALA (*)	35%	14%
29 TOTAL		100%	100%

TABLA # 4

(*) CAUSAS DE MALA RESPUESTA AL TRATAMIENTO	
# PACIENTES	CAUSA
3	RESISTENCIA DEL GERME
2	ASOCIACION CON KLEBSIELLA
2	INFECCION CRONICA
2	INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS
1	FALLECIMIENTO AL 2º DIA/ESTANCIA
TOTAL 10 PACIENTES	

CONCLUSIONES

- 1.- En el presente estudio, el antibiótico beta-lactámico Ampicilina continúa siendo útil en las Infecciones de Vías Urinarias adquiridas en la comunidad, en las que el paciente no tiene factores de riesgo para ser portador de bacteriuria crónica o padecer infecciones recurrentes. Con una efectividad mostrada de 86%.
- 2.- En 7 de 10 pacientes, en los que el antibiótico Ampicilina no -- dió buenos resultados; las fallas fueron atribuidas a: Klebsie-- lla, lito o sonda de foley en la vía urinaria o a infecciones in trahospitalarias. Lo cual reduce el número de fallas en el trata miento atribuibles a resistencia del germen al antimicrobiano a-- solo 3 pacientes. Inefectividad de 14%.
- 3.- El germen causal de la mayor parte de las Infecciones de Vías -- Urinarias continúa siendo la Escherichia coli. 70% en este estu-- dio.
- 4.- El número de pacientes con Infección de Vías Urinarias en el pe-- ríodo estudiado es mayor a 180, ya que contamos con pacientes en las libretas de ingresos y egresos; así como en la "estadística-- en piso" (*), que no están debidamente demostrados con Uroculti-- vos positivos.

(*) Es elaborada de las hojas de egreso de los pacientes hospita-- lizados, y muestra en el mismo período 50 pacientes con infec-- ción de vías urinarias; con una participación en ellos de la E.- coli en 23 pacientes de los cuales 19 fueron manejados con Ampi-- cilina teniendo buena respuesta en 16, mostrando una efectividad de 84%. Las hojas de egreso se han elaborado en un número muy in ferior al real.

- 5.- El manejo de las Infecciones de Vías Urinarias en el servicio de Medicina Interna, no se encuentra debidamente protocolizado, ya que se incurren en las siguientes fallas:
 - se manejan con antimicrobianos diversos, infecciones no documentadas por urocultivo en ningún momento.
 - se manejan con antimicrobianos diversos, bacteriurias asintomáticas.
 - se prescribe Ampicilina en infecciones intrahospitalarias.
 - se prescribe ampicilina en pacientes con factores de riesgo para infecciones crónicas o recidivantes como la sonda de foley a permanencia o litiasis en las vías urinarias, así como estenosis.
 - no existe seguimiento bacteriológico de los pacientes.
- 6.- El manejo de las Infecciones de Vías Urinarias en el servicio de Medicina Interna tanto hospitalario, como a través de la consulta externa debe ser protocolizado.
- 7.- El número de expedientes clínicos es muy inferior al número posible de pacientes en el período, lo cual le da muy poco valor estadístico.
- 8.- No es evaluable la frecuencia de utilización de los otros antimicrobianos mencionados, ni tampoco su efectividad.
- 9.- En el presente estudio, la mortalidad atribuible a Infecciones de Vías Urinarias en el servicio es de 0.0%.
- 10.- Posteriores estudios con valor estadístico deben ser efectuados con fines de evaluación de un antimicrobiano como Ampicilina, antes de ser descartado; o bien antes de continuar utilizándolo como antimicrobiano de primera elección en todos los casos de infecciones de vías urinarias extrahospitalarias.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics-7th. Edition. Chapter 50. Penicillins, Cephalosporins and other-B-lactamic.
- 2.- Wilkowske C.J, Hermans P.R. General principles of antimicrobial-therapy. Mayo Clinic Proceedings 58:6-13; 1983.
- 3.- Wilkowske C.J. The Penicillins. Mayo Clinic Proceedings 1983;58: 21-32.
- 4.- Levy S.B. Microbial resistance to antibiotics. An evolving and -persistent problem. The Lancet 1982;July 10:83-7
- 5.- Wise R. Penicillins and Cephalosporins: antimicrobial and pharma-cological properties.The Lancet 1982;July 17:140-3.
- 6.- Appel G.B, Neu H.C. The Nephrotoxicity of antimicrobial agents.- The New England Journal of Medicine, 296:(12)663-70,1977.
- 7.- Grüneberg R.N. Antibiotic sensitivities of urinary pathogens, -- 1971-1982. Journal Antimicrob Chemoter. 1984;14:17-23.
- 8.- Rhem S.J, McHenry M.C. Antimicrobianos administrados por vía bu-cal. Clínicas Médicas de Norteamérica 1983;67(1):57-97.
- 9.- Alanis A, Weinstein A.J. Reacciones adversas asociadas con el em-pleo de penicilinas y cefalosporinas por vía bucal. Clínicas Mé-dicas de Norteamérica. 1983;67(1):113-129.
- 10.- Farrar W.E. Infecciones de las Vías Urinarias. Clínicas Médicas-de Norteamérica. 1983;67(1):187-200.
- 11.- Ronald A.R. Conceptos actuales en el tratamiento de las infeccio-nes de vías urinarias en adultos. Clínicas Médicas de Norteaméri-ca. 1984;68(2):336-349.
- 12.- Mond N.C. Presentation, diagnosis, and treatment of urinary tract infections in general practice. The Lancet 1965;1:514-6.

- 13.- Schaeffer A.J. Recurrent urinary tract infections in women. Pathogenesis and management. *Postgraduate Medicine*.1987;81(3):51-8.
- 14.- Leibovici, Alpert, Laor, Kalter, Danon. Urinary tract infections and sexual activity in young women. *Arch Internal Medicine* 1987; 147:345-347.
- 15.- Gleckman, Bradley, Roth, Hibert. Bacteremic urosepsis. A phenomenon unique to elderly women. *The J.of Urology*,1985;133:174-5.
- 16.- Sheldon C.A, Gonzalez R. Diagnóstico diferencial de las infecciones de vías urinarias superiores e inferiores. ¿Como y cuando?.- *Clínicas Médicas de Norteamérica*.1984;68(2):322-333.
- 17.- Jones, Smith, Sanford. Localization of urinary tract infections--by detection of antibody-coated bacteria in urine sediment. *New-England Journal of Medicine* 1974;290:591-3.
- 18.- Thomas, Shelekow, Forland. Antibody-coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection. *N.Engl J.Medicine*; 1974 Vol. 290:588-90.
- 19.- Latham R.H, Stamm W.E. Role of fimbriated *E. coli* in urinary tract infections in adult women: correlation with localization studies. *The J.of Inf.Dis.*1984;150(4):561-9.
- 20.- Lomberg, Hellstrom, Jodal. Leffler, Lincoln. Virulence associated traits in *E. coli* causing first and recurrent episodes of urinary tract infection in children with or without vesico-ureteral reflux. *The J. of Inf.Dis.* 1984;150(4):561-9.
- 21.- Jacobson, Kallenius, Lins, Svenson. Symptomatic recurrent urinary tract infections in patients with renal scarring in relation to fecal colonization with p-fimbriated *E. coli*. *The Journal of Urology* 1987;137(4):693-6.
- 22.- Tolkoff-Rubin, Rubin. New approaches to the treatment of urinary tract infections. *The Am.J.of Med.* 1987;82(suppl 4a):270-7.

- 23.- Carlson, Mulley. Management of acute dysuria. *Annals of Internal-Medicine*.1985;102(2):244-9.
- 24.- Gleckman, Bradley, Roth, Hibert, Pelletier. Therapy of symptomatic pyelonephritis in women. *The J.of Urol*.1985;133(2):176-7.
- 25.- Stamm W.E, McKeVitt, Counts, Acute renal infection in women.---
Treatmen with Trimetoprim-Silfametoxasol or Ampicillin for two or six weeks. *Ann. of Int.Med.* 1987;106(3):341-345.
- 26.- Fang, Tolkoff-Rubin, Rubin. Efficacy of single-dose and conventio
nal Amoxicillin therapy in urinary tract infection, localized -
by the antibody-coated bacteria technic. *N.Engl J. Med.*1978;298:-
413-416.
- 27.- Rubin, Fang. Single-dose Amoxicillin therapy for Urinary tract -
infection. *JAMA* 1980; 244(8):561-4.
- 28.- Harding, Ronald. A controlled study of antimicrobial prophylaxis-
of recurrent urinary tract infection in women. *New England Jour--
nal of Medicine.* 1974; 291:597-601.
- 29.- Stamm W.E. Counts, Wagner. Is antimicrobial prophylaxis of urina-
ry tract infections. *Ann.Int.Med.*1980;92:770-75.
- 30.- Stamm W.E, Counts, Wagner. Is antimicrobial prophylaxis of urina-
ry tract infections cost effective? *Annals of Internal Medicine -*
1981;94:251-255.
- 31.- Mogle, Michaeli, Perlebergs, Heiman, Caine. Emphysematous pyelone
phritis. *The J.of Urol.* 1984;131:203-208.
- 32.- Sheinfeld, Erturk, Spataro, Cocket. Perinephric Abscess: current-
concepts. *The J.of Urology* 1987;137(2):191-4.
- 33.- Keys, Edson. Antimicrobial agents in urinary tract infection. *Ma-
yo Clinics Proceeding* 1983;58:165-168.