

Trimetoprín~Sulfametoxasol en el tratamiento de la infección urinaria del niño estudio comparativo con Ampicilina

Dr. Gilbert Madrigal *
Dra. Mirna Osegueda *
Dr. Edgar Mohs *

RESUMEN:

34 infecciones urinarias fueron tratadas en 32 niños cuyas edades fluctuaron entre 1½ meses y 12 años, con un promedio de 5 años 4 meses. En 22 infecciones se usó una combinación de sulfametoxasol-trimetoprín (Septrán) a razón de 20 mg/Kg/día de la sulfa y 4 mg/Kg/día del trimetoprín (grupo 1), y en 12 infecciones se usó Ampicilina a 100 mg/Kg/día (grupo 2), en ambos grupos por vía oral y por 10 días.

A 15 casos del grupo 1 y a 8 casos del grupo 2 se les practicó estudio hematológico completo seriado y en ninguno se pudo demostrar depresión medular.

A 10 pacientes del grupo 1 y a 4 del grupo 2 se les practicó además N. Ureico y creatinina sérica en forma seriada sin observarse elevación de dichos parámetros durante ni después del tratamiento en ningún caso.

Solamente un paciente perteneciente al grupo 1 presentó náuseas y vómitos por un día, pero la muestra es muy pequeña para obtener conclusiones sobre la incidencia real de efectos secundarios con esta droga a las dosis usadas, de 20 mg/Kg de la sulfa y 4 mg/Kg del Trimetoprín por día.

Se concluye que Sulfa Trimetoprín parece ser más efectivo que la Ampicilina en el tratamiento de infecciones urinarias del niño y que a las dosis usadas y por 10 días dicho medicamento parece ser bien tolerado; no se observaron efectos tóxicos.

INTRODUCCION:

Es un hecho ampliamente conocido que la mayoría de las infecciones del tracto urinario en su primer brote responden rápida y efectivamente a diversos medicamentos de toxicidad baja y administración oral, entre los cuales destacan algunas sulfas y la Ampicilina, siempre y cuando la bacteria causante de la infección sea una de los diversos serotipos de *Escherichia coli*. Dicha efectividad es menor o nula cuando la infección es causada por otros gérmenes, como por ejemplo, *Proteus* o *Klebsiella-Aerobacter*; o también cuando se trata de pacientes con múltiples recidivas, aunque el agente etiológico sea una *E. coli*.

Al mismo tiempo, los medicamentos disponibles para los casos en que las sulfas o la Ampicilina sean inefectivas son muchas veces tóxicos, más caros y de administración parenteral obligada.

El trimetoprín (2, 4-diamino-3, 4, 5-trimetoxibencil pirimidina), fue ampliamente descrito en 1962 (1). Tiene un efecto inhibitorio para una amplia gama de bacterias que incluye los gérmenes que comúnmente producen infección urinaria, con la excepción del enterococo y la pseudomona aeruginosa. Cuando se le combina a una

* Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera .

sulfa, como por ejemplo sulfametoxazol, se ha descrito un efecto sinérgico contra la mayoría de las bacterias gram negativas patógenas in vitro, aunque dicha combinación es también inefectiva contra los dos gérmenes antes mencionados, y se han descrito algunas cepas de coliformes resistentes (2).

El efecto sinérgico se debe a que la sulfa inhibe la conversión de ácido para aminobenzoico a ácido dihidrofólico, mientras que el trimetoprim bloquea la síntesis del ácido tetrahidrofólico por la bacteria, en una etapa posterior de la misma vía metabólica (3). (Este último efecto lo hace similar al methotrexate, aunque su acción sobre las células de los mamíferos parece ser ínfima en comparación al efecto ejercido sobre la célula bacteriana).

En los últimos años han aparecido varios estudios clínicos comparativos en Europa, en los cuales se demuestra la mayor efectividad de la combinación trimetoprim-sulfa-metoxazol en el tratamiento de la infección urinaria del adulto, en relación con ampicilina o con la sulfa sola. No sabemos de estudios similares en niños, sobre todo en los que respecta a toxicidad del medicamento.

MATERIAL Y METODOS:

45 niños, cuyas edades fluctuaron entre 1½ meses y 12 años, en los cuales se comprobó el diagnóstico de infección urinaria, fueron divididos al azar en dos grupos: a 25 niños (grupo 1) se les administró una combinación de sulfametoxazol y trimetoprim, a razón de 20 mg / Kg / día de la sulfa y 4 mg/Kg/día del trimetoprim, divididos en 2 dosis diarias y por vía oral.

A los 20 niños restantes se les administró Ampicilina a razón de 100 mg/Kg/día también por vía oral y dividida en 4 fracciones diarias. La duración del tratamiento en ambos grupos fue de 10 días consecutivos.

El diagnóstico de infección urinaria se estableció en cada caso por la presencia de síntomas sugestivos, más un urocultivo positivo con más de 100 mil colonias por ml. de orina no centrifugada y obtenida por pun-

ción vesical, ó 2 urocultivos seriados positivos por el mismo germen de orina obtenida con asepsia de "segundo chorro", o por cate-terización vesical. En todos los casos las muestras de orina fueron obtenidas personalmente por alguno de los autores.

Inicialmente, y luego a intervalos anotados en el cuadro N° 1, se les practicó a todos los pacientes, además de un sedimento urinario y de los urocultivos, un hemograma completo; y en los últimos casos determinaciones seriadas de Nitrógeno ureico y creatinina sérica. La identificación de los gérmenes se hizo utilizando los métodos standard de cultivo y de tipificación y la sensibilidad en estudio, usando la técnica de Bauer (9) con discos que contenían 25u g de Septrán en la proporción de 20:1 de sulfa y trimetoprim respectivamente; y discos de 10 u g para la Ampicilina.

En todos los casos la orina se cultivó poco después de obtenida la muestra para evitar la multiplicación ambiental de las bacterias dando falsos positivos en los cultivos.

Aunque no estaba incluido inicialmente en el protocolo, a 28 de los 32 pacientes se les practicó al inicio del tratamiento un pielograma endovenoso, y 6 a 8 semanas después se le hizo cistografía miccional a 23. (A los pacientes a los que no se les practicó a cistografía o pielograma fue por razones ajenas a nuestra voluntad).

CRITERIO DE CURACION:

Se consideraron curados todos los pacientes en los cuales desaparecieron los síntomas clínicos de infección y se negativizaron los urocultivos en un plazo de 72 horas después de iniciado el tratamiento.

RESULTADO:

De 45 infecciones urinarias tratadas inicialmente, únicamente 34 casos llenaron los requisitos establecidos para la investigación. En estas 34 infecciones que se presentaron en 32 pacientes es que se basan los resultados que se presentan aquí. En 22 de los 34 casos (grupo 1) se usó la combinación sulfametoxazol-trimetoprim y en 12 casos (grupo 2) se usó Ampicilina.

La distribución por sexo y edad para el total de pacientes se puede apreciar en el

cuadro N° 2. El promedio de edad para los 2 grupos fue de 5 años y 4 meses, con un franco predominio del sexo femenino como se observa habitualmente en esta enfermedad.

En el cuadro N° 3 se distribuyen los pacientes según grupos de edad en relación al tipo de medicamento usado. Los 2 únicos niños menores de 1 año de edad fueron tratados con Sulfa trimetoprín.

Los gérmenes aislados en el grupo 1 fueron *Escherichia Coli* en 19 casos, *Proteus* en 2 casos y *Klebsiella* en 1. En cambio en el grupo 2 la bacteria aislada fue siempre *E. Coli* (cuadro N° 4). Todas las infecciones del grupo 1 respondieron adecuadamente cumpliendo con los requisitos establecidos para ser considerados curados. Sólo en un caso de este grupo se presentó reinfección un mes después de haber recibido su terapia pero el nuevo germen aislado, un *Proteus sp*, fue también sensible a Sulfa Trimetoprín. En este caso, hay además duda razonable de que el tratamiento iniciado en el Hospital no fuera administrado en forma completa en la casa.

En el grupo 2 un paciente resultó resistente *in vitro* e *in vivo* a la Ampicilina, curando después con Sulfa Trimetoprín, al que sí resultó sensible *in vitro* e *in vivo*. Además, otro de los pacientes se re infectó apenas pocos días después de haber suspendido el medicamento y el nuevo germen, una *Klebsiella*, era resistente a la Ampicilina y fue sensible *in vivo* Sulfa Trimetoprín (no se investigó la sensibilidad *in vitro*) (cuadro N° 5).

En 7 de un total de 31 diferentes pielogramas endovenosos (22.5%) practicados, se halló algún tipo de anormalidad. De las 26 distintas cistografías miccionales practicadas en los mismos 32 pacientes, 5 (19.2%) fueron también anómalas, básicamente por presentar grados diversos de reflujo bilateral o unilateral (cuadro N° 6).

De los 5 casos con reflujo, 2 fueron tratados inicialmente con Sulfa Trimetoprín y respondieron adecuadamente sin recaer. Ambos fueron operados posteriormente dada la severidad de las lesiones. Los 3 res-

tantes recibieron Ampicilina, pero uno recayó y fue tratado con éxito con Sulfa Trimetoprín, no volviendo a recaer durante el período de observación estipulado.

En cuanto a efectos tóxicos se refiere, particularmente aquellos descritos sobre la médula ósea y sobre el riñón (4-5) para Sulfa Trimetoprín, no se presentaron en el presente estudio (cuadros N° 7, 8 y 9).

Efectos secundarios a ambas drogas fueron descritos por los padres en un solo caso del grupo 1, y en ninguno del grupo 2, y consistió en la aparición de náuseas y vómitos durante las primeras 24 horas de tratamiento, los cuales desaparecieron sin que se hubiera suspendido el medicamento.

COMENTARIO

Aunque estudios previos efectuados en pacientes adultos ya han demostrado la mayor efectividad de Sulfa-Trimetoprín con respecto a la ampicilina o la sulfametoxasol solas en el tratamiento de las infecciones urinarias (6-7-8), no tenemos conocimiento de estudios similares en niños. Tampoco han sido estudiados en forma exhaustiva la toxicidad y los efectos secundarios de este medicamento en este grupo de edad. Scragg y Ribidge (4) reportaron en 1971 que de 70 niños con estudio hematológico completo y tratados con Sulfa Trimetoprín por presentar fiebre tifoidea, en la dosis recomendadas por los fabricantes, el conteo absoluto de neutrófilos cayó temporalmente a menos de 2000/ml en 30 casos (43%), y en 18 de éstos a menos de 1.500/ml. en contraste con los casos de control tratados con Cloranfenicol cuando sólo en 8 de 38 (21%), el conteo de neutrófilos cayó a menos de 2.000/ml y de éstos sólo en un caso a menos de 1500/ml.

De nuestros pacientes, a 15 casos del grupo 1 y 8 casos del grupo 2 se les practicó estudio hematológico completo seriado (cuadro N° 8). En ningún caso hubo una depresión del leucograma, la hemoglobina, el hematocrito, o las plaquetas, ni la cifra absoluta de neutrófilos cayó bajo 2000/ml en ningún caso.

El nitrógeno ureico y la creatinina

practicados en forma seriada en 10 pacientes del grupo 1 y en 4 niños del grupo 2 no sufrieron elevaciones con el tratamiento, sino que al contrario, en algunos casos sus cifras descendieron al curar la infección. Los efectos secundarios al uso de Sulfa Trimetoprin que han sido descritos con mayor frecuencia, tales como brotes cutáneos, glositis e intolerancia gastrointestinal (3) sólo se presentaron en un paciente en forma de náuseas y vómitos; sin embargo, como el número de pacientes comprendido en este

trabajo es reducido, no pueden derivarse conclusiones definitivas.

Por último, no parece haber influenciado el evidente (cuadro N° 5) mejor resultado obtenido con Sulfa Trimetoprin la presencia o la ausencia de reflujo vesicoureteral, pues 3 de los 5 casos con reflujo, (1 de los cuales había recaído rápidamente después de suspender la Ampicilina, y otro con franca insuficiencia renal y reflujo bilateral grado IV), respondieron adecuadamente (cuadro N° 6) a dicho medicamento.

CUADRO N° 1
PERIODICIDAD DE LOS EXAMENES PRACTICADOS

Examen	PERIODOS				
	Al inicio	72 hs.	20 días	2 meses	3 meses
Hemoglobina	x		x	x	x
Hematocrito	x		x	x	x
Leucograma	x		x	x	x
Plaquetas	x		x	x	x
Orina	x	x	x	x	x
Urocultivo	x	x	x	x	x
N Ureico *	x		x	x	x
Creatinina *	x		x	x	x

* Solamente a 10 pacientes tratados durante los últimos meses del estudio.

Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera"

CUADRO N° 2

DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD DE 34 INFECCIONES
URINARIAS TRATADAS CON SULFA-TRIMETOPRIN O AMPICILINA

Sexo	Edad en años					Total
	1 año	1-3	4-6	7-9	10-12	
Masculino	1	1	0	3	1	6
Femenino	1	6	11	7	1	26
Total	2	8	12	10	2	34

x de edad: 5 años y 4 meses

Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera"

CUADRO N° 3

DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD DE 34 INFECCIONES
URINARIAS SEGUN MEDICAMENTOS USADO

Medicamento	Edad en años					Total
	1 año	1-3	4-6	7-9	10-12	
Sulfa Trimetoprin *	2	4	6	8	2	22
Ampicilina	0	4	6	2	0	12
Total	2	8	12	10	2	34

* Sulfametoxazol – Trimetoprin

* Un paciente tratado inicialmente con Ampicilina; al no responder se le trató con Septrán.

Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera"

CUADRO N° 4

DISTRIBUCION DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS SEGUN GRUPOS DE TRATAMIENTO

Microorganismo aislado	Grupo I *	Grupo II **	Total
Escherichia coli	19	12	31
Proteus sp.	2	0	2
Klebsiella sp.	1	0	1
Total	22	12	34

* Sulfametoxazol – trimetoprin **

** Ampicilina

Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera"

CUADRO N° 5

RESULTADOS OBTENIDOS SEGUN GRUPOS DE TRATAMIENTO

Resultado	Grupo I *	Grupo II **	Total
Curaron	22 (100 %)	11 (91,7%)	33
No respondieron	0	1 (8,3%)	1
Total	22 (100%)	12 (100,0%)	34
Se reinfectaron	1 (4,5%)	1 (8,3%)	2

* Sulfa Trimetoprin

** Ampicilina

Hospital Nacional de Niños
"Dr. Carlos Sáenz Herrera"

CUADRO N° 6

ALTERACIONES RADIOLOGICAS ENCONTRADAS EN 7/31 PIELOGRAMAS ENDOVENOSOS Y EN 5/26 CISTOGRAFÍAS MICCIONALES Y RELACION ENTRE EL TIPO DE MEDICAMENTO USADO Y EFECTO OBTENIDO EN 32 NIÑOS CON INFECCION URINARIA

Pielograma endovenoso	Cistografía miccional	Medicamento	Resultado	Caso No.
Riñones hipoplásicos	Reflujo vesico-ureteral bilateral grado IV*	Sulfa Trimetoprin	Bueno	(1
Hidronefrosis con signos de pielonefritis izda. moderadas.	Normal	Sulfa Trimetoprin	Bueno	(2
Agnesia renal derecha	Normal	Sulfa Trimetoprin	Bueno	(3
Pielograma normal	Reflujo vesico-ureteral izdo. grado II*	Sulfa Trimetoprin	Bueno	(4
Cambios mínimos de pielonefritis derecha	Reflujo vesico-ureteral bilateral grado II*	Ampicilina	Bueno	(5
Cambios mínimos de pielonefritis derecha	Normal	Ampicilina	Bueno	(6
Duplicación ureteral bilateral	Normal	Ampicilina	Bueno	(7
Duplicación ureteral izquierda	Normal	Ampicilina	Bueno	(8
Pielograma normal	Reflujo vesico-ureteral izdo. grado II*	Ampicilina	Bueno	(9
Pielograma normal	Reflujo vesico-ureteral izdo. grado II*	Ampicilina y Sulfa Trimetoprin en forma sucesiva	Bueno inicialmente, pero recayó	(10

* Clasificación radiológica (5)

Hospital Nacional de Niños

CUADRO N° 7

TOTAL DE LEUCOCITOS POR ML. DE SANGRE EN 15 CASOS DE INFECCION URINARIA TRATADOS CON SULFA TRIMETOPRIN Y 8 CASOS TRATADOS CON AMPICILINA.

Total de leucocitos en miles/ml.	SULFA TRIMETOPRIN		AMPICILINA	
	No. de Casos		No. de Casos	
	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Pre-tratamiento	Post-tratamiento
5.35 a 10.35	5	12	2	4
10.35 a 15.35	3	3	2	2
15.35 a 20.35	5	0	4	2
20.35 a 25.35	2	0	0	0
TOTAL	15	15	8	8
X miles de leucocitos/ml.	14.18	8.85*	14.10	11.6*
S	5.5	2.07	4.43	4.43

* $0.10 < P < 0.20$

CUADRO N° 8

TOTAL DE NEUTROFILOS Y TOTAL DE PLAQUETAS POR ML. DE SANGRE EN 15 CASOS DE INFECCION URINARIA TRATADOS CON SULFA TRIMETOPRIN Y EN 8 CASOS TRATADOS CON AMPICILINA.

Total de neutrófilos en miles/ml.	SULFA TRIMETOPRIN		AMPICILINA	
	N° de Casos		N° de Casos	
	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Pre-tratamiento	Post-tratamiento
1.659 a 6.659	5	14	4	6
6.659 a 11.659	4	1	3	2
11.659 a 16.659	4	0	1	0
16.659 a 21.659	1	0	0	0
TOTAL	15	15	8	8
X miles de neutrófilos/ml.	8.88	4.49	7.285	5.41
S	4.856	1.290*	3.719	2.314*

* 0.10 < P < 0.20

X Plaquetas en miles/ml.	SULFATRIMETOPRIN 15 casos		AMPICILINA 8 casos	
	Pre-tratamiento	Post-tratamiento	Pre-tratamiento	Post-tratamiento
	287.92	291.07	433.29	290.88

CUADRO N° 9

CIFRAS PRE Y POST-TRATAMIENTO DE N. UREICO EN 10 NIÑOS CON INFECCION URINARIA TRATADOS CON SULFA TRIMETOPRIN (10 CASOS) Y AMPICILINA (4 CASOS)

N. ureico en mg%	SULFA TRIMETOPRIN		AMPICILINA	
	N° de Casos		N° de Casos	
	Pre-tra- tamiento	Post-tra- tamiento	Pre-tra- tamiento	Post-Trata- miento
< 20	5	8	0	4
20-30	2	0	4	0
30-40	2*	1	0	0
> 40	1*	1	0	0
TOTAL	10	10	4	4

* En estos 3 casos las cifras de N. ureico descendieron bajo los valores pre-tratamiento en todos, y 1 de ellos hasta valores completamente Nls.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Roth, B., Falco, E. A., Hitchings, G. H., and Bushby, S.R.M.: J. Med. Pharm Chem. 5:1103, 1962.
- 2.- Fleming, M. P., Naomi Datta, Grüneberg, R. N., Brit. Med. J. 1: 726, 1972.
- 3.- The Medical Letter. 15, 380, 1968.
- 4.- Scragg, J. N. y Rubidge, C. J.: Brit. Med. J. 3: 738 - 1971.
- 5.- Smellie, J. M.: Medical aspects of urinary infection in children, J. R. Coll. Phys. Long. 1:189, 1967.
- 6.- Grüneberg, R. N., R. Kolbe: Brit. Med. J. 1: 545 - 1969.
- 7.- Reeves, D. S., Fairers, M. C., Pursell, R. E. Brumfitt, W.: Brit. Med. J. 1:541 - 1969.
- 8.- Brumfitt, W.: Brit. Med. J. 2: 673, 1972.