

EVALUACION CLINICA DE LA KANENDOMYCINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

*Dres. ELIO JOSE FLORES M. y JUAN FRANCISCO DUQUE P. **

I. INTRODUCCION

La Kanendomycina es una modificación de la estructura química de la Kanamicina, siendo su fórmula el sulfato de 2'-amino-2'-deoxykanamicina. Se caracteriza por su gran solubilidad en el agua y estabilidad a la temperatura ambiente.'

Las bacterias sensibles a la Kanendomycina incluyen a muchas cepas de *Stafilococcus aureus*, *Diplococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae*, *E. coli*, *Aerobacter aerogenes*, *Shigella*, *Salmonella*, *K. pneumoniae*, *N. gonorrhoeae* y a muchas cepas de *Proteus*. No tiene efecto antibacteriano contra el *Mycobacterium tuberculosis* y la *Pseudomonas aeruginosa*.

En términos generales, se puede afirmar que la Kanendomycina tiene una actividad *in vitro* igual o dos veces mayor que la Kanamicina y no se ha demostrado resistencia cruzada con otros antibióticos,* pero sí con la Kanamicina.

La acción antibacteriana *in vitro* ha demostrado que el medio neutro o ligeramente alcalino no modifica sustancialmente la actividad de la droga contra el estafilococo o la *E. coli*, pero su actividad está disminuida en un medio ácido, lo que indicaría la conveniencia de alcalinizar la orina en pacientes con infecciones de las vías urinarias.

* Cat. Medicina 3. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela, Caracas.

(*) Estos antibióticos son: Penicilina, Estreptomycina, Tetraciclina, Cloramfenicol y Eritromycina.

Evaluación clínica de la Kanendomycina...

Los estudios de toxicidad en animales (ratones, ratas, perros) mostraron en algunos casos anemia, aumento de peso del riñón, retención nitrogenada y sordera, los cuales fueron proporcionales a la dosis administrada que fluctuó entre 50 y 400 mg. por Kg. de peso por día, durante 30 días para los estudios de toxicidad aguda y 6 meses para los estudios de toxicidad crónica. La mayoría de las manifestaciones señaladas fueron observadas en los casos de toxicidad crónica.

La Kanendomycina no se absorbe cuando se administra por vía oral, pero su absorción es rápida y completa por vía intramuscular, lográndose el nivel plasmático máximo a las 2 horas de administración de 100 a 200 mg. y a los 30 minutos cuando la dosis es de 500 mg.

En niños se obtienen niveles plasmáticos de 2,4, 3,6 y 19,1 mcg/ ml. a las 12 horas de haber administrado 5, 10 y 30 mg. por Kg. de peso.

En un estudio comparativo cruzado se demostró que la administración de 200 mg. de Kanendomycina producía niveles plasmáticos similares a los de la administración de 1 gr. de Kanamicina.

La excreción de la Kanendomycina administrada por vía intramuscular es a través del riñón, obteniéndose 32 a 56% de la dosis administrada dentro de las primeras 6 horas. Los niveles plasmáticos se mantienen en niveles más altos y por mayor tiempo en pacientes con insuficiencia renal, por lo cual es necesario tener cuidados especiales en este grupo de pacientes.

En 893 pacientes tratados por presentar infecciones diversas, se encontraron 16 casos con efectos indeseables, los cuales fueron los siguientes: rash, 2 casos; fiebre, 2 casos; alteraciones auditivas, 4 casos; cefalea y mareos, 3 casos; adormecimiento de la cara, manos y pies, 2 casos, y acentuación de las alteraciones urinarias y retención nitrogenada en 3 pacientes que presentaban daño renal previo.

II. OBJETIVOS

Los objetivos de este estudio realizado en pacientes con infecciones de las vías urinarias fueron:

- 1) Determinar la eficacia clínica y bacteriológica de la Kanendomycina administrada por vía intramuscular.

Dermatología Venezolana

2) Determinar la inocuidad y seguridad de la medicación mediante los siguientes parámetros:

- 2.1. Observación clínica.
- 2.2. Exámenes paraclínicos de los órganos vitales antes y después del tratamiento.

III. MATERIAL Y METODO

1.-Grupo de estudio. Se trataron 30 pacientes con infecciones de las vías urinarias; 27 fueron ambulatorios (90%) y 3 hospitalizados (10%).

Los casos incluidos en este estudio fueron aquellos que presentaron en la orina 100.000 ó más colonias por cc. de orina y los gérmenes aislados mostraron sensibilidad in vitro a la Bekanamicina. Se excluyeron aquellos pacientes quienes presentaban:

- 1.1. Evidencias clínicas y paraclínicas de insuficiencia renal.
- 1.2. Pacientes con historia de alergia a cualquier antibiótico.
- 1.3. Pacientes en quienes se anticipan complicaciones.
- 1.4. Pacientes con organismos resistentes al antibiótico en el cultivo pre-tratamiento.
- 1.5. Pacientes que requieren medicación antibacteriana concomitante.
- 1.6. Pacientes con catéteres implantados o que requieren instrumentación vesical.

2.-Criterios establecidos en el diagnóstico del tipo infección urinaria. La clasificación de los pacientes que presentan infecciones urinarias se presta siempre a confusión, por ello hemos creído conveniente establecer los criterios que seguimos para agrupar nuestros pacientes.

- 2.1. Infecciones urinarias agudas: En este grupo incluimos a los pacientes que presentaron urocultivos positivos con síntomas y signos de Cistitis y Pielonefritis * con un tiempo

(*) Cistitis: Se clasificaron como cistitis a los pacientes que presentaron urocultivos positivos con algunos o todos los siguientes síntomas y signos: Dolor en hipogastrio, disuria, polaquiuria, orinas turbias de mal olor y piuria. Pielonefritis: Urocultivos positivos y algunos o todos los síntomas siguientes: fiebre, escalofríos, dolor lumbar o espontáneo, albuminuria, piuria, cilindros leucocitarios.

Evaluación clínica de la Kanendomycina...

po de evolución no mayor de 30 días y sin antecedentes de infecciones en las vías urinarias.

2.2. *Infecciones urinarias crónicas:* En este grupo incluimos aquellos pacientes que presentaron urocultivos positivos con síntomas y signos de Cistitis o Pielonefritis de 30 o más días de evolución.

2.3. *Bacteriurias asintomáticas:* En este grupo se incluyeron aquellos pacientes que presentaron urocultivos positivos sin manifestaciones clínicas actuales ni pasadas de infección urinaria.

3.-*Grado de severidad.* El grado de severidad de la infección urinaria fue establecido según el cuadro clínico y el conteo de colonias en 3 grupos: leve, moderado y severo.

4.-*Obtención de la muestra para los urocultivos.* Los urocultivos de los pacientes hospitalizados fueron practicados por la enfermera graduada responsable de la sala y los urocultivos de los pacientes ambulatorios, por una enfermera auxiliar entrenada para la toma de la muestra de orina. Cuando hubo dificultad para practicar el urocultivo, el médico responsable de esta investigación obtuvo la muestra de orina utilizando una sonda plástica estéril.

La técnica usada en los pacientes del sexo femenino, consistió en colocarles en decúbito dorsal, hacer una buena limpieza de la región urogenital con agua destilada y jabón y aplicar tintura de mercurocromo en el meato uretral. Una vez realizadas estas maniobras, los labios de la vulva eran separados ampliamente y se recogía la orina correspondiente a la segunda mitad de la micción. En los hombres sólo se usó agua destilada y jabón para la limpieza del glande y las muestras recogidas fueron también las de la segunda parte de la micción. La orina era recogida en un frasco estéril con tapa de rosca y se mantenía en refrigeración hasta el momento de la siembra en medios apropiados.

5. *Estudio de la sensibilidad in vitro.* Los gérmenes patógenos que se aislaron en los urocultivos, se les determinó la susceptibilidad por el procedimiento de sensibilidad a los discos de los siguientes medicamentos: Hetacilina (discos de 15 mcg) ; Ampicilina (discos de 10 mcg) ; Eritromicina (discos de 15 mcg) ; Penicilina G. (discos de

Dermatología Venezolana

10 U.) ; Tetraciclina (discos de 30 mcg) ; Cloramfenicol (discos de 30 mcg) ; Sulfametizol (discos de 1 mg) ; Kanamicina (discos de 30 mcg) ; Gentamicina (discos de 10 mcg) ; Colistina (discos de 10 mcg) ; Nitrofurantóina (discos de 100 mcg) ; Sulfisoxazole (discos de 2 mcg) ; Acido nalidíxico (discos de 30 mcg) y a la Cafalotina (discos de 30 mcg).

6. *Administración de la medicación.* Los pacientes fueron tratados con frascos-ampollas que contenían 400 mgs. de Bekanamicina en polvo, los cuales eran disueltos en 4 cc. de agua destilada y se administraba 2 cc. (200 mgs) cada 12 horas. La duración del tratamiento varió entre 7 y 10 días, de acuerdo al grado de severidad y a la edad de los pacientes.

7.-*Procedimientos.* A todos los pacientes se les elaboró una historia clínica que incluía:

- 1) Breve historia y curso clínico de la enfermedad.
- 2) Clasificación según la severidad y la evolución.
- 3) Establecimiento del diagnóstico primario. Examen
- 4) físico general.
- 5) Exámenes paraclínicos:
 - 5.1. Hematología.
 - 5.2. Transaminasas y fosfatasa alcalina.
 - 5.3. Urea y creatinina.
 - 5.4. Examen de orina.
 - 5.5. Urocultivo y antibiograma.

8.- *Presentación de los casos.*

- 1) *Edad y sexo.*

Tabla 1

<i>Edad</i>	<i>Sexo</i>		<i>Total</i>
	<i>Masculino</i>	<i>Femenino</i>	
<i>15-30</i>	<i>1</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
<i>31 - 45</i>	<i>1</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
<i>46- 60</i>	<i>1</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<i>Más de 60</i>	<i>2</i>	<i>7</i>	<i>9</i>
<i>Total</i>	<i>5</i>	<i>25</i>	<i>30</i>

Evaluación clínica de la Kanandomycina...

Como se observa en la Tabla 1, la distribución de los pacientes tratados fue predominantemente del sexo femenino (83,3%). La incidencia por edades no muestra diferencias significativas, sin embargo la frecuencia de los casos tiene una mayor tendencia a ubicarse en las edades extremas.

2) *Clasificación diagnóstica:* La clasificación diagnóstica de los pacientes incluidos en este estudio es presentada en la Tabla 2.

Tabla 2

<i>Diagnóstico</i>	<i>Grado de severidad</i>			<i>Total</i>	<i>Evolución</i>		
	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>		<i>Agudo</i>	<i>Crónico</i>	<i>Total</i>
Pielonefritis	6	9	1	16	--	16	16
Cistitis	7	4	2	13	3	10	13
Bacteriuria							
Asintomática	1	--	--	1	--	1	1
Total	14	13	3	30	3	27	30

Según el diagnóstico, la mayor frecuencia fue para la pielonefritis (53,3%) y de ellas las de grado moderado; seguido de las cistitis (43,3%) de las cuales predominaron las formas leves.

La ubicación de acuerdo a la evolución permite apreciar una incidencia muy alta para los casos crónicos (90%). Solamente fueron tratados 3 casos agudos, todos correspondientes al diagnóstico de cistitis.

De los 16 casos de pielonefritis, sólo 3 fueron del sexo masculino y correspondieron al grado leve.

De los 13 casos de cistitis, sólo 2 fueron del sexo masculino, clasificados uno de grado moderado y el otro severo.

3) *Gérmenes causales en los pacientes tratados.* La Tabla 3 muestra la frecuencia de los gérmenes primarios antes de la iniciación del tratamiento, así como la frecuencia según el conteo de colonias por cc. de orina.

TABLA 3

CONTAJE DE COLONIAS Y GERMENES AISLADOS

Colonias por cc. de orina

<i>GERMENES</i>	<i>1 - 5 millones</i>	<i>6 - 20 millones</i>	<i>Más de 20 millones</i>	<i>TOTAL</i>
E. coli	11	3	4	18
E. Aerógenes	3	1	1	5
Proteus	3	0	0	3
Estafilococo coag. negat.	2	0	1	3
E. Frendii	1	0	0	1
Total	20	4	6	30

La distribución del grupo de gérmenes aislados mediante urocultivos realizados antes del tratamiento, sensibles a la Kanendomycina, mostró que el germen más frecuente fue la E. coli (60%), siguiendo luego el E. aerógenes (16,6%), el Proteus y el Estafilococo coagulasa negativa (10%). Hubo un solo caso de E. frendii (3,3%).

La mayor frecuencia del conteo de colonias fue entre uno y cinco millones (66,6%) y con más de 20 millones de colonias (20%).

- 4) *Respuesta in vitro de los microorganismos aislados antes del tratamiento.* En la respuesta *in vitro* de los gérmenes aislados antes del tratamiento se demostró que cuando la E. coli era sensible a la Kanamicina, lo era también a la Gentamicina, a la Furantoína y al Acido nalidíxico en todos los casos y en el 88,8% a la Ampicilina, Hetacilina y Cefalotina. Los E. aerógenes sensibles a la Kanamicina (5 casos) los fueron también en todos los casos con la Gentamicina, Tetraciclina, Cloramfenicol y Acido nalidíxico y en el 80% de los casos a la Colistina, Cefalotina y Furantoína.

En trabajos anteriores realizados en pacientes con infecciones de las vías urinarias, se demostró que la frecuencia de los gérmenes aislados en los urocultivos antes de iniciar el tratamiento, fue más o menos similar (1,2).

Evaluación clínica de la Kanandomycina...

Dos cepas de *P. mirabilis* sensibles a la Kanamicina fueron también sensibles a todos los antibióticos investigados, excepto a la Eritromicina, Cloramfenicol y Colistina. Una cepa de *P. rettgeri* fue sensible sólo a la Kanamicina, Furantoína y al Acido nalidíxico.

Los estafilococos coagulasas negativos (3 cepas) sensibles a la Kanamicina mostraron también sensibilidad a los antibióticos investigados, excepto a la Tetraciclina, Colistina y Acido nalidíxico.

9.-*Resultados del tratamiento.* Tabla 4. De los 30 pacientes tratados con la Kanandomycina 26 curaron clínica y bacteriológicamente (87%) y 4 no curaron (13%).

La Tabla 4 muestra la respuesta al tratamiento de acuerdo al grado de severidad y se discrimina según el tiempo de administración del medicamento.

TABLA 4
RESULTADOS SEGUN LA SEVERIDAD Y LA DURACION
DEL TRATAMIENTO

<i>Severidad</i>	<i>Días de tratamiento</i>			<i>Respuesta</i>		<i>Total</i>
	7	8	10	<i>Curación</i>	<i>Fracaso</i>	
Leve	8	3	3*	13	1	14
Moderado	2	5**	6*	10	3	13
Severo	2	0	1	3	0	3
Total	12	8	10	26	4	30

* Hubo un fracaso en este grupo de pacientes

**Hubo dos fracasos en este grupo de pacientes.

De los 30 pacientes tratados, 14 fueron clasificados como leves (47%) y de ellos curaron 13 (92,8%). De 13 considerados como moderados (43,3%) 10 curaron (76,8%) y 3 casos clasificados como severos (10%) curaron (100%).

La discriminación de los casos según el tiempo de duración del tratamiento se hizo con el fin de observar en cuáles grupos correspondieron los pacientes que fracasaron con la medicación. Como

Dermatología Venezolana

puede verse en la Tabla 4, la mitad de los casos correspondió al tratamiento de 10 días de duración y la otra mitad a la de 8 días. No hubo fracasos en los tratados durante 7 días.

TABLA 5
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO SEGUN EL DIAGNOSTICO
CLINICO Y DE EVOLUCION

<i>Evolución</i>	<i>Agudos</i>		<i>Crónicos</i>			
<i>Respuesta</i>	<i>P.</i>	<i>C.</i>	<i>P.</i>	<i>C.</i>	<i>B.A.</i>	<i>Totales</i>
Curación	0	3	12	10	1	26
Fracaso	0	0	4	0	0	4
Total	0	3	16	10	1	30

P. = Pielonefritis

C. = Cistitis

B.A. = Bacteriuria Asintomática

La Tabla 5 muestra que todos los casos agudos curaron (3 casos) y que de los 27 casos crónicos 23 curaron (85,1%).

Al discriminarlos por diagnóstico clínico podemos observar que 16 casos fueron de pielonefritis (53,3%), todos ellos crónicos y de los cuales curaron 12 (75%). Trece casos fueron clasificados como Cistitis (43,3%) y todos curaron. Un caso de Bacteriuria asintomática curó.

10.-*Urocultivos realizados después del tratamiento.* Los días en los cuales se realizaron los urocultivos de control después del tratamiento variaron entre 4 y 93 días y el número de urocultivos realizados a cada paciente después del tratamiento varió entre uno y seis.

A 23 pacientes se les realizó urocultivo en los primeros 8 días después del tratamiento, de ellos fueron 22 negativos y 1 positivo.

A 15 pacientes se les realizó urocultivo entre 9 y 15 días, resultando 12 de ellos negativos y 3 positivos; de estos últimos dos habían tenido urocultivos negativos en los primeros 8 días.

A 5 pacientes se les realizó urocultivos entre 16 y 30 días; a 8 pacientes entre 30 y 60 días, y a 4 pacientes después de los 60 días, siendo todos negativos.

Evaluación clínica de la Kanandomycina...

11.-*Reacciones de intolerancia.* Cuatro pacientes (13,3%) presentaron manifestaciones indeseables caracterizadas por cefalea* (3 pacientes) y fiebre (1 paciente).

La cefalea apareció en dos pacientes al inicio del tratamiento y en el otro al cuarto día de iniciada la medicación; en los tres casos fue de intensidad moderada y desapareció en dos sin necesidad de omitir la droga y en el tercero una vez finalizado el tratamiento. Este último caso requirió medicación sintomática.

La fiebre presentada por una paciente se inició después de haber recibido 400 mg. de la droga y se caracterizó por ser continua con oscilaciones entre 38,9 y 38,5° C., cursó durante todo el tratamiento y desapareció al día siguiente de omitir la medicación. Se acompañó de leucocitosis y desviación a la izquierda, alteraciones éstas que se normalizaron en el control hematológico realizado 15 días después.

12.-*Resumen y conclusiones.*

- 1) Se trataron 30 pacientes con infecciones de las vías urinarias durante el período del 19 de julio de 1973 al 30 de mayo de 1974, para determinar el efecto terapéutico y las posibles reacciones de intolerancia de la Kanandomycina.
- 2) De los pacientes tratados, 25 eran del sexo femenino y 5 eran del sexo masculino. Sus edades variaron entre 17y88 años.
- 3) El diagnóstico más frecuente según el cuadro clínico fue el de pielonefritis (53,33%), de acuerdo a la severidad; la forma leve (46,6%) y según la evolución el de la forma crónica (85,1%).
- 4) El germen que se aisló con mayor frecuencia en los urocultivos realizados antes del tratamiento fue la E. coli; (60%), seguido del E. aerógenes (16,6%).

* Una paciente a quien se le diagnosticó infección urinaria aguda se le indicó Kanandomycina previo al resultado del urocultivo. Esta paciente presentó cefalea global intensa, pulsátil poco después de la primera inyección, la cual se mantuvo durante 36 horas, cuando se le suspendió la medicación por resultado negativo del urocultivo. Este caso no fue incluido en la casuística.

Dermatología Venezolana

- 5) Del total de pacientes tratados, 26 curaron clínica y bacteriológicamente (87%) y 4 fracasaron.
- 6) En los pacientes en quienes fracasó la medicación, se demostró en los urocultivos realizados después del tratamiento: 2 casos de superinfección -en uno se aisló *P. morgagni*, y en el otro *E. aerógenes*-, un caso persistencia del germen original -*E. coli*- y el otro resistencia a la Kanandomycina (*E. coli*).
- 7) Los efectos secundarios indeseables que se observaron fueron 3 pacientes con cefalea y 1 con fiebre. Este último presentó además leucocitosis y desviación a la izquierda. En 2 pacientes se presentó eosinofilia ligera sin manifestaciones clínicas.
- 8) Consideramos que la Kanandomycina es una medicación eficaz para el tratamiento de los pacientes con infecciones de las vías urinarias, ya que es bien tolerada por vía intramuscular y requiere dosis inferiores que la Kanamicina. No observamos en nuestra investigación ningún caso con manifestaciones clínicas de ototoxicidad.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BENAİM PINTO, H. La Ampicilina-K en las infecciones del aparato urinario. *El Médico*. Año I, Número 1. Octubre 1971. pp. 63-66.
- (2) FLORES M., ELIO J., DUQUE P., J. F. Evaluación clínica de la combinación Tetraciclina-Sulfametizol, Fenilazo-Diamino-Piridina en el tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Trabajo mimeografiado en vías de publicación. Año 1974.
- (3) Resumen de información de la Kanandomycina. Bristol Myers Company International Division. Octubre, 1971.