

Luis E. Toob\*\*

## RIFAMPICINA\* EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS NO COMPLICADAS

**E**L DIAGNÓSTICO y tratamiento temprano de las infecciones del tracto urinario revisten gran importancia, ya que evitan su cronicidad y el consecuente daño anatomofuncional, generalmente irreversible. Sobre este particular, es unánime el acuerdo de varios investigadores<sup>2,3</sup> que aproximadamente sólo el 25% de todos los pacientes con pielonefritis son diagnosticados oportunamente; esta cifra disminuye al 15% cuando se trata de pielonefritis crónica.

El criterio diagnóstico ha sido modificado por el conteo bacteriano sugerido por Kass<sup>1</sup>, ya que al exigirse una cuenta bacteriana superior a 100,000 bacterias por ml., de orina como requisito indispensable para el diagnóstico de infecciones activas se suprime la posibilidad de errores eventuales por gérmenes contaminantes. Sin embargo, se han presentado una serie de problemas en la evaluación de estas infecciones ya que si bien los urocultivos positivos son de valor diagnóstico, los

negativos no excluyen la posibilidad de que exista una urosepsis que no se ha manifestado. Esto es atribuido a una pérdida de la capacidad para concentrar la orina, hecho frecuente en la pielonefritis aguda y obligada en la insuficiencia renal crónica; también puede deberse a eyaculación bacteriana intermitente, que alterna urocultivos positivos con negativos, o a diferentes cuentas bacterianas por diversas osmolaridades urinarias. El tiempo de permanencia de la orina en la vejiga puede modificar los hallazgos así como la presencia de antibióticos disminuyen el crecimiento bacteriano "in vitro", independientemente de la sensibilidad "in vivo".

En vista de lo antes mencionado, se puede presuponer que la valoración de antibióticos en este tipo de infecciones adolece de varios defectos, debido a que las evaluaciones clínicas y bacteriológicas se basan en la respuesta clínica y en la desaparición de la bacteriuria. La evaluación clínica es difícil debido a que la infección, por su curso clínico natural tiende a la desaparición de la sintomatología, mientras que con el criterio de desaparición de la

\*\* Jefe de la Unidad Metabólica del Hospital Universitario "Dr. E. González" (Monterrey, N. L.) y Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nuevo, León.

bacteriuria se corre el riesgo de obtener falsas interpretaciones por las razones expuestas en el párrafo anterior.

Por ello, se han ideado varias formas para resolver estos problemas de falsa interpretación. Entre ellas se encuentra la prueba de estimulación con corticosteroides, haciendo cuentas bacterianas y celulares a diferentes tiempos, siendo importante la cuenta posterior a la suspensión del antibiótico, como criterio de curación. Otra de las pruebas que han dado buenos resultados en el diagnóstico de la pielonefritis<sup>5,2,7</sup>, es la del "Pirexal", antígeno bacteriano de la *Salmonella abortus equi*, que actualmente se encuentra en desuso.

Tomando en cuenta todos estos datos, hemos desarrollado un proyecto experimental para la evaluación de la Rifampicina, antibiótico de la familia de las Rifamicinas, con estructura diferente a la de los demás utilizados en el tratamiento de la infección urinaria con la metodología que más adelante se detallará.

La Rifampicina es activa contra microorganismos gram-positivos a concentraciones de centésimas de microgramos por ml., contra los gram-negativos a concentraciones de algunos microgramos por ml. y aun contra el *Mycobacterium tuberculosis* a reducidas concentraciones.<sup>8</sup> Se absorbe íntegramente por vía oral, excretándose por bilis y orina; al eliminarse por vía urinaria alcanza concentraciones superiores a las plasmáticas, detectándose todavía a las 36 y hasta 48 horas después de haberse administrado una dosis de 900 mg.<sup>8</sup> Ha sido ensayada en varios tipos de infecciones del tracto urinario en niños y en adultos, constatándose su eficacia en las urosepsis<sup>9,10,11,12,13,14</sup>. Ya anteriormente hemos evaluado otros antimicrobianos, entre los que mencionaremos las Tetraciclinas, la Penicilina (a dosis altas), la Colimicina, la Penimepíclina, el Acido Nalidixico, la Kanamicina y la Gentamicina. Los resultados obtenidos con estos antibióticos han sido en general pobres<sup>4</sup>; por ejemplo, de 165 enfermos tratados con Kanamicina y Gentamicina sólo 102 (61%), mostraron desaparición de la bacteriuria después de la estimulación.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 pacientes del sexo femenino que presentaban uropatías infecciosas no obstruc-

tivas, cuyas edades oscilaron de 8 años la mínima a 62 la máxima, con una media de 34.3 años. La evolución del cuadro fue aguda en 15 casos y crónica en 15. A todas las pacientes les fue realizado estudio clínico integral que fue registrado en hojas especiales. El diagnóstico bacteriológico se estableció por medio de urocultivos que mostraran un desarrollo de 100.000 o más bacterias por ml. de orina tipificándose el o los microorganismos presentes con medios selectivos e investigando la sensibilidad de los mismos a la Rifampicina. También se determinó la osmolaridad en orina por medio del punto crioscópico con osmómetro Advanced, la densidad por medio del índice refractario y la cuenta de leucocitos por hora (Cuadro No. 1) según técnica de Hamburger. Como estudios de rutina se realizó química sanguínea de 3 elementos, biometría hemática y depuración de creatinina; estos exámenes fueron efectuados a la admisión de los pacientes y al finalizar el tratamiento. En los casos que fue necesario se practicó urografía excretora.

CUADRO No. 1

Criterio inflamatorio, antes del tratamiento con Rifampicina

Cuenta inicial de leucocitos por hora en orina	No. de casos	Porcentaje
> de 1.000.000	5	16.6
760.000 a 1.000.000	15	50.0
450.000 a 750.000	10	33.3
T o t a l	30	100.0

En la mayoría de las pacientes seleccionadas (Cuadro No. 2) la bacteriuria era el elemento predominante, pues exceptuando 10 casos con cistitis en que la sintomatología era aparente, las demás no presentaban cuadro clínico evidente. En efecto pocas pacientes presentaban: fiebre, dolor lumbar o hipogástrico, náusea, vómito o astenia. En 16 casos el diagnóstico pudo sospecharse por existir antece-

dentes de bacteriuria previa, en otros, por alteraciones anatómicas del tracto urinario (cistocele, divertículo vesical) o por intervención quirúrgica; en el Cuadro No. 3, se analizan los padecimientos o situaciones anatomofisiológicas concomitantes que pudieron haber influido en la evolución del padecimiento.

CUADRO No. 2

Diagnósticos clínicos en 30 pacientes con urosepsis tratados con Rifampicina

Diagnóstico	No. de casos
Cistitis	11
Bacteriuria por pielonefritis aguda	7
Bacteriuria por pielonefritis crónica o intermitente	8
Bacteriuria post-partum	2
Bacteriuria post-operatoria	2
<b>T o t a l</b>	<b>30</b>

CUADRO No. 3

Padecimientos Asociados

Diagnóstico	No. de casos
Sin patología asociada	16
Cistocele (Gdo, II)	4
Diabetes Mellitus	3
Divertículo Vesical	1
Obesidad	3
Úlcera Doudenal	1
Hipotrofia Renal	1
Litiasis Urinaria	1

En los urocultivos de admisión (Cuadro No. 4) el microorganismo preponderante fue *Escherichia coli*, que se encontró como único germen en el 60% de los casos y asociada a otro microorganismo en el 10%. *Proteus mirabilis* fue aislado en el 13.3%, *Aerobacter aerogenes* en el 10% y otros gérmenes en el 6.6% restante. Puede observarse con ello, que en el 100% de los casos el germen infectante correspondió al grupo de gram-negativos.

CUADRO No. 4

Diagnóstico Bacteriológico

Microorganismo	No. de casos	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	18	60.0
<i>Proteus mirabilis</i>	4	13.3
<i>Aerobacter aerogenes</i>	3	10.0
<i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas</i>	2	6.7
<i>E. coli</i> + <i>Enterococo</i>	1	3.3
<i>Proteus morgagni</i>	1	3.3
<i>P. mirabilis</i> + <i>E. freundli</i>	1	3.3
<b>T o t a l</b>	<b>30</b>	<b>100.0</b>

En lo referente a antecedentes terapéuticos, 14 pacientes no habían recibido tratamiento previo y las 16 restantes habían sido tratadas con diversos fármacos (Cuadros Nos. 5 y 6). De estas últimas 16, siete habían recibido un solo antimicrobiano, cinco pacientes dos fármacos, dos de ellas recibieron 3, una llegó a 4 y la restante fue tratada con múltiples medicamentos que no pudo especificar. Las drogas utilizadas (Cuadro No. 6) fueron el Acido Nalidixico en 6 ciclos, la Gentamicina y la Furadantina en 5 ciclos respectivamente, el Acido Mandélico en 4, la Kanamicina en 3, las Tetraciclinas en 2, la Ampicilina y Colimicina en uno respectivamente y múltiples en un caso; la eficacia obtenida previamente al estudio con el uso de estas drogas había

sido buena en 9 ciclos, regular en 10 y nula en 9. (Cuadro No. 6).

CUADRO No. 5

Número de antimicrobianos utilizados en 16 casos previamente tratados

No. de Fármacos utilizados	No. de Pacientes	Porcentaje
Uno	7	44.4
Dos	5	31.2
Tres	2	12.5
Cuatro	1	6.2
Múltiples	1	6.2
<b>T o t a l</b>	<b>16</b>	<b>100.0</b>

CUADRO No. 6

Medicamentos utilizados en 16 pacientes previamente tratados y resultados obtenidos

Medicamentos	Resultados en Ciclos			
	Bue- nos	Regu- lares	Nu- los	No. total de casos
Acido Nalidixico		4	2	6
Gentamicina	4	1		5
Furadantina	3	2		5
Acido Mandélico			4	4
Kanamicina	2	1		3
Tetraciclina			2	2
Ampicilina		1		1
Colimicina			1	1
Múltiples		1		1
<b>T o t a l</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>28</b>

## ESQUEMA TERAPÉUTICO

A todas las pacientes se administró la Rifampicina a dosis de 20 mg/kg/día dividida en dos tomas (cada 12 horas); en algunos casos se rebasó esta dosis por algunos mg., debido a la presentación del antibiótico en cápsulas de 300 mg., llegando a una dosis media de 21.5 mg/kg/día. En la mayor parte de los casos el producto se administró en estómago vacío tanto en la mañana como en la tarde. Debe hacerse notar que la Rifampicina fue utilizada como medicación única; la duración del tratamiento osciló de 12 a 15 días.

## RESULTADOS

De acuerdo con lo expuesto en la introducción del estudio, para poder valorar los resultados terapéuticos fueron analizadas la evolución bacteriológica así como las modificaciones de las pruebas de criterio inflamatorio y estimulación.

Para ello, y contando ya con el diagnóstico bacteriológico y el conteo celular de admisión, se realizaron los siguientes procedimientos y pruebas:

1. Urocultivo control previo a la estimulación
2. Estimulación con 4 mg. de fosfato de dexametasona endovenosa
3. Urocultivo 2 horas post-estimulación
4. Urocultivo 24 horas post-estimulación
5. Urocultivo 48 horas post-estimulación
6. Osmolaridad, densidad, volumen minuto y cuenta de glóbulos blancos urinarios por hora.

Se consideraron los resultados positivos cuando hubo desaparición o disminución significativa de la bacteriuria a niveles inferiores de 10,000 colonias por mililitro. Para el criterio inflamatorio se exigió la disminución de la cuenta leucocitaria por hora, inferior a 300,000 leucocitos; para una valoración integral se consideró la concordancia entre la evolución bacteriológica y la inflamatoria.

Desde el punto de vista bacteriológico los resultados fueron positivos en 25 casos (83.3%). De ellos la bacteriuria desapareció en todas las pruebas en 19 y en 6 descendió a cuentas menores de 10 000 (no significativas) después de 24 y 48 horas de la estimulación. La relación con el tipo de germen infectante se indica en el Cuadro No. 7, haciendo no-

tar que de los 25 casos con resultado positivo, 13 correspondían a pacientes ya tratados previamente con otra medicación y 12 a vírgenes de tratamiento (Cuadro No. 8).

CUADRO No. 7

Resultado terapéutico, en relación al germen aislado, en 30 pacientes tratadas con Rifampicina

<i>Escherichia coli</i>	16	2	18
<i>Proteus mirabilis</i>	4		4
<i>E. coli</i> + <i>Enterococo</i>	1		1
<i>Aerobacter aerogenes</i>	2	1	3
<i>Proteus morgagni</i>	1		1
<i>P. Mirabilis</i> + <i>E. freundii</i>	1		1
<i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas</i>		2	2
<b>T o t a l</b>	<b>25</b>	<b>5</b>	<b>30</b>
	(83.3%)	(16.7%)	

CUADRO No. 8

Resultado terapéutico bacteriológico de 30 pacientes tratadas con Rifampicina, de acuerdo al tratamiento previo

	Curación	Resultado negativo
Pacientes previamente tratadas	13	3
Pacientes no tratadas	12	2
<b>T o t a l</b>	<b>25 (83.3%)</b>	<b>5 (16.7%)</b>

En relación a la evolución del proceso, de los 25 resultados positivos, 13 correspondieron a procesos agudos y 12 a crónicos. (Cuadro No. 9).

CUADRO No. 9

Resultados terapéuticos en relación a la evolución clínica de los procesos infecciosos en 30 pacientes tratadas con Rifampicina

Evolución	Curación	Nulos
Agudos	13	2
Crónicos	12	3
<b>T o t a l</b>	<b>25 (83.3%)</b>	<b>5 (16.7%)</b>

Entre los 5 resultados nulos pudimos observar que dos casos correspondían a infección causada por *E. coli*; una de estas pacientes presentaba divertículo vesical que pudo ser factor de la prevalencia de la infección; los otros tres casos negativos correspondieron: uno a infección por *Aerobacter aerogenes* y dos a infección mixta por *E. coli* + *Pseudomonas*, aislándose persistentemente la *Pseudomona* en los cultivos de control; uno de estos últimos casos presentaba pielonefritis crónica. Cuando los primeros arcultivos post-estimulación mostraron persistencia de la positividad del germen a concentraciones patológicas, se consideró innecesario realizar los estudios de 48 horas por haber fracaso en el tratamiento; esto sucedió en los 5 casos negativos ya mencionados.

Al analizar los resultados obtenidos de acuerdo al criterio inflamatorio por medio de la cuenta celular, pudimos comprobar que 23 pacientes (76.6%) obtuvieron curación objetiva, ya que lograron disminución de la cuenta globular en orina, por debajo de 300,000 por hora. La respuesta a la osmolaridad máxima fue buena en la mayoría de los casos, observándose mayor capacidad de concentrar la orina, concomitantemente con la reducción del índice inflamatorio. Estos resultados nos permiten suponer la mejoría en las alteraciones anatomofuncionales del parénquima renal.

La tolerancia a la medicación fue en general buena si se considera la dosis utilizada (20 mg/kg); en efecto, no fueron observados efectos colaterales de importancia. En un caso se presentó rash cutáneo al 4º día de tratamiento, que cedió con an-

rihistaminicos, sin ser necesario el suspender la medicación. La náusea fue reportada como efecto colateral en 6 pacientes y pudo relacionarse con la posología; en estos casos se administró medicación sintomática y tampoco hubo necesidad de suspender el antibiótico. En otro caso se observó diarrea transitoria y en forma aislada se reportaron algunas molestias diversas que no fueron relacionadas con el tratamiento (Cuadro No. 10). Por otro lado, 5 pacientes reportaron tinte anaranjado de la piel con manchado de la ropa, lo cual fue atribuido al color de la Rifampicina sin considerarse como un efecto colateral indeseable. Tampoco los estudios de laboratorio mostraron cambios atribuibles al tratamiento, en la química sanguínea, en la biometría o en la depuración de creatinina.

CUADRO No. 10  
Efectos Colaterales

Tipo de efecto colateral	No. de Casos
Náusea	4
Náusea + vómito esporádico	1
Náusea + rash	1
Tinte naranja en piel	5
Diarrea	1
Prurito	1
Astenia	1
Mareos	1

#### COMENTARIO

Los procedimientos de control bacteriológico e inflamatorio, así como de integridad funcional utilizados en este estudio, nos hacen concluir que la administración de Rifampicina a dosis promedio de 20 mg/kg es efectiva para el tratamiento de la infección urinaria no complicada y que valdría la pe-

na someterla a la prueba de infecciones complicadas u obstructivas.

Los resultados positivos se obtuvieron en efecto, en 25 de las 30 pacientes estudiadas, incluyendo aquellas que ya habían recibido tratamiento previo, con el que había recurrido la infección. Los 5 casos de respuesta negativa, correspondieron a infecciones por *E. coli* en dos pacientes, por *A. aerogenes* en una y por asociación de *E. coli* + *Pseudomonas* en dos. Es posible que a pesar de haber aparente sensibilidad "in vitro", hubiera resistencia bacteriana previa al tratamiento; debe hacerse notar que en las infecciones mixtas, desapareció el colibacilo, persistiendo el cultivo positivo a *Pseudomonas*. Los factores posibles de resistencia en 2 casos, fueron divertículo vesical en uno y pielonefritis crónica en el otro.

Hubo algunos efectos colaterales atribuibles a la elevada posología utilizada y a la droga en sí; el más frecuente fue la náusea, reportándose algunos otros aislados, que en ningún caso ameritaron la suspensión de la medicación. Los estudios de laboratorio tampoco mostraron alteraciones, por lo que puede considerarse este antibiótico como seguro en su uso; el tinte anaranjado reportado no tuvo significación patológica.

#### RESUMEN

Se discute la importancia del diagnóstico y tratamiento temprano de las infecciones del tracto urinario, así como las dificultades y ventajas de los métodos actuales. Se señala el valor de la prueba de estimulación con corticoesteroides post-tratamiento antimicrobiano y de la exigencia de urocultivos negativos o bacteriuria no significativa como criterio de curación.

Se analizan los resultados terapéuticos obtenidos en 30 pacientes adultas con uropatías infecciosas no obstructivas, tratadas con Rifampicina a la dosis de 20 mg/kg/día, durante 12-15 días, en las que se aislaron gérmenes gram-negativos, predominando la *Escherichia coli*. La curación bacteriológica se obtuvo en 25 casos, y en 23 se demostró curación de acuerdo al criterio inflamatorio. Los efectos colaterales fueron mínimos y estuvieron relacionados con la dosificación del antibiótico; no hubo

necesidad en ningún caso de suspender el tratamiento, ni se observó alteración de las constantes biológicas.

Se considera que el medicamento resultó ser eficaz en este tipo de problemas y se sugiere la po-

sibilidad de probarlo en las uropatías infecciosas obstructivas.

\* El material utilizado en este estudio (Rifampicina = Rifadin) fue proporcionado por Laboratorios Lepetit de México, S.A.

## REFERENCIAS

- 1 Kass E. H.: **Schneiderman** (1957) *New England Journ. of Med.* 356-556.
- 2 Desson *American Journal of Medicine* 1,1 (1958).
- 3 Kas E.II.: (1966) *Trans. Add. Amer. Phys.* 69-56.
- 4 Todd, L.E.; Lennhoff, Melo R. y Yáñez Y.: **Antibiotic effectiveness in urinary infection assessed by steroid stimulating test.** *Proceedings 4th International Congress of Nephrology, Estocolmo, 1969.*
- 5 Katz Velázquez, Bourdo, *Lancet.*: Vol. 1, 1962-1146.
- 6 Little M. B.; De Wardner, *Lancet* Vol. 1, 1962-1145.
- 8 Furesz S.: **Chemical and Biological properties of Rifampicin** *Antibiot et Chemoter.* (Basel) 1970, 16,310.
- 9 Heredia Duarte A.; Bucio R. I.; Anzures B. L.; Bessudo D.M.; Calderón E.J.: **Infección urinaria en niños. Tratamiento con Rifampicina.** *Pren. Méd. Méx.* 1969., 34,204.
- 10 Sanguigni S.; Scafi M.; Amorosi V. Lococo G.: **Azione della Rifampicina sulla batteriuria dei bambini nelle infezioni acute delle vie urinarie e dell'apparato gastroenterico.** *Gazz. Med. Chir.* 1968, 73,5957.
- 11 Trafton H.M.; Lind H.E.: **The treatment of urinary tract infections with a new antibiotic.** *Clin. Med.* 1970, 77,30.
- 12 Rocha Posada H.; Sánchez A.S.: **Use of a new Rifamicyn S.V. derivatives in chronic urinary infections.** *Arzneimittel Forsch.* 1970, 20,101.
- 13 Porpaczy P.: **Rifampicin in the treatment of chronic urinary tract infections with Gram negative bacteria.** *6th Int. Congress of Chemotherapy, Tokyo, 1969, 1, 895.*
- 14 Lisker Moises.: **Experiencia con la Rifampicina en Infecciones Urinarias,** *Revista Mexicana de Urología, Vol. XXIX, No. (5), Sept. Oct. 1969.*