

Infección urinaria crónica en un hospital general *

Doctor: HERNANDO ROCHA POSADA **

En la última década ha crecido notablemente el interés por conocer la fisiopatología, patogenia, etiología y evolución terapéutica de la infección urinaria, en particular de la pielonefritis crónica. La continua aparición de antibacterianos, cada vez más depurados de efectos tóxicos, y activos contra un buen número de bacterias, ha contribuido a acrecentar este interés, manteniendo la esperanza en el paciente enfermo y en el médico.

Estudiado el problema a la luz de la Patología y analizados los resultados terapéuticos, es fácil deducir sobre la seriedad de la enfermedad. En una revisión de autopsias sobre pacientes adultos que comprendió 12 años (1954-1965) y que se llevó a cabo en un Hospital general como es el de San Juan de Dios de Bogotá,

pudo comprobarse que muy pocos casos tuvieron como causa directa de la muerte a una pielonefritis; sin embargo, en casi la totalidad de los casos tuvo la infección una repercusión hemodinámica cardiovascular o renal, que de una manera u otra contribuyeron al deceso. Shapiro y colaboradores²⁴ comentan a este respecto que ante las continuas afirmaciones sobre la elevada frecuencia de la asociación de pielonefritis crónica con hipertensión arterial y particularmente la alta incidencia del nefrosclerosis arteriolar, existen hechos que hacen dudar que la pielonefritis, por sí sola, sea capaz de causar hipertensión en estos pacientes. La ausencia de hipertensión en un buen número de casos, la presencia en los mismos de otras causas de hipertensión y la ausencia de ésta en la pielonefritis experimental lograda en ratas, son hechos que no pueden pasar desapercibidos. Parece ocurrir, comentan, que los pacientes hipertensos son más susceptibles a la infección y cuando ella se contrae, se constituye en un importante

* Trabajo realizado en la Sección de Microbiología del Laboratorio Central del Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Colombia.

** Profesor Asistente de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Nacional. Jefe de la Sección de Microbiología del Laboratorio Central.

factor de deterioro de la función renal que agrava la hipertensión preexistente, con el riesgo de producir hipertensión maligna la cual acelera más aún el daño renal, especialmente el vascular. De tal manera que los pacientes con infección urinaria deben ser vigorosa y adecuadamente tratados, como manera de evitar la progresión de la enfermedad.

La práctica de métodos cuantitativos, que permiten discernir sobre las infecciones verdaderas y las contaminaciones, así como los modernos procedimientos radiológicos⁷, la seguridad en la técnica de biopsia y el mejor estudio del material necrótico, han permitido evaluar el padecimiento como causa de morbilidad y mortalidad. Toda infección del tracto urinario, cualquiera sea su localización, conduce, casi irremediablemente, a una pielonefritis crónica con destrucción más o menos severa del parénquima renal, ante lo cual los resultados terapéuticos, luego del empleo de antibacterianos, son muy desalentadores.

El tratamiento de las infecciones del tracto urinario es esencialmente médico y médico-quirúrgico. La forma crónica es decididamente más difícil de erradicar que la forma aguda. En general, las normas terapéuticas para estas afecciones inflamatorias, deben conducir a la erradicación de la infección con el uso de antibióticos y quimio-terápicos, a corregir aquellos factores predisponentes y conjuntamente a tratar las perturbaciones secundarias a la disfunción. En todo caso, es desaconseja-

ble todo esquema rígido de tratamiento y cada paciente debe ser individualmente analizado, considerando el tiempo de evolución de la enfermedad, la localización en uno o en ambos riñones, la presencia o no de obstrucción asociada, el brote agudo en el curso crónico de la enfermedad, las enfermedades concomitantes y predisponentes a la infección, los factores físicos en la orina, el uso previo de antibacterianos, etc.

En el momento actual es todavía mayor la controversia acerca de si la bacteriuria asintomática debe o no tratarse (10-11-17). En favor de su tratamiento, están las experiencias de Kass¹¹ y las nuestras²⁵, las cuales han demostrado, al menos en un grupo de embarazadas, un mayor porcentaje de partos prematuros en aquellas con bacteriuria no tratada que en las tratadas.

El presente trabajo tiene por objeto: 1) dar a conocer la incidencia de pielonefritis en nuestro medio sobre grupos de población general. 2) resaltar la prevalencia bacteriana. 3) hacer algunas consideraciones sobre el manejo de estos pacientes en un Hospital general y 4) concluir sobre la eficacia de algunos antibacterianos de uso corriente en nuestro medio para controlar la bacteriuria crónica.

MATERIAL Y METODOS

En el año de 1961 se iniciaron las observaciones sobre infección urinaria en la Unidad de Pat. Infecciosa

de la Universidad Nacional. A partir de 1967 prosiguieron en la Sección de Microbiología del Laboratorio Central del Hospital San Juan de Dios de Bogotá.

El estudio bacteriológico se llevó a cabo mediante siembra de la primera orina de la mañana colectada directamente en tubos estériles, de la mitad de la micción, previo lavado del meato uretral. A todos se les practicó recuento de colonias por el método de las diluciones y el aislamiento e identificación de las bacterias se hizo de acuerdo a la técnica seguida por Edwing y Eduars para el estudio de las enterobacterias. Siembras en medios para lavaduras se realizaron cuando se observó crecimiento de estos microorganismos en la placa de agar-sangre. Las cepas de *Estafilococo* fueron sometidas a pruebas de coagulación del plasma humano, fermentación de la manita y en algunos casos se investigó su producción de penicilina mediante métodos biológicos.

Siguiendo el criterio establecido por Kass, consideramos como infecciones verdaderas a los recuentos de 100.000 o más bacterias por cc. de orina no centrifugada; a estos recuentos los hemos denominado significativos. Cuando el recuento bacteriano se situó entre 10.000 y 100.000 bacterias se denominó dudoso y siempre se recomendó la práctica de uno o más urocultivos. Finalmente, los recuentos inferiores a los 10.000 gérmenes por cc. fueron clasificados como contaminados. Las pruebas de susceptibilidad quimio-antibiótica se

realizaron por el método corriente de difusión en agar.

Un grupo seleccionado de 362 pacientes, entre varones y mujeres adultos, fue sometido a tratamiento con diferentes antibióticos con el fin de evaluar el curso de la bacteriuria. Para tal fin se escogieron aquellos pacientes con enfermedad crónica, muy raras veces aguda, que tuvieran función renal normal (evaluada por los niveles de nitrógeno uréico y de creatinina en plasma y por la depuración de creatinina en algunos grupos), permeabilidad de todo el trayecto urinario, sin sonda a permanencia y que no hubieran recibido recientemente antibacterianos. Los controles bacteriológicos y de laboratorio se realizaron el 5º, 10º y 30º día de iniciado el tratamiento. Las siguientes drogas quimio-antibióticas fueron utilizadas:

1. Gentamicina: 24 pacientes; 40 mgs. cada 12 horas por vía intramuscular durante 10 días consecutivos.
2. Hetacina (BL-P 804): 30 pacientes. Una cápsula de 250 mgs. cada 8 horas durante 10 días.
3. Kanamicina: 35 pacientes; 250 mgs. por vía intramuscular cada 12 horas durante 7 días.
4. Oxitetraciclina micronizada: 30 pacientes. El antibiótico se administró por vía endovenosa a la dosis de 100 mgs. 2 veces por semana en 15 pacientes y 100 mgs. semanalmente a los 15 restantes. La duración total del tratamiento fue de 21 días.

5. Cefalotina: 16 pacientes. Un gramo cada 6 horas por vía intravenosa durante 10 días.

6. Sulfametoxipiridazina: 14 pacientes; 500 mgs. cada 12 horas durante 10 días.

7. Colimicina: 23 pacientes. De este grupo 15 recibieron 1.000.000 de Unidades cada 6 horas durante 7 días y ocho 1.000.000 diario intramuscular durante 7 días.

8. Doxiciclina: 25 pacientes. Como dosis inicial 200 mgs. (2 cápsulas de 50 mgs. cada 12 horas) y posteriormente 100 mgs. repartidos en 2 dosis diarias durante 9 días.

9. Metaciclina: 30 pacientes; 15 recibieron 300 mgs. cada 12 horas y quince 600 mgs. cada 12 horas durante 10 días.

10. Cloramfenicol: 30 pacientes; 750 mgs. cada 6 horas durante 7 días.

11. Rifampicina: 15 pacientes; 600 mgs. cada 12 horas oral durante 14 días.

12. Rifampicina: 30 pacientes; 300 mgs. cada 8 horas oral durante 14 días.

13. Ampicilina: 45 pacientes; 3 grs. en una sola dosis oral o repartida en dos tomas durante 14 días.

14. Ampicilina: 15 pacientes; 500 mgs. cada 6 horas oral durante 14 días.

Igualmente se consignan los resultados bacteriológicos de 6.113 uro-

cultivos (Cuadro No. 1) realizados en la Unidad hasta Agosto de 1967 (prevalencia bacteriana y susceptibilidad antibiótica), así como la incidencia de pielonefritis crónica, aguda y conjugada sobre 6.232 autopsias practicadas en el Hospital en un lapso de 12 años (1954 a 1965).

RESULTADOS

Efectividad de algunos quimio-antibióticos en el control de la bacteriuria crónica.

Luego de completar el plan de tratamiento propuesto en los diferentes grupos y realizados los controles bacteriológicos pertinentes, los éxitos obtenidos (referidos a efectivo control de la bacteriuria) fueron del 79, 1% con Gentamicina, 56, 6% a 74,4% con Rifampicina, 63,3% con Hetacilina (BL-P804), 60,0% con Kanamicina, 60,0% con Oxitetraciclina micronizada, 52,2% con Cefalotina, 50,0% con Sulfametoxipiridazina, 47,8% con Colimicina, 44,0% con Doxiciclina, 40 a 44,4% con Ampicilina, 40,0% con Metaciclina y 40,0% con Cloramfenicol. (Cuadro No. 5). La prevalencia bacteriana en general, fue semejante a la que se referirá en el grupo de urocultivos significativos. Las variaciones en la flora, así como la asociación de patógenos, estuvo dentro de los porcentajes estimados en ese grupo.

Por ser la Doxiciclina y la Hetacilina drogas antibióticas en fase III de experimentación (ensayo en humanos), existió el interés de conocer su potencial tóxico sobre el riñón y

el hígado. Con la Doxiciclina se observó elevación en la turbidez del timol en el 18,7% de los casos, con un máximo de 5 U. en un caso; la fosfatasa alcalina mostró elevaciones por encima de lo normal en el 27.0% que no sobrepasaron las 5 U.; ninguna modificación se presentó en las pruebas de transaminasas.

Con la Hetacilina fue posible observar también anomalías en las pruebas funcionales del hígado, especialmente en la turbidez del timol. Esta se observó elevada, sobre las cifras normales, en 8 pacientes; igualmente, por encima de las cifras normales se encontraron elevadas la fosfatasa alcalina en un caso (hasta 5 Unidades), la Transaminasa glutámica-oxalacética en 2 casos (5 y 20 U. respectivamente) y la pirúvica en 1 caso (20 U.). Hematológicamente un paciente mostró descenso apreciable de las plaquetas, sin manifestaciones clínicas (395.000 a 147.000). La creatinina se elevó entre 0.50 y 0.90 mgs. % sobre el nivel normal en 3 casos; finalmente dos casos tuvieron modificaciones en el sedimento urinario: en uno aparecieron cilindros hialinos, hemáticos y granulosos al 5º día de tratamiento con persistencia al 20º día; en el otro los cilindros hialinos y granulosos que habían aparecido al 7º día de tratamiento, no se observaron en un examen posterior.

Prevalencia Bacteriana.

Del total de 6.113 urocultivos realizados, 1.897 tuvieron recuento de colonias superior a 100.000 x cc., 482

entre 10.000 y 100.000 y 1.064 por debajo de 10.000. Fueron negativos 2.670 (Cuadro No. 1).

CUADRO N° 1

UROCULTIVO

Realizados — 1961-1967

Cultivo	No.	%
Significativo	1897	31.03
Dudoso	482	7.88
Contaminado	1064	17.41
Negativo	2670	43.68
TOTAL	6113	100

En el grupo con recuento superior a las 100.000 bacterias por cc. de orina, se aislaron en orden decreciente: *Escherichia coli*, *Klebsiella Aerobacter*, bacterias del género *Proteus* (*P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *P. rettgeri* y *P. morganii*, en su orden), *E. Freundii*, *Paracoli*, *E. intermedium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Alcaligenes fecalis*, *Salmonella typhi* y *Paratyphi* (Cuadro No. 2). Cocos grampositivos (enterococo, estafilococo coagulasa positiva, estreptococo viridans y estreptococo beta hemolítico) tuvieron una incidencia casi despreciable (1,74%). La infección estuvo causada por un sólo germen en el 72,54% (1.376 pacientes), por dos en el 24,14% (458 pacientes) y por tres o más en el 3,32% (63 pacientes). Las asociaciones más frecuentes fueron en su orden: 1) *E. Coli-Klebsiella Aerobacter*. 2) *E. Coli-Proteus* y 3) *E. Coli-Proteus-Klebsiella Aerobacter*.

CUADRO No. 2
PREVALENCIA BACTERIANA SOBRE
1.897 CULTIVOS SIGNIFICATIVOS

Gérmén	No.	%
E. Coli	848	36.88
K. Aerobacter	474	20.61
Proteus (+)	380	16.53
E. Freundii	159	6.92
Paracoli	154	6.70
E. intermedium	99	4.31
P. aeruginosa	50	2.17
Estaf. (coag.)	44	1.91
Alcal. fecalis	36	1.61
Enterococo	27	1.17
Estaf. (coag. +)	9	0.39
Candida albicans	6	0.26
Difteroides	5	0.22
Estrep. viridans	2	0.09
Estrep. Beta.	2	0.09
Salmon. typhi	2	0.09
Salmon. paratyphi	1	0.04
TOTAL	2.299	100

(+) *P. mirabilis*: 245, (64,4%); *P. vulgaris*: 74, (19,4%); *P. rettgeri*: 31, (8,1%) y *P. morganii*: 30, (7,8%).

Sólo fue sometido a control bacteriológico (1 a 5 estudios) el 30,42% (577 pacientes). De este grupo 284 pacientes (44,22%) no presentaron variación en el patógeno o patógenos aislados originalmente; hubo variación bacteriana; bien por cambio por otros patógenos o por adición de uno o más al aislado originalmente, en 262 pacientes (45,11%); finalmente, fueron negativos los controles en el 5,37 (31 pacientes).

Con el interés de hacer una correlación entre los resultados de Anatomía Patológica y los bacteriológicos, fueron tomados al azar 60 casos de pielonefritis crónica diagnosticados por biopsia y/o autopsia. Sólo 36 de ellos (60%) tenían un cultivo significativo; en 20 (33,7%), el cultivo fué negativo, habiéndose repetido éste una vez más sólo en cuatro oportunidades. Finalmente en cuatro (6,66%), los cultivos fueron dudosos y tampoco se repitieron. De manera análoga fueron correlacionados 168 casos con diagnóstico Radiológico de pielonefritis crónica. En este grupo el porcentaje de urocultivos significativos fue ligeramente superior (70,2%); en 46 pacientes (27,5%) los cultivos fueron negativos y de ellos sólo cuatro tuvieron un estudio adicional, que resultó negativo; por último, en cuatro pacientes (2,2%), los cultivos fueron dudosos y tampoco se repitieron.

En general, la prevalencia bacteriana sobre 3.443 cultivos positivos, correspondió a la *Escherichia coli*, *Klebsiella-Aerobacter* y a bacterias del género *Proteus*, entre los bacilos gram-negativos y el *Enterococo* y *Estafilococo coagulasa positiva*, entre los cocos gram-positivos patógenos.

Susceptibilidad Químio-antibiótica

Un total de 1.575 cepas correspondientes a *Escherichia coli*, *Proteus*, *Klebsiella-Aerobacter*, *Paracoli*, *E. intermedium*, *E. Freundii*, *Estafilococo coagulasa positiva*, *P. aeruginosa* y *Alcaligenes fecalis*, fueron sometidos

a prueba de susceptibilidad por el método de difusión en agar. Se usaron discos de Gentamicina (10 mcgs.), Kanamicina (30 mcgs.), Colimicina (1 mcg.), Metaciclina (30 mcgs.), Clo-ramfenicol (30 mcgs.), Cefalotina (30 mcgs.), Doxiciclina (30 mcgs.), Ampicilina (15 mcgs.), y Sulfametoxipiridazina (1 mg.).

Los antibióticos que mostraron mayor efectividad "in vitro" (por lo general superior al 50%) frente a las bacterias mencionadas, fueron en su orden: Kanamicina, Gentamicina, Colimicina, y en los restantes su actividad antimicrobiana estuvo casi siempre por debajo del 50% (cuadro No. 3).

CUADRO N° 3

SUSCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA (%) DE 1.575 CEPAS AISLADAS DEL TRACTO URINARIO. METODO DE DIFUSION EN AGAR

GERMEN	SUCEPTIBILIDAD ANTIBIOTICA %								
	K	GM	CO	AP	MT	CL	CF	dx	SF
E. Coli	84.45	77.06	64.52	68.7	40.48	71.31	16.0	24.0	30.43
Proteus (+)	94.66	77.30	35.62	43.4	12.33	65.48	32.0	0.0	15.79
K. Aerobacter	71.31	83.49	89.13	25.0	19.44	32.00	14.2	14.2	0.0
Paracoli	90.54	88.00	86.96	59.6	30.61	42.50	(++)	(++)	(++)
E. intermed.	91.46	85.53	84.13	30.6	33.33	38.09	(++)	(++)	(++)
E. freundii	88.23	88.68	81.82	17.6	29.79	30.00	(++)	(++)	(++)
Estafilococo	85.7	92.8	24.2	51.4	37.1	32.8	70.0	68.5	(++)
P. aeruginosa	0.0	93.3	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	(++)
Alcal. fecalis	78.26	77.27	62.50	17.6	(++)	(++)	(++)	(++)	(++)

K: Kanamicina; GM: Gentamicina; CO: Colimicina; AP: Ampicilina; MT: Metaciclina; CL: Clo-ramfenicol; CF: Cefalotina; DX: Doxiciclina y SF: Sulfametoxipiridaxina.

(+) Cepas diversas con predominio del *P. mirabilis* y seguido del *P. vulgaris*, *P. rettgeri*, *P. Morganii*.

(++) No contabilizadas debido al reducido número.

La Kanamicina y Gentamicina fueron superadas en efectividad por la Colimicina sólo frente a la *Klebsiella-Aerobacter*; ante las restantes cepas los dos primeros antibióticos se mostraron decididamente superiores

a todos los demás. Es importante mencionar la elevada resistencia mostrada por la *Pseudomonas aeruginosa*, la cual, al menos "in vitro", sólo fue susceptible a la Gentamicina (93,3%) y muy escasamente a la

Colimicina (3,3%); los demás antibióticos no mostraron ninguna efectividad frente a esta bacteria. El estafilococo coagulasa positiva fue muy sensible a la Gentamicina, Kanamicina y Cefalotina y en menor grado las restantes drogas.

Incidencia de Pielonefritis sobre material de autopsias.

De la revisión de 6.232, llevadas a cabo en el Departamento de Anatomía Patológica de este Hospital, (1954 a 1965), se encontraron 751 casos de pielonefritis, lo que da una incidencia promedio de 12.05%. El mínimo fue de 4,80% en 1958 y el máximo de 21.15% en 1961 (cuadro No. 4). Sobre 327 autopsias correspondientes a los años de 1961, 1963, 1964 y 1965 fue notorio el predomi-

nio de la forma crónica (74.15%) sobre la forma aguda (21,09%). Sólo 21 casos (4,76%), correspondían a procesos agudos sobreagregados a una antigua pielonefritis crónica.

CUADRO No. 4

FRECUENCIA DE PIELONEFRITIS EN MATERIAL DE AUTOPSIAS 1954-1955.

HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS — BOGOTÁ.

Año	AUTOPSIAS	Pielonefritis	%
1954	142	9	6.34
1955	194	18	9.28
1956	306	19	6.21
1957	404	21	5.20
1958	521	25	4.80
1959	669	36	5.38
1960	757	56	7.40
1961	747	158	21.15
1962	781	126	16.13
1963	561	102	18.18
1964	550	101	18.36
1965	600	80	13.33
TOTAL	6.232	751	12.05

CUADRO No. 5

EFFECTIVIDAD DE ALGUNOS ANTIBACTERIANOS EN EL CONTROL DE LA BACTERIURIA CRÓNICA (*)

Droga antibacteriana	Pacientes Nº	Vía de administración	Duración del Trata.	Dosis Total (grs.)	Exito (%)
Gentamicina	24	I.M.	10	0.800	79.1
Rifampicina	15	ORAL	14	16.8	74.4
Hectacilina (**)	30	ORAL	10	7.5	63.3
Kanamicina	35	I.M.	7	3.5	60.0
Oxitetraciclina Micronizada	30	I.V.	21	0.600	60.0
Rifampicina	30	ORAL	14	12.6	56.6
Cefalotina	16	I.V.	10	40.0	52.2
Sulfametoxipiridazina	14	ORAL	10	10.0	50.0
Colimicina	23	I.M.	7	7-28 Mill.U	47.8
Ampicilina	45	ORAL	14	42	44.4
Doxiciclina	25	ORAL	10	1.1	44.0
Ampicilina	15	ORAL	14	28.0	40.0
Metaciclina	30	ORAL	10	6-12	40.0
Cloramfenicol	30	ORAL	7	21.0	40.0

(*) Todas observaciones personales.

(**) Penicilina semisintética rotulada BL-P 804.

DISCUSION

En la actualidad existen muchas razones para considerar a las infecciones del tracto urinario como a una de las enfermedades de mayor interés clínico, debido a su extraordinaria frecuencia y al hecho de que la gran mayoría son crónicas y comúnmente asintomáticas, lo cual las hace de diagnóstico difícil. Estas formas crónicas siguen en frecuencia a las infecciones del tracto respiratorio²⁶. Los casos agudos, raros en adultos en relación con su aparición en niños y en embarazadas⁸, no tienen mayor dificultad diagnóstica.

Hasta no hace mucho tiempo era común aceptar como muy frecuente la pielonefritis en el material de autopsia. En la actualidad algunos autores consideran que no sobrepasa el 3%. Sin embargo, estudios recientes han mostrado 57% de incidencia de pielonefritis en pacientes fallecidos en uremia y 22,8% en riñones trasplantados¹². Para Edmonson (citado 6), la frecuencia en material de autopsias es del 0.7% al 4.8%. Para otros investigadores (citado 8) puede llegar hasta el 33%.

En la revisión de 6.232 autopsias, practicadas en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, en el lapso comprendido entre 1954 y 1965 se encontraron 751 casos, para una incidencia promedio del 12.5%. La menor cifra fue de 4,80% en el año de 1958 y la máxima de 21,45% en 1961. Hasta 1960 la frecuencia no es muy dispar, pero a partir de 1961 las cifras aumentaron significativamente.

Estas diferencias podrían explicarse por ser las autopsias estudiadas por patólogos diferentes y por examinarse en muchas ocasiones riñones terminales, prestándose a confusión con nefroesclerosis.

La abrupta diferencia en las cifras halladas de 1954 hasta 1960, comparadas con las obtenidas de 1961 en adelante, posiblemente tenga explicación en base a los estudios bacteriológicos cuantitativos de orina, los cuales no se realizaban hasta 1960 en el Hospital. Luego de este año, el patólogo tuvo a su alcance los protocolos bacteriológicos para correlacionarlos con los hallazgos de autopsia.

Las formas clínicas halladas están de acuerdo con las referidas por otros autores. El predominio de la forma crónica (74,15%) sobre la forma aguda (21,09%) fue notorio; el número de casos conjugados, fue despreciable. (4,76%).

Experimentalmente no es fácil producir infección urinaria en animales sanos²¹. La introducción a través de la uretra, de la vejiga o por vía intravenosa de *Escherichia coli* y *Proteus Vulgaris*, no causan infecciones; sólo el *Estafilococo coagulasa positiva* puede infectar los riñones en estas condiciones.

La situación cambia cuando se obstruyen los uréteres o se produce daño renal físico o químico, con aumento de la susceptibilidad a la infección. Se acepta en general, que las alteraciones anatómicas o funcionales que impiden el libre pasaje

de orina al exterior, predisponen a la infección ascendente. Si la anomalía no es corregida, el paciente está expuesto a periódicos ataques, requiriendo por lo tanto largos períodos de tratamiento supresivo. En los niños especialmente, si se buscan cuidadosamente anomalías luego el primer ataque de pielonefritis, se encuentran en cerca de un 30%²¹. Stansfeld estudió 350 niños con pielonefritis, diagnosticados por diversos medios y encontró que 45% tenían anomalías mayores y 36% reflujo vesico-ureteral u obstrucción del cuello vesical.

Bacteriológicamente puede decirse que son la *Escherichia coli*, la *Klebsiella*, *Aerobacter* y el *Proteus* los gérmenes más comunes en todas las latitudes. Las cifras de prevalencia de *E. coli* es más o menos semejante a la encontrada por Talngren²⁷ en He'sinki pero mucho menor que la referida por Little¹² en Londres y por Murdoch¹⁶ en Edimburgo. En cuanto a *Proteus* se refiere, los resultados son también acordes. Llamativamente la *Klebsiella-Aerobacter* es poco referida como germen causal en otras partes del mundo. La *Pseudomonas aeruginosa*, habitualmente presente en pacientes que tienen sonda a permanencia o en aquellos que han sido cateterizados a repetición¹⁵ en nuestro medio es de escasa frecuencia, el contrario de lo que ocurre en Helsinki en donde llega al 14,2%²⁷. Entre los cocos gram-positivos el Enterococo es más común que el estafilococo coagulasa positiva y los estreptococos viridans y

Beta hemolítico. Rupp (cit. 21), refiere una alta incidencia de pielonefritis en recién nacidos producida por estafilococo patógeno, la cual es consecuencia de lesiones dérmicas piógenas; comúnmente se acompaña de sepsis. Se supone que éste tipo de infección sea capaz de dejar abierto el camino para otra futura por gram-negativos. De todas maneras en nuestro medio y en todas partes del mundo, tratándose de infección crónica, los importantes son los bacilos gram-negativos; el 3,75% es producida por cocos gram-positivos y de éste sólo en un reducido número de casos se aisla un patógeno. En contra de lo referido por algunos autores, en nuestros pacientes es más común la infección producida por un solo germen (72,54%). La asociación de dos y tres patógenos es relativamente baja (24%, 14% y 3,32% respectivamente). Cuando la infección fue mixta fueron la *Escherichia coli* y la *Klebsiella-Aerobacter* los más frecuentemente asociados seguidos por la *E. coli-Proteus* y *E. coli-Proteus-Klebsiella Aerobacter*.

Entre los fármacos utilizados fueron la Kanamicina, la Gentamicina y la Colimicina las drogas más efectivas "in vitro". Parece existir una correlación entre la efectividad demostrada por la Kanamicina y la Gentamicina "in vitro" y su éxito en pacientes con infección urinaria crónica.

En general, fue la *E. coli* la cepa más sensible a todos los antibióticos utilizados, seguida por el *Proteus* y la *Klebsiella-Aerobacter*. Continúa

presentando la *Pseudomonas aeruginosa* un alto grado de resistencia tanto "in vitro" como "in vivo" frente a la casi totalidad de los antibacterianos a excepción de la Gentamicina.

El *Estafilococo* parece haber cambiado de nuevo su sensibilidad a los antibióticos. Hasta hace poco era un hecho corriente la resistencia "in vitro" a casi todos los antibacterianos, razón por la cual, con toda justeza conformó con la *Pseudomonas aeruginosa* y los bacilos del género *Proteus*, el grupo problema de la Patología Infecciosa. Hoy lo vemos comúnmente sensible a la mayoría de los antibacterianos y sin embargo las infecciones que producen son difíciles de erradicar.

El control clínico de la infección urinaria continúa siendo inadecuado por parte del médico de práctica general y aún por el internista. El escaso 30,42% de pacientes que fueron controlados bacteriológicamente, da una idea del desprecio que tienen médico y paciente por esta enfermedad.

Como atenuante debemos admitir, que una buena parte de nuestros pacientes no residen en la ciudad y por lo tanto no asisten a los controles. Sin embargo, es común observar cómo pacientes hospitalizados son dados de alta sin un control bacteriológico siquiera, luego del tratamiento con antibacterianos. El descuido y el desconocimiento por parte de muchos médicos de ciertos aspectos farmacocinéticos de los antimicrobianos y de la evolución de la

pielonefritis crónica, conducen a este inadecuado control. Anotábamos que 66 de 228 casos de pielonefritis crónica, demostrados por biopsia y/o radiología, tuvieron cultivo de orina negativo. Sólo en 8 de ellos, el médico, solicitó un 2º y un 3er. control; en los restantes casos no hubo mayor interés por demostrar bacteriológicamente la infección y en consecuencia lograr un acabado estudio del paciente.

Es de opinión unánime que el tratamiento medicamentoso de la pielonefritis es poco satisfactorio y la recurrencia que sigue al discontinuar el mismo es muy común. Los pacientes con enfermedad crónica deben ser seguidos por largos períodos de tiempo, con un programa de terapéutica supresiva prolongada siendo necesario, en ocasiones, interrumpirlo por manifestaciones de intolerancia o reacciones tóxicas¹³, con todos los inconvenientes inherentes a los tratamientos de larga duración, los inevitables fracasos y las recidivas, en algunos casos los resultados son alentadores y de ninguna forma renunciar a los antimicrobianos es deseable. Es sí necesario obtener una concentración medicamentosa sanguínea e hística adecuada y utilizar la droga electiva frente a cada germen.

Poca atención se presta actualmente a la influencia del pH urinario en relación a la actividad de algunos agentes antibacterianos²⁷. Está demostrado que la Ampicilina, la Oxitetraciclina y el Sulfatiazol, aumentan su efecto antimicrobiano en

medio ácido, de manera tal que si son usadas frente a bacilos del género *Proteus* por ejemplo, que eleva el pH hasta 9, deben asociarse a acidificantes como manera única de lograr efectos positivos; la Kanamicina y la Estreptomicina, por el contrario, son más efectivas en medio alcalino. Entonces, será racional ajustar el pH urinario al punto óptimo en el cual un antibacteriano actúa, así como también ejecutar las pruebas de susceptibilidad antibiótica en medios de cultivo con PH variables.

La evaluación de los antimicrobianos empleados en estas infecciones es difícil debido a la necesidad de hacerlo mediante control bacteriológico, el cual es tomado como criterio de curación¹⁴. La eliminación de la bacteriuria no es siempre determinativa de la efectividad de un antibiótico en la remoción de los micro-organismos alojados en el parénquima renal y que no aparecen en la orina. La biopsia renal, aún si ella fuera posible como método de control en todos los casos, no resuelve el problema y el interrogante de si hay o no persistencia de la infección no es despejado ya que la pielonefritis puede ser sólo focal.

La similitud entre la pielonefritis humana y la experimental obtenida en ratas, llevó a Lipman y Col.¹⁴ a tratar series de estos animales con Ampicilina, Tetraciclina, Estreptomina y Penicilina, durante un período de 6 días. A pesar de lograr la esterilización de la orina entre el 45 y 100% de los casos, la mayor parte

de los cultivos de riñón (46 a 100%), permanecieron infectados. Entonces existe una discrepancia entre los resultados obtenidos a partir de la orina y del parénquima renal, lo cual demuestra inconsistencia en el criterio de curación de la pielonefritis por la sola esterilización de la orina. Desafortunadamente, en la práctica clínica el criterio de curación no puede ser otro que bacteriológico y/o histopatológico. La experiencia lograda durante años con algunos antimicrobianos, así como las recaídas observadas después de la supresión de los mismos, sólo me permiten concluir sobre la capacidad que tienen para controlar momentáneamente la bacteriuria crónica y no sobre su capacidad curativa. Considero que la Gentamicina, la Rifampicina, la Hetacilina, la Kanamicina, la Oxitetraciclina micronizada y la Cefalotina deben emplearse electivamente en su orden, en pacientes con infección urinaria crónica, por lo menos hasta el momento. La sulfametoxipiridazina, la Colimicina, la Doxicilina, la Ampicilina, la Metaciclina y el Cloramfenicol deben considerarse como drogas de segundo orden. En Inglaterra por el contrario con la Sulfametoxipiraxina se han obtenido resultados satisfactorios entre el 60 y 66%^{12,23}. Los resultados obtenidos con la Nitrofurantoína sódica son alentadores ya que ascienden al 82%¹⁰. Otros investigadores utilizando Kanamicina, Cloramfenicol y derivados de la Oxitetraciclina^{5 16 18 19 20}, han logrado éxitos en el 78%, 40% y 50% respectivamente.

Es ya habitual esperar la recaída luego del uso de antimicrobianos, la cual puede llegar al 75% cuando el tratamiento ha sido de corta duración¹². En el 30 a 75% de los casos, se desconoce la causa²² y muchas veces es imposible discernir si se trata de una recaída o una reinfección. La inmunología ha venido a prestar ayuda mediante la determinación de aglutininas o hemaglutininas, que pueden establecer infecciones pasadas o presentes y aún arrojar luz sobre los serotipos bacterianos causales²⁹. Durante el tratamiento se cree estas recaídas obedecen a las dosis insuficientes, a la presencia de anomalías del tracto urinario, a las cateterizaciones múltiples, etc.

El estudio de las variantes resistentes es de sumo interés cuando se trata de correlacionarlas con el uso de antimicrobianos. Algunas infecciones urinarias persistentes y recurrentes, pueden ser debidas a la habilidad que tienen los microorganismos para permanecer en el riñón como variantes bacterianas llamados "proto-plastos", formas L o "esferoplastos"⁹. Se ha demostrado que estas variantes son inducidas "in vitro" por muchos antibióticos y factores séricos como la lisozima³⁰ y los extractos leucocitarios¹. También se han obtenido "in vivo" en animales de experimentación. Probablemente cada bacteria o especie bacteriana es capaz de formar una variante, la cual tiene habilidad para proliferar y revertirse a la clásica bacteria. Parece que esa variante resiste la acción bactericida del suero y el ataque de muchos antibióticos.

En infecciones del tracto urinario se han observado directamente al microscopio formas bizarras en la orina de pacientes que están recibiendo antibióticos^{3 28}. Tal hecho sugiere que estas formas "L" puedan ser una de las causas de la persistencia, cronicidad, así como la recurrencia de la infección. La existencia de estas variantes filtrables es reconocida desde el año de 1.931, pero sólo hasta 1951 Voureka²⁸ las observó en pacientes tratados con Cloranfenicol y pudo revertirlas a la bacteria original luego de repetidas siembras. Más tarde Braude y Col.³ y Alderman y Col.² reportaron dichas formas, dos de las cuales son revertidas a *Escherichia coli* y *Proteus*, cuando provenían de pacientes tratados con Penicilina. Gutman y Col.⁹, han hecho experiencias de reversión de "proto-plastos" a *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* y *Streptococo fecalis*, cuando los pacientes concomitantemente estaban recibiendo Ampicilina, Cefalotina o Cloranfenicol; sobre 57 casos estudiados, demostraron proto-plastos en el 19%. Consideran a estas variantes como patógenas, por lo cual, se hace necesaria su identificación para definir su relación con las infecciones crónicas y su recurrencia. No sobra decir que tal identificación es muy difícil.

Estos estudios con "proto-plastos" confirman lo aseverado por Lipman y Col.¹⁴, acerca del concepto que debe tenerse de la supresión de la bacteriuria como criterio para considerar satisfactorio un tratamiento antimicrobiano. Debemos admitir, entonces, que algunos conceptos de patogé-

nesis, diagnóstico, tratamiento y control de la infección urinaria, deben ser reevaluados.

Futuros estudios al respecto, que contesten a satisfacción la razón por la cual estas variantes aparecen "in vivo" sin el uso de antimicrobianos, que dicten normas para lograr su erradicación, que simplifiquen las

técnicas para aislamiento, identificación y manejo, cambiaran el criterio terapéutico actual de estas infecciones. Hasta tanto ello no ocurra debemos conformarnos, claro está con cierta reserva, con usar los antimicrobianos actuales, asociados a las medidas accesorias que cada caso en particular requiera, como manera única de tratar el padecimiento.

RESUMEN

Un grupo seleccionado de 362 pacientes adultos entre varones y mujeres, fueron sometidos a medicación quimio-antibiótica para evaluar el curso de la bacteriuria crónica. Los mejores resultados se obtuvieron luego del uso de la Gentamicina (79.1%) Rifampicina (74.4%), Hetacilina (63.3%), Kanamicina (60.0%), Oxitetraciclina micronizada (60.0%) y Cefalotina (52.2%). Con sulfametoxipiridazina, Colimicina, Doxiciclina, Ampicilina, Metaciclina y Cloramfenicol los resultados variaron entre el 40 y 50%.

Durante el lapso comprendido entre 1961 y 1967, fueron estudiados 6.113 urocultivos obteniéndose recuentos significativos por encima de 100.000 o más bacterias, en el 31.03%. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron en su orden: Escherichia coli, Klebsiella Aerobacter, Proteus, Escherichia freundii, Paracoli, E. intermedium y P. aeruginosa. Las infecciones por cocos gram-positivos fueron escasas, predominando en

ellas el Enterococo y el Estafilococo coagulasa positiva.

La susceptibilidad antibiótica de las bacterias aisladas del tracto urinario, fue sobresaliente con Kanamicina, Gentamicina, Colimicina y Ampicilina. La Escherichia coli fue la cepa más sensible a todos los antibióticos utilizados, seguida por el Proteus y la Klebsiella Aerobacter. La Pseudomonas aeruginosa continúa siendo el patógeno problema, ya que mostró resistencia a todos los antibióticos con excepción de la Gentamicina.

Sobre la revisión de 6.232 autopsias, practicadas en doce años en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital, se encontraron 751 casos de pielonefritis crónica, aguda o conjugada, con cifras que oscilaron entre 4.80 y 21.15% según el año, con una cifra promedio de 12.05%, la cual está por encima de la mayoría de las referidas en otras partes del mundo.

SUMMARY

A selected group of 362 adult male and female patients was placed under chemotherapy and antibiotic treatment in order to determine the course of chronic bacteriuria. The best results were obtained with Gentamycin (79.1%), Rinfampycin (74.4%), Hectacyllin (63.3%), Kanamycyn (60.0%), Micronized Oxitetracyclin (60.0%) and Cephalotin (52.2%). With Sulfametoxipiridizin, Colimycin, Doxicyclin, Ampicyllin and Cloramphenicol, results ranged from 40% to 50%.

Throughout the years 1961 to 1967, 6,113 urine cultures were studied having found significant results of counts over 100,000 bacterias in 31.03% of them. The bacterias most often isolated were in the following order: *E. coli*, *klebsiella aerobacter*, *proteus*, *escherichia freundii*, *paracoli*, *E. intermedium* and *P. aeruginosa*. Infections produced by gram positive cocci were relatively few,

being predominant the enterococci and staphylococci.

The most outstanding antibiotic inhibition of growth of the bacterial cultures isolated from urinary tract was with kanamycin, gentamycin and colimycin. *E. coli* was the most sensitive strain to all antibiotics tested, followed by *proteus* and *klebsiella aerobacter* strains. *Pseudomonas aeruginosa* still continued to be a difficult pathogen, since it presented resistance to all antibiotics with the exception of gentamycin.

Reviewing 6,232 post mortem examinations carried out during a twelve years period at the Department of Pathology of the University Hospital, it was found that 751 cases were due pyelonephritis, chronic acute or combined, with a yearly range of 4.8% to 21.15% and mean of 12.05% which is above of the figures shown by other wide studies.

BIBLIOGRAFIA

1. Amano, T., Seki, Y., Fujikawa, K. Kashiba, K. and Schikawa, S.: "The isolation and characterization of protoplast from *E. Coli B.* with the treatment of leucocytes extract". *Med. J. Osaka Univ.*, 7, 245, 1956.
2. Alderman, M. H. and Fredman, L.R.: "Experimental pyelonephritis. X. The direct injection of *E. Coli* protoplast into the medulla of the rabbit kidney". *Yale J. Biol. Med.*, 36, 157, 1963.
3. Braude, A.I., Sieminski, J. and Jacobs, I.: "Proteolite formations in humane urine". *Trans. Ass. Am. phyans.*, 74, 234, 1961.
4. Carey, W.F., Muschell, L.H. and Baron, L. S.: "The formation of bacterial protoplast in vivo". *J. of Immunol.*, 84, 183, 1960.
5. Dube, A. H.: "Kanamycin in the treatment of chronic urinary infections". *Ann. of the New York Ac. of Sci.*, 76 (2): 265, septiembre 30, 1958.
6. Edmonson, H.A., Reynolds T.B. and Jacobson, M.G.: "Renal papillary necrosis with special reference to chronic alcoholism". *Arch. Int. Med.*, 118 (3): 255, septiembre 1966.

7. Friedenberg, M.J., Eisen, S. and J. Kissane.: "Renal angiography in pyelonephritis, glomerulonephritis, and arteriolar nephrosclerosis". *The Am. J. of Roentg. Rad. Ther. and Nuclear Med.* 95 (2): 349, Oct., 1965.
8. Gaul, M.H. and Dossetor, J.: "Chronic pyelonephritis. Relative incidence in trasplants recipients". *The New Eng. J. of Med.*, 275 (15): 813, octubre 13, 1966.
9. Gutman, L.R., Turck, M., Petersdorf, G. and Wedwood, R.J.: "Significance of bacterial variants in urine of patients with chronic bacteriuria". *J. of Clin. Invest.*, 44 (12): 1945, diciembre 1965.
10. Hoja, W.A., Heiner, J.O. and Smith, M.R.: "Asyntomatic bacteriuria in pregnancy". *J. Obst and Gynec.*, 24: 458, 1964.
11. Kass, W.J.: "Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract". *A.M.A. Arch. Int. Med.*, 100: 709, 1957.
12. Little, P.J.: "The incidence of urinary infection in 5.000 pregnant women". *The Lancet*, II (7470): 925, octubre 29, 1966.
13. Lew, H. and French, S.W.: "Tetracycline nephrotoxicity and nonoliguric acute renal failure". *Arc. Int. Med.* 118 (2): 123, Aug., 1966.
14. Lipman, R.L., Tyrell, E., Small, J. and Shapiro, A.: "Evaluation of antibiotic therapy in acute pyelonephritis produced by *Escherichia coli* in rats". *The J. of Lab. and Clin. Med.*, 67 (4): 546, April, 1966.
15. Moore, B.: "An outbreak of urinary *Pseudomonas aeruginosa* infection acquired during urological operations". *The Lancet*, II (7470): 929, Oct. 29, 1966.
16. Murdoch, J. McC., Geddes, A.M., Tulloch. W.S., Newsan, J.E., Thompson, W.N., Bidwell, D. and Wallace, E.I.: "The problem of pyelonephritis: *The Practitioner*, 196 (1176): 800, June, 1966.
17. Monson, O. J., Armstrong, D., Pion, R.J. and Deight, R.: "Bacteriuria during pregnancy". *Am. J. Obst. and Gynec.*, 85: 511, 1963.
18. Petersdorf, R.G.: "Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics". *New Eng. J. of Med.*, 267: 999 1962.
19. Rocha, P.H.: "Uso de Cloranfenicol en infecciones del tracto urinario". *Rev. Fac. Med. Bogotá Col.*, 34 (4): 149, Oct. Dic. 1966.
20. Rocha, P.H.: "Empleo de la 6-metileno-hidroxitetraciclina (Metaciclina) en infecciones crónicas del tracto urinario". *Rev. Fact. Med. Bogotá, Col.*, 34 (3): 81, julio-Sept. 1966.
21. Stamsfeld, J.M.: "Observation relating to incidence and etiology of urinary infections in children". *Brith. Med. J.*, (5488): 631, March 12, 1966.
22. Standfeld, J.M.: "Relapses of urinary tract infections in children". *Brith. Med. J.*, 1 (5488): 635, March 12, 1966.
23. Switzer, S.: "The clean voided urine culture in survey in populations for urinary tract infections". *Lab. Clin. Med.*, 55: 557, 1960.
24. Shapiro, A. P., Moutsos, S. S., Kricher, E. and Sapira, J.D.: "Hypertension, Pyelonephritis, and renal failure". *The Am. J. of Card.*, 17: 638, May, 1966.
25. Sánchez, T.F., Rocha, P.H., Palacino, G.A.J. y Rubio, J.: "Bacteriuria en las pacientes con toxemia gravidica". *Rev. Col. Obst. y Ginec.*, 16 (1): 23, enero, Feb. 1965.
26. Sanjurjo, L.A.: "The problem of chronic pyelonephritis". *Med. Clin. of N. Amer.*, 43: 1601, 1959.
27. Tallgren, L.G. and Bonadorff von C.H.: "The effect of varying the pH level upon the sensitivity of urinary bacteria to antibiotics". *Act. Med. Scand.*, 178 (Fasc. 5): 543, Nov. 1955.
28. Voureka, A.: "Bacterial variants in patients treated with Chloramfenicol". *The Lancet*, 1, 27, 1951.
29. Vosti, K.L., Monto, A.S. and Rantz, L.A.: "Host-parasite interaction in patients with infections due to *E. Coli*. II Serologic response of the host". *The J. of Lab. and Clin. Med.*, 66 (4): 613, Oct. 1955.
30. Weibull, D.: "The isolation of protoplast from bacillus megaterium by controlled treatment with liozima". *J. Bact.*, 66, 688, 1953.