

## **EMPLEO DE LA 6-METILENO-HIDROXITETRACICLINA (Metaciclina) EN INFECCIONES CRONICAS DEL TRACTO URINARIO\***

Por

**Hernando Rocha Posada \*\***

Un nuevo antibiótico, derivado de la oxitetraciclina, por deshidrogenación de sus carbonos 5 y 6, ha entrado en la práctica clínica. Esta nueva substancia, cuyo nombre químico corresponde a la 6 metileno-hidroxitetraciclina, posee espectro similar al de la oxitetraciclina, siendo por lo tanto activa contra gérmenes gram negativos y gram positivos. Estudios experimentales y ensayos clínicos la demuestran efectiva frente al estafilococo, estreptococo y neumococo especialmente, y también contra un buen número de gérmenes gram negativos del grupo de las enterobacterias, incluyendo la *Salmonella typhosa*. Se usa bajo la forma de hidrocloruro.

La metaciclina se absorbe fácilmente por el tracto digestivo, obteniéndose niveles sanguíneos elevados y sostenidos por espacio de doce horas. Se elimina sin ninguna modificación metabólica por la orina y las heces especialmente, y también por la bilis, como ocurre con la oxitetraciclina.

En esta comunicación se refieren los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con infección urinaria crónica tratados con el mencionado antibiótico.

### **MATERIALES Y METODOS**

Para el estudio fueron seleccionados treinta pacientes adultos, hospitalizados en la Sección de Medicina Interna del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá. El diagnóstico de infección urinaria se hizo esencialmente por el cultivo de orina. La muestra fue tomada sin sonda, de la primera micción de la mañana, recibida en tubos estériles, luego de un cuidadoso lavado con jabón y agua de los genitales externos. Se desechará la primera parte de la micción, colectándose la intermedia, la cual fue sembrada en medios adecuados para gérmenes gram negativos y gram positivos, por el método de las diluciones. Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes con recuentos superiores a 100.000 bacterias por cc. de orina y en los cuales no existía ninguna condición anatómica, congénita o adquirida, causante de persistencia de la infección, como calcosis, estrecheces y acodaduras uretrales, crecimiento prostático, sonda vesical a permanencia, etc.

\* Trabajo llevado a cabo en la Unidad de Patología Infecciosa de la Sección de Medicina Interna, U. N. Hospital de San Juan de Dios, de Bogotá, con la subvención de los Laboratorios Pfizer.

\*\* Instructor Asociado de Medicina Interna. Director de la Unidad de Patología Infecciosa.

Los gérmenes causales, identificados por métodos bioquímicos, fueron sometidos selectivamente a las pruebas de sensibilidad quimio-antibiótica por los métodos de las diluciones en tubo y del disco. Sin tener en cuenta resistencia o sensibilidad a la metaciclina, dos grupos de pacientes recibieron, uno 300 mg. y otro 600 mg. cada 12 horas, durante un período de diez días. Controles bacteriológicos se practicaron a los cinco, quince y treinta días de iniciado el tratamiento.

### RESULTADOS

En el primer grupo, o sea el que recibió 300 mg. cada 12 horas, fue posible controlar la bacteriuria, demostrable en los tres controles practicados, en el 32.06%. Las bacterias halladas fueron en orden decreciente: *Escherichia coli*, *Escherichia intermedium*, *Escherichia freundii*, *Klebsiella aerobacter* y *Proteus mirabilis*. La sensibilidad a la metaciclina, utilizando discos con 30 y 50 mcg., así como por el método del tubo, demostró resistencia a la droga en el 80% de los casos.

En los diez casos en los cuales no se pudo controlar la bacteriuria, no hubo variación bacteriana, a excepción de dos casos, producidos uno por *Pseudomonas aeruginosa* y otro por *Salmonella paratífica-A*. En estos pacientes también la resistencia a la metaciclina ascendió al 80%.

Dentro del grupo que recibió 600 mgs. cada doce horas, fue posible controlar la bacteriuria en el 46.6%. Los hallazgos bacteriológicos en los casos exitosamente tratados, así como en los fracasos no tuvieron, en general, variación en relación con el primer grupo. La resistencia a la metaciclina fue el 86.0% aproximadamente en los casos que respondieron como en los que no respondieron a la terapéutica.

En general, sobre los treinta pacientes observados, fue posible controlar

la bacteriuria en el 40%. De estos casos, 75% eran producidos por un solo patógeno y 25% tenían una asociación bacteriana.

De los 18 pacientes en quienes no se pudo controlar la bacteriuria (60%), el 83.8% eran producidos por un solo germe y los restantes por una asociación de patógenos. Referente a la sensibilidad bacteriana a la metaciclina, diez de los doce casos exitosamente tratados (83.4%), así como quince de los diez y ocho fracasos (83.4%) se mostraron resistentes.

Es interesante anotar que cinco (27.7%) de aquellos pacientes que no respondieron a la metaciclina, así como tres de los exitosamente tratados, habían recibido por tiempo prolongado otros antibióticos y quimioterápicos (cloromicetina, tetraciclina, estreptomicina, sulfisoxazole y sulfametoxtipiridazina), sin lograr controlar la bacteriuria.

### COMENTARIOS

Las infecciones crónicas del tracto urinario muy comúnmente pasan desapercibidas debido a la ausencia de síntomas urinarios. Por lo general se trata de una serie de episodios inaparentes, los cuales, sin embargo, juegan papel importante en una serie de manifestaciones patológicas que incluyen prematuez (13) y muerte neonatal más frecuentes en mujeres con bacteriuria que en aquellas sin ella, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial (7-8-96), etc.

La mayor parte de los microorganismos causales de infección aguda y crónica, se muestran sensibles "in vitro" a un gran número de quimio-antibióticos. A pesar de ello, sólo aproximadamente un 40% responden clínicamente, aunque no todos con desaparición de la bacteriuria (6).

El lógico tratamiento (11-15) debe contemplar si la infección es crónica o aguda, si es baja o alta, si está

complicada o no, si existieron maniobras urológicas o quirúrgicas previas, etc. En todo caso el primer requisito de la terapéutica, en las formas no complicadas, es la erradicación del organismo infectante. Para lograrlo es necesario tener en cuenta ciertos aspectos farmacológicos y farmacodinámicos del agente terapéutico, como son la concentración sanguínea y urinaria, su poder bacteriostático o bactericida, la vía de administración y eliminación y la posibilidad de empleo prolongado sin efectos nocivos (15). Finalmente, es necesario tener en cuenta la virulencia del microorganismo y la susceptibilidad a los antibióticos y quimioterápicos (9).

Si bien algunos estudios experimentales sugieren que el componente bacteriano puede ser resuelto por el organismo, por medio de mecanismos de defensa humoral y celular (11-15), es azaroso esperar esta eventualidad. Por ello, siempre ante una infección urinaria, aunque ella sea asintomática, se debe tratar de controlar la bacteriuria con antibacterianos, teniendo en cuenta que muchas de las manifestaciones tóxicas de los mismos, son más aparentes y más graves bajo ciertas condiciones, como es el caso de la insuficiencia renal (4-5-14).

Una cuidadosa evaluación debe hacerse durante y después del tratamiento. Cultivos de control se practicarán al tercero o cuarto días de iniciado el mismo y varias veces luégo de concluído (11-15). Si la terapéutica es beneficiosa, la orina se mostrará estéril durante el tratamiento y continuará luégo de descontinuado el mismo. Si durante la terapia el microorganismo persiste en la orina, se considerará resistente y la droga tendrá que cambiarse. Ahora bien, si luégo de terminado el tratamiento persiste el mismo germen, o se agrega otro por sobreinfección, se considerará un fracaso terapéutico y el paciente debe ser reevaluado nuevamente.

La recurrencia de la infección es común en aquellos pacientes con enfermedad asociada del tracto urinario y en los que la terapéutica antimicrobiana fue insuficiente para destruir algunas bacterias o para prevenir la aparición de otras. Sin embargo, es también común en pacientes sin enfermedad asociada del árbol urinario (3). Esta recurrencia, por lo general, revela cambios de una bacteria por otra (12), razón que aducen algunos autores para recomendar la asociación medicamentosa (3).

Las estadísticas sobre control efectivo de la bacteriuria son decididamente desalentadoras. Los mejores resultados los refiere Petersdorf (12), quien obtuvo esterilización de la orina, en pacientes con infección urinaria crónica, en el 75% usando kanamicina, en el 57% de los casos tratados con tetraciclina y en el 50% de los tratados con cloranfenicol. Dube (2) por su parte relata éxito en el 75% de los casos tratados con kanamicina, y Séneca y col. (13) en 66.2% empleando compuestos sulfamídicos (28.1% de curación completa y 38.1% de respuesta satisfactoria inicial con recurrencia posterior). Los derivados de la serie 1,8 naphthyridine, se muestran efectivos entre el 53.8 y 70% (1-10).

Puede considerarse como satisfactorio el haber controlado la bacteriuria en el 40% de los casos. Dicho porcentaje está de acuerdo con lo referido por otros autores para la misma droga y es comparable a los resultados obtenidos con otros quimio-antibióticos. Debe sumarse a esto la facilidad de administración y la posibilidad de efectuar tratamientos por tiempo prolongado, como es lo requerido, en tratándose de infección urinaria crónica.

Los gérmenes demostrados en nuestro medio no difieren de los hallados en otras partes. Las bacterias del género *coli* y *Proteus* así como la *Kleb-*

*siella aerobacter* son las más comúnmente encontradas (2-5). La *Pseudomonas aeruginosa*, el enterococo y el estafilococo patógeno, son muy poco frecuentes (9). La sensibilidad a los antibióticos, de gérmenes del género *Proteus*, así como de la *Pseudomonas aeruginosa* es escasa (5), aunque también la *Klebsiella aerobacter* y el coli se muestran resistentes a la tetracicina, cloranfenicol, polimixina y compuestos sulfamídicos (3-12). Estas pruebas de sensibilidad, practicadas por el método del disco o por el de las diluciones, obviamente son una ayuda para el clínico en la elección del agente terapéutico. Sin embargo, en la práctica diaria se observan numerosos casos exitosamente tratados

con drogas que de acuerdo al antibiograma, no tendrían que emplearse; con la metaciclina se lograron éxitos terapéuticos en la mayoría de los casos en los cuales los microorganismos se mostraban resistentes al antibiótico.

#### RESUMEN

Se trataron 30 pacientes con infección urinaria crónica con dosis de 300 y 600 mgs. de metaciclina cada 12 horas, durante un período de 10 días. Se obtuvo un control satisfactorio de la bacteriuria en el 40.0% del total de los casos tratados. No se observaron manifestaciones tóxicas de intolerancia ni de fotosensibilidad en ninguno de los pacientes.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Barlow, A. M. — "Nalidixic acid in infections of urinary tract. Laboratory and clinical investigations". Brit. Med. J., 5368: 1308, Nov. 23, 1963.
2. Dube, A. H. — "Kanamycin in the treatment of chronic urinary tract infection". Ann. of the N. Y. Acad. of Sc., 76: 265, Sep., 1963.
3. Edward, S. M. — "Resistant infections of the urinary tract with special reference to a new urinary antiseptic and pyelonephritis lenta". J. of Am. Geriat. Soc., XI (10): 975, Oct., 1963.
4. Gangarosa, E. J., Landerman, M. S., Rosch, P. J., and Herndon, E. G. — "Hematologic complications arising during Ristocetin therapy; relation between dose and toxicity". New Eng. J. of Med., 259: 151, 1958.
5. Ichikawa, R. — "Kanamicin treatment of urinary infections". Ann. of the N. Y. Acad. of Sc., 76: 242, Sep., 1963.
6. Jackson, G. G. — "Profiles of pyelonephritis". Arch. of Int. Med., 110: 663, 1962.
7. Kass, E. H. — "Prevention of apparently non infections diseases by detection and treatment of infections of the urinary tract". J. Chron. Dis., 15: 665, 1962.
8. Langone, W. T. — "Chronic bilateral pyelonephritis. Its origin and its association with hypertension". Ann. Int. Med., 11: 149, 1937.
9. Marner, I. L. and Jensen, F. — "Infectious renal disease in a Department of General Medicine". Act. Med. Scand. 174 (1): 11, July, 1963.
10. McQuaid, W., Jichlinski, D., and Macis, R. — "Nalidixic acid in urinary infections". Brit. Med. J., 5368: 1311, Nov. 23, 1963.
11. Oseasohm, R., and Quilligan, E. — "Selected aspects of urinary tract infection". The Med. Clin. of N. Am., 47 (5): 1331, Sep., 1963.
12. Petersdorf, R. G. — "Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infection with antibiotics". New Eng. J. of Med., 267: 999, 1962.
13. Séneca, N., Lattimer, J. K., and Zinsser, H. H. — "Chemotherapy of urinary tract infections with sulfachlorpyridazine (Sornilyn)". J. of the Am. Geriat. Soc., XI (8): 815, Aug., 1963.
14. Shils, M. E. — "Some metabolic aspects of tetracyclines". Clin. Pharmacol and therap. 3: 321, 1962.
15. Sweeney, F. J. — "Observations in the therapy of pyelonephritis". The Med. Clin. of N. Am., 47 (4): 1095, July, 1963.
16. Weis, X., and Parker, F. J. — "Pyelonephritis. Its relation to vascular lesion and to arterial hypertension". Medicine, 18: 222, 1939.