

# ESTUDIO DE UN NUEVO ANTIBIOTICO AMINOGLICOSIDO "SISOMICINA" EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

J. RAMIREZ, R. GUTIERREZ, F. GUZMAN

## INTRODUCCION

La gran incidencia de infección urinaria cubre una de las consultas más frecuentes en la práctica médica, tiene una alta morbilidad y existen buenas razones para su detección temprana y erradicación antes que se dañe el riñón. El tratamiento adecuado para el enfermo, depende de los siguientes factores: Diagnóstico preciso de la infección, conocer el agente etiológico y su sensibilidad específica a los antimicrobianos, valoración de la respuesta terapéutica y evaluación posterior de la enfermedad (1). En la práctica se encuentra frecuentemente desde el paciente con seria infección que no es atendido adecuadamente, hasta los pacientes que son tratados excesiva y constantemente con numerosos antibacterianos, sin que en ellos haya existido infección alguna, sino que el diagnóstico ha sido basado en criterios inadecuados, en técnicas im-

perfectas de laboratorio o por la interpretación errónea de los datos bacteriológicos.

Kass estableció el concepto de bacteriuria cuantitativa, demostrando que la mayoría de las infecciones verdaderas están asociadas con recuentos de bacterias de 100.000 o más colonias por ml. de orina (2), un descubrimiento muy importante porque los primeros informes carecían de un criterio adecuado de infección cuando los cultivos de orina se colectaban por micción espontánea. Este es el sistema más sencillo y menos traumático pero debe practicarse haciendo un aseo cuidadoso junto con la antisepsia meticulosa de los genitales externos para evitar posibilidad de contaminaciones. Generalmente el agente causal es único, pueden presentarse infecciones mixtas en pacientes con obstrucción, en quienes tienen larga influencia de tratamientos antibacterianos y a los que se les haya practicado procedimientos de instrumentación o cirugías urológicas (3). Las bacterias infectantes de la orina son habitantes normales del tracto gastrointestinal, el grupo de gérmenes que predomina son las bacterias Coliformes en un 80% de los casos, en el resto aparecen *Proteus*, *Pseudomonas*, *Klebsiella* y *Aerobacter*, en proporción reducida se encuentran *Streptococo Fecalis*, *Estafilococo Aureus* y otros (4); éstos son principios fundamentales de bacteriología en la patogenia de la

---

Antibiótico suministrado por Schering Corporation, Bloomfield, N. J., U.S.A.

Dr. Jimeno Ramírez: Profesor Asistente, Jefe Unidad de Nefrología, Departamento de Medicina Interna; Dr. Rodrigo Gutiérrez: Instructor Patología Clínica; Dr. Fernando Guzmán: Interno Rotatorio; Hospital San Ignacio, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Ramírez.

enfermedad. Parte final del estudio bacteriológico de la orina es determinar cual es la sensibilidad de la bacteria aislada a los diferentes antimicrobianos de que se dispone para combatir estas infecciones, obteniéndose los mejores resultados cuando se estandariza el sistema, siguiendo la técnica de Kirby-Bauer (5).

En base a lo anterior se selecciona el agente terapéutico para ser administrado en forma adecuada, pero observando que: estudio y manejo especial necesitan las infecciones del tracto urinario complicadas con factores predisponentes o alteraciones urodinámicas por pequeñas y sutiles que sean, las cuales hacen que el aparato urinario se reinfecte constantemente tan pronto se suspende el tratamiento antibiótico y en muchas ocasiones éste sea culpado del fracaso (6); también ocurre que el poder de las bacterias para crear resistencia a los antibióticos ha aumentado, obligando a desarrollar nuevos y más potentes antimicrobianos para combatir las infecciones. Sisomicina es un nuevo antibiótico aminoglicósido producido por el crecimiento de una nueva especie de *Micromonospora*, *M. Inyoensis*, sustancialmente como un componente único muy parecido al de la Gentamicina (7). Tiene un espectro de actividad antimicrobiana in vitro similar a la Gentamicina, sin embargo es más activo particularmente contra cepas de *Pseudomonas Aeruginosa* y de *Proteus indol-positivo* (8, 9). Las cepas bacterianas resistentes a la Gentamicina pueden ser resistentes a la Sisomicina aunque esta resistencia cruzada no sea completa (9). En presencia de suero, la Sisomicina es más bactericida que la Gentamicina y en los estudios en ratones se muestra dos a cuatro veces más efectiva (7,10). Estudios de toxicidad auditiva en el cerdo muestran que es menos tóxica que la Gentamicina; estudios de toxicidad vestibular en el gato indican que es más tóxica que la Gentamicina; estudios comparativos de nefrotoxicidad en el perro indican que la Sisomicina puede ser tan nefrotóxica como la Gentamicina (11). La Sisomicina es activa contra bacterias Gram-negativas y algunas Gram-positivas: *Escherichia Coli*, *Aerobacter Sp.*, *Klebsiella Sp.*, *Proteus Sp.*, *Salmonella Sp.*, *Pseudomonas Aeruginosa*, Cepas de *Staphylococcus Aureus*, *Streptococcus Piogenes* y *Diplococcus Pneumoniae* (12). La Sisomicina es rápida-

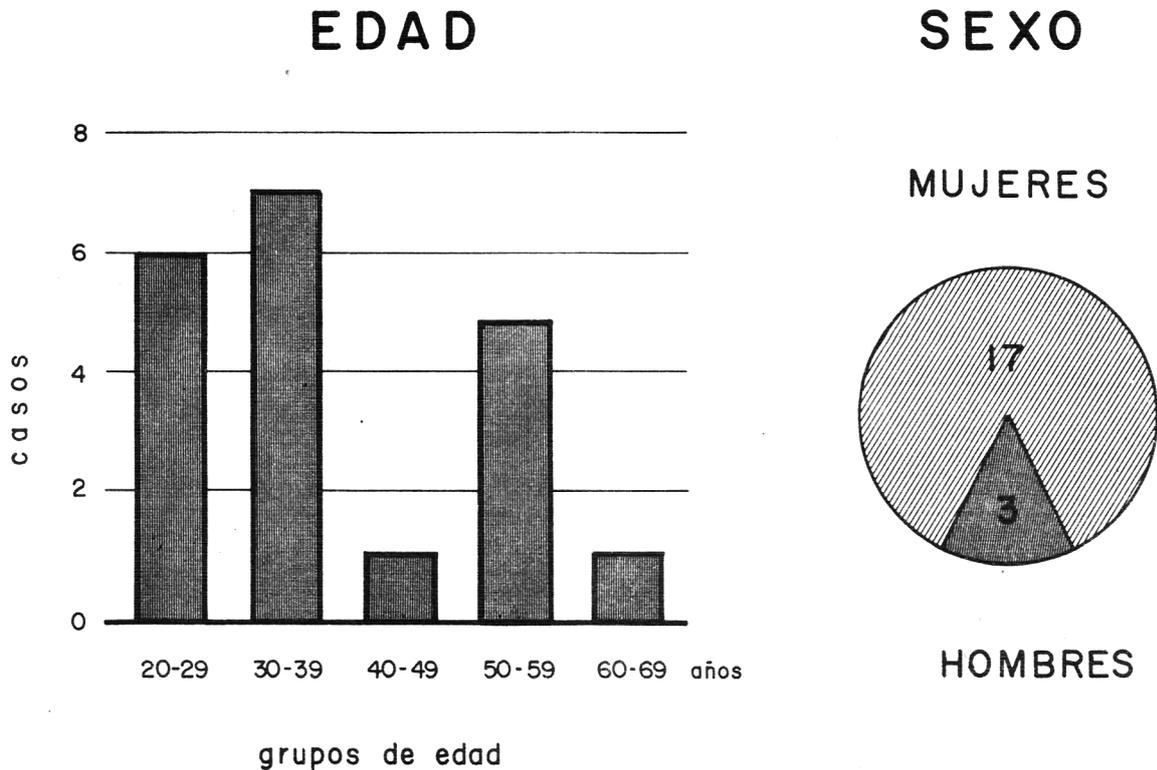
mente absorbida, el pico de concentración sérica ocurre media hora después de su aplicación, se excreta rápidamente por el riñón alcanzando altas concentraciones en la orina (13). En administración continua intravenosa de Gentamicina, Tobramicina y Sisomicina, los resultados buenos que más impresionaron fueron los obtenidos con Sisomicina, los resultados de este estudio indican que es posible administrar altas dosis de estos aminoglicósidos en infusión continua con igual frecuencia de nefrotoxicidad que la que ocurre con dosis bajas dadas por inyección intermitente (14). Los antibióticos aminoglicósidos son una parte muy importante de las armas del médico contra las enfermedades infecciosas, a pesar de su potencial toxicidad, el uso de estas drogas es justificado por la falta de otros agentes igualmente efectivos para el tratamiento de infecciones causadas por muchos tipos de bacterias Gram-negativas, por su útil sinergismo con otros antibióticos en el tratamiento de infecciones Gram-positivas y por su eficacia establecida en el tratamiento de la tuberculosis y otras enfermedades (15). La Sisomicina mostró ser un antibiótico útil y valioso en el tratamiento de infecciones sistémicas acompañadas de septicemia (16).

## MATERIAL Y METODOS

Veinte pacientes adultos, entre veinte y sesenta años, con marcado predominio de mujeres (17/3), como es usual en las infecciones del tracto urinario, con evidencia clínica y bacteriológica de infección urinaria entraron al estudio. No hubo retiros. (Gráfica 1).

Trece con historia anterior de infecciones tratadas con diversos antibacterianos y siete sin historia previa de infección urinaria recibieron Sulfato de Sisomicina en solución acuosa, 1 mg/kg de peso cada 12 horas, intramuscular, por periodos de siete a diez días. Los cultivos de orina se obtuvieron de la mitad de la micción espontánea con previo baño genital, se sembraron en cuatro medios: AS, EMB, THIO y C02, antes, después del tratamiento y a las dos semanas de terminado éste. (Tabla 1).

El microorganismo se identificó, el número de colonias pretratamiento fué más de 105 por



Gráfica 1-Distribución por Edad y Sexo.

ml. sensibles a Sisomicina por el método de Kirby-Bauer. (Gráfica 2).

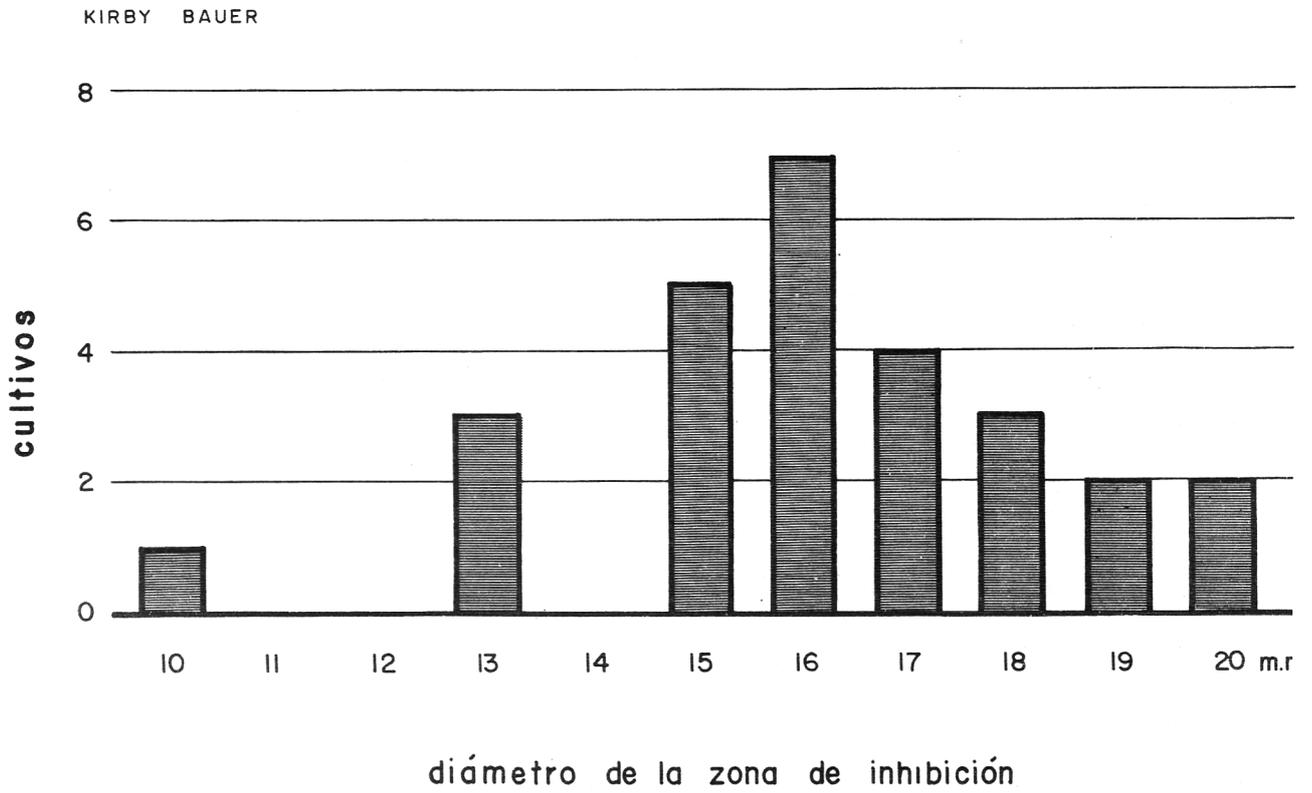
Los pacientes tuvieron historia clínica y examen físico completos, se chequearon para reacción local y sistémica, se practicaron pruebas clínicas de función vestibular y auditiva, antes y durante el tratamiento y en el control final. Se excluyeron del estudio mujeres embarazadas, pacientes alérgicos a otros aminoglicósidos, con obstrucción del tracto urinario, cálculos renales, vejiga neurogénica e hidronefrosis. Ninguno de los pacientes recibió drogas antimicrobianas concomitante con la terapia de Sisomicina, solamente dos pacientes: el caso 11 recibió Dipirona y el caso 13 Aspirina por dos días respectivamente.

**Criterios de Evaluación Terapéutica.** Curación: Cultivo negativo o positivo con recuento de colonias menor de 10.000/ml. en el último día de tratamiento y dos semanas después de terminado éste. Clínicamente asintomático. Reactivación: Eliminación del organismo causante al final del tratamiento, con cultivo positivo mayor

de 10.000 colonias/ml. para la misma bacteria dos semanas después. Curación con Reinfeción: Eliminación del organismo causante en el último día de tratamiento, pero con cultivo positivo mayor de 100.000 colonias/ml. dos semanas después. Falla: Persistencia del organismo causan-

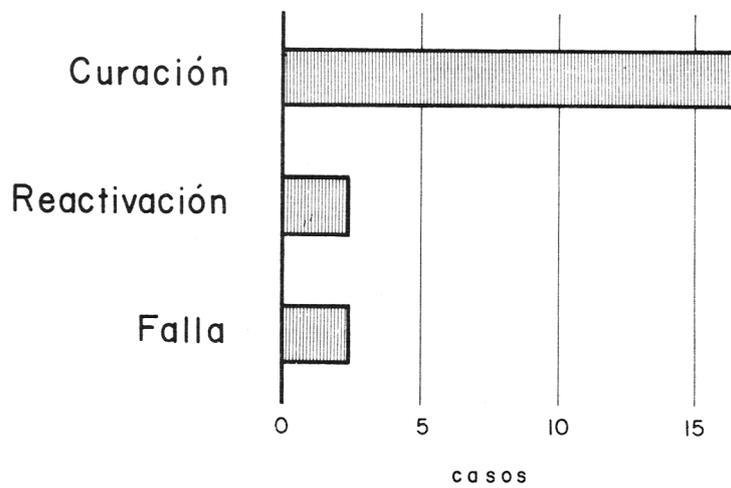
Tabla 1-*Características de la Infección del Tracto Urinario*

con historia anterior de infección	13 pacientes
sin historia anterior de infección	7 pacientes
	20 pacientes
Urocultivos Pretratamiento > 100.000 Col. x ml.	
E. Coli	14
Pseudomona aeruginosa	4
Klebsiella Sp.	1
Providencia Sp.	1
	20

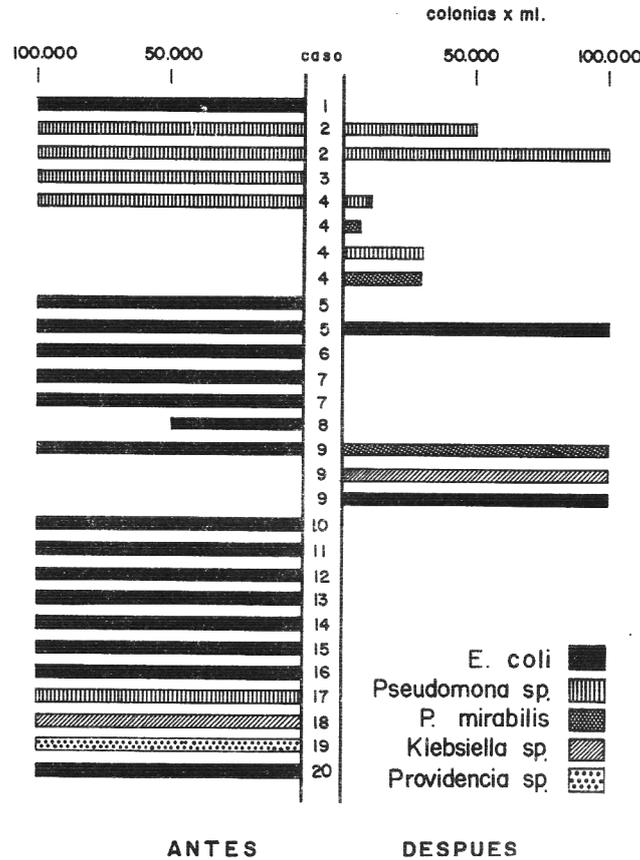


Gráfica 2 - Sensibilidad a la Sisomicina

### RESPUESTA BACTERIOLOGICA



Gráfica 3 - Respuesta Bacteriológica



Gráfica 4 - Cultivos Bacteriológicos

te mayor de 10.000 colonias/ml. al final del tratamiento. Superinfección: Presencia de un nuevo organismo infectante más de 100.000 colonias/ml. al final del tratamiento.

**RESULTADOS**

Diez y seis de los veinte pacientes en el estudio se curaron de la infección urinaria, clínica y bacteriológicamente. Los casos 4 y 5, presentaron reactivación. Los casos 2 y 9 presentaron falla. (Gráfica 3).

El caso número 4, fué una mujer de 25 años con historia de infección crónica del tracto urinario desde la edad de 13 años, habiendo recibido gran cantidad de agentes antimicrobianos y dos cursos de tratamientos el mes anterior al estudio,

todos sin éxito; clínicamente presentó mejoría desde el sexto día del tratamiento. El caso número 5 fué una mujer de 50 años con larga historia de episodios repetidos de infección urinaria, que mejoraba durante los tratamientos presentando reactivación semanas o meses después.

El caso número 2 fué un hombre de 41 años con infección urinaria persistente asintomática, conocida en los dos últimos años, presentaba agenesia del riñón derecho y gran hipertrofia del izquierdo, había recibido cursos repetidos de terapia con diferentes antimicrobianos sin obtener ningún éxito, tenía función renal normal y no existía razón anatómica que explicara la bacteriuria persistente. El caso número 9 fué una mujer de 32 años sin historia previa de infección urinaria y sin ninguna razón funcional o anatómica que explicara la persistencia de infección en esta paciente. (Gráfica 4).

**Tabla 2 – Análisis estadístico de diferencias de laboratorio antes y después del tratamiento.**

Hb, Hct.	≡
Bilirrubinas	≡
Glicemia	≡
Recuento Blanco	∨∨∨
B. U. N., Creatinina	∨∨∨
Fosfatasa Alkalina	∨∨∨
T. G. O.	∨

Evaluación de Parámetros de Laboratorio. Los análisis estadísticos de las diferencias entre los valores de laboratorio antes y después del tratamiento, no mostraron variación significativa de hemoglobina, hematocrito, bilirrubina y glicemia, estadísticamente hubo una significativa disminución del recuento de glóbulos blancos ( $P < .05$ ), de la velocidad de sedimentación globular ( $P < .01$ ), del nitrógeno uréico ( $P < .001$ ), de la creatinina sérica ( $P < .05$ ) y de la fosfatasa alcalina ( $P < .01$ ); los valores de transaminasa glutámico oxalacética mostraron estadísticamente un aumento ( $P < .05$ ) para lo cual no hay una explicación obvia. (Tabla 2).

Incidencia y Severidad de Efectos Adversos Colaterales. Doce pacientes no reportaron ningún tipo de efecto adverso local ni sistémico. Tres casos (números: 4, 6 y 10) presentaron dolor de cabeza durante los tres primeros días de tratamiento. Dos casos (números: 6 y 10) presentaron mareos los tres primeros días del tratamiento. Cuatro casos (números: 5, 9, 13 y 19) presentaron ligero dolor en el sitio de la inyección. El caso número 20 presentó melenas y significativa disminución en el hematocrito, el estudio radiológico de vías digestivas altas mostró úlcera en el bulbo duodenal. No parece que haya relación causa-efecto entre la administración de Sisomicina y los transitorios dolor de cabeza y mareos reportados por los pacientes números 4, 6 y 10. En los tres casos los síntomas no persistieron después del tercer día de tratamiento a pesar de continua, administración de la droga. No es falta de razón considerar que los síntomas fueron debidos a la enfermedad de base. También es extremadamente difícil atribuir la hemorragia

**Tabla 3 – Efectos Adversos Colaterales**

Ninguno	12 pacientes
Cefalea	3 pacientes
Mareos	2 pacientes
Dolor local	4 pacientes
Hemorragia por úlcera duodenal	1 paciente

gastrointestinal del caso 20 a la administración del antibiótico. (Tabla 3).

## DISCUSION

La infección del tracto urinario permanece continuamente como un problema médico, siendo indispensable para su adecuado diagnóstico y tratamiento seguir bien los parámetros establecidos. El estudio dirigido a determinar la eficacia y tolerancia de la Sisomicina cuando se administra intramuscularmente a pacientes con infección del tracto urinario, mostró que el antibiótico es altamente efectivo; se obtuvo 80% de curación, 10% de reactivación y 10% de falla. No hay una explicación satisfactoria para las dos fallas que se presentaron y se debe anotar que las bacterias aisladas en los cultivos pre-tratamiento de estos casos, eran sensibles a Sisomicina. El antibiótico fue bien tolerado, no hubo evidencia clínica o de laboratorio de toxicidad a la Sisomicina en relación con los órganos formadores de sangre, el riñón, las funciones vestibular y auditiva, a las dosis administradas.

Los casos números 2, 4 y 5, con historia de infección urinaria crónica de larga evolución, presentan función renal normal, no tienen impedimento en la habilidad de concentración y radiológicamente no hay lesiones de infección en el parénquima renal; plantean la pregunta de si el hallazgo continuo de orina infectada afecta siempre el riñón. La falta de relación entre infección del tracto urinario y severa enfermedad renal se está reconociendo más ampliamente y a muchos pacientes con enfermedad renal que morfológicamente padecen Pielonefritis crónica no se les puede demostrar que el daño renal haya sido produ-

cido por infección bacteriana, destacándose lo imperfecto de las técnicas actuales para el diagnóstico de Pielonefritis crónica.

### RESUMEN

Recientemente se ha aprendido mucho acerca de las propiedades químicas, interacción con bacterias, farmacología y toxicidad de los Aminoglicósidos. Actualmente nuevos antibióticos de esta clase, están siendo evaluados para propósitos útiles en el futuro. Presentamos un estudio clínico de evaluación de Sisomicina en infecciones del tracto urinario y discutimos los resultados obtenidos en veinte pacientes.

### SUMMARY

Recently much has been learned about the chemical properties, interaction with bacteria, pharmacology and toxicity of the Aminoglycoside. At the present time new antibiotics of this class are evaluated for useful purposes in the future. We present a clinical study evaluation of Sisomicin in urinary tract infections and discuss the results obtained in twenty patients.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Filloy, L.: Estudio bacteriológico de la orina en la infección urinaria. Trabajo presentado en la XII reunión del IMIN. San José Vistahermosa, Mor. Junio 1973.
- 2.- Kass, E. H.: Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract. Arch. Int. Med. 100: 209, 1957.
- 3.- O'Grady, F. W.: Comparative bacteriology of acute and chronic urinary tract infection. En: Urinary tract infection, O'Grady, F. W. y Brumpitt, W. (Eds) Londres; Pag. 43, 1968.
- 4.- Vosty, K. L.: Monto, A. S. y Rautz, L. A.: Relation of fecal flora to endogenous infections of the urinary tract. Proc. of Annual Meeting of the Am. Soc. Of Clin. Inv.; Pag. 73, 1971.
- 5.- Bauer, A. W., Kirby, U. M. M., Sherris, J. C. y Turk M.: Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. A. J. Clin. ath. 45: 493, 1966.
- 6.- Cervantes, L. et al: El monohidrato de cefalexina en las infecciones urinarias. Prensa Med. Mex. Supl., Nos. 9, 10. Sept. - Oct., 1970.
- 7.- Calmalt, E. D.: Serratia marcescens resistant to Gentamicin. 14 th Intercience Conf. of Antimicrobial agents and chemoteraphy, Sept. 11-13, 1974, S. Francisco.
- 8.- Cooper, D. J., Jaret, R. S., Reimann, H.: Structure of Sisomicin, a novel unsaturated aminoglycoside antibiotic from Micromonospora inyoensia, J. of Organic Chemistry 39, 1451-1457, 1974.
- 9.- Crowe, C. C., Sanders, E.: Sisomicin: evaluation in vitro and comparison with Gentamicin and Tobramicin. J. Antimicrob. Agent chemotherap. 3, 24-28, 1973.
- 10.- Klustersky, J.: Antipseudomonal drugs: comparative study of Gentamicin, Sisomicin and Tobramicin in vitro and in human volunteers. Eur. J. Cancer 9, 641-648, 1973.
- 11.- Williams, D. N. et al: Feasibility of administering Aminoglycoside toxicity: correlation with serum levels; presented at the 14th annual I. C. A. A. Meeting, 1974.
- 12.- Levison, M. E., Kaye, D.: In vitro comparison of four aminoglycoside antibiotics: Sisomicin, Gentamicin, Tofanmicin and BB-K 8, J. Antimicrob. Agents and Chemotherap. 5, 6, 667-669, 1974.
- 13.- Régua Filho, O.: Estudo de um novo aminoglicosídeo Sisomicina em infeções urinarias, A folha Méd. 71 355-358, 1975.
- 14.- Bodey, G. P. et al: Feasibility of administering Aminoglycoside Antibiotics by continuous Intravenous Infusion. Antimicrob. Agents and Chemotherap. 8: 328-333, 1975.
- 15.- Rosenthal, S. L.: Aminoglycoside Antibiotics: Selected aspects of antibacterial activity and pharmacology. New York State Journal of Medicine, p. 535-547, March. 1975.
- 16.- Vilhena, E. et al.: Estudo de um novo antibiótico aminoglicosídeo Sisomicina, no tratamento de infezcoes sistemicas. Folha Méd. 71: 421-424, 1975.