Rev. Chil. Pediatr. 56(5): 341-344, 1985

Estudio Comparativo Sobre la Actividad de Trimetoprim-Sulfametopirazina y Nitrofurantoína en Infecciones Urinarias del Niño.

Dr. Eduardo González C.; Dr. Claudio Carranza V.; Dr. Carlos Soto A.;
Dr. Patricio Romero P.¹

Trimethoprim-Sulfamethopyrazine and Nitrofurantoin in Urinary Tract Infections

This is a comparative study on Trimethoprim-Sulfamethopyrazine and Nitrofurantoin activity on Urinary Tract Infections in children. Forty patients were included in the protocol, 20 were assigned to Trimethoprim-Sulfamethopyrazine (TMP-SMP) and 20 to Nitrofurantoin (NF) treatment. Both groups were selected at random. Only one patient of the first group was excluded by resistance to the "in vitro" sensitivity test. The duration of the treatment was 10 days. Urinary symptoms were present in 90% TMP-SMP vs. 85% NF patients. Fever was present in 40% TMP-SMP and 30% in NF patients. The initial microbiological studies showed the usual predominance of *E. coli* infections (80% TMP-SMP and 90% NF). All urine cultures were sterile within 72 hours after the beginning of treatment and were still so thirty days after the end of it. Both treatments are highly effective, as to the removal of the etiologic agent and the disappearance of symptoms and clinical signs. TMP-SMP is advantageous because it can be given in only two fractional daily doses.

(Key words: Nitrofurantoin. Trimethoprim-Sulfamethopyrazine. Therapy. Urinary infections).

En el tratamiento de las infecciones urinarias del niño (ITU) se han empleado diversos esquemas, de preferencia la Nitrofurantoína y la combinación de Trimetoprim-Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)¹.

La nitrofurantoína, se usa como tratamiento de primera línea en esta enfermedad y se caracteriza porque alcanza en las vías urinarias concentraciones suficientes para ejercer acción bactericida, en dosis indiferentes para el resto del organismo².

El Cotrimoxazol, que ha sido ampliamente utilizado en las infecciones urinarias del adulto y del niño para curar la infección como para prevenir las recurrencias³, se ha mostrado igualmente eficaz y hasta superior a la ampicilina⁴ o a la cefalexina⁵ en este tipo de infecciones en pediatría.

Recientemente ha aparecido una nueva asociación cuyo componente sulfamídico lo constituye la sulfametopirazina (SMP), fármaco de acción prolongada que se elimina principalmente por vía renal y que por su buena solubilidad, como la de sus metabolitos, no produce cristalu-

ria⁶⁻⁸. La proporción de TMP y SMP en este fármaco es de 5:4. Ambos componentes poseen una actividad bactericida sinérgica en una amplia gama de concentraciones⁹. Sus características farmacocinéticas permiten suministrarlo en una sola dosis diaria en el adulto¹⁰ y dos en el niño¹¹ pues en este último ambos componentes son eliminados más rápidamente. El TMP-SMP ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de las infecciones urinarias del adulto¹²⁻²⁰ y algunos estudios muestran que la suspensión pediátrica es eficaz y bien tolerada en el niño²¹⁻²⁵.

Este estudio clínico controlado se propone verificar la eficacia de, y la tolerancia por este fármaco, en niños con infecciones urinarias en comparación con la Nitrofurantoína.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 40 niños que ingresaron al Servicio de Nefrología del Hospital Infantil Dr. Exequiel González Cortés, con el diagnóstico de infección urinaria, a un protocolo abierto, controlado para grupos paralelos. La edad fluctuó entre los 5 meses y los 14 años. De los 40 pacientes 6 fueron de sexo masculino y 34 de sexo femenino.

El diagnóstico se estableció en todos mediante

1. Unidad de Nefrología, Hospital Infantil Dr. Exequiel González Cortés, Santiago.

examen microbiológico de orina tomada bajo estrictas normas de asepsia. Las muestras fueron sembradas en caldo de Müller-Hinton. Se consideró que había infección urinaria sólo cuando los cultivos daban recuento de colonias superiores a 10^5 y los sedimentos urinarios estaban alterados.

La sensibilidad de los gérmenes a los antimicrobianos del estudio se midió con la prueba de Kirby-Bauer, usando discos para antibiograma con 3 mcg de TMP y 130 mcg de SMP. Se consideraron sensibles al TMP-SMP las bacterias cuyos cultivos presentaron halos de inhibición superiores a 12 mm.

Fueron excluidos de este estudio, pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a TMP, sulfas o nitrofurantoína; insuficiencia hepática, renal, discrasias sanguíneas y los que hubiesen recibido antibióticos en los siete días precedentes a su ingreso en este protocolo.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos de 20 sujetos cada uno: El primero fue tratado con la combinación de TMP-SMP jarabe, 0.4 ml x kg, de peso x día (4 mg. de TMP + 3.2 mg. de SMP por kg) durante 10 días, divididos en dos dosis suministradas cada 12 horas. El segundo grupo fue tratado con Nitrofurantoína 5 mg. x kg. x día también durante 10 días, fraccionada en cuatro dosis suministradas cada 6 horas.

La eficacia del tratamiento fue evaluada clínicamente y mediante urocultivos. Los signos y síntomas de infección fueron registrados en condiciones basales, dos días después de iniciar el tratamiento, a su término y 30 días después.

En los mismos intervalos de tiempo se realizaron urocultivos. Al inicio y al final del tratamiento se tomaron muestras de hemograma, velocidad de eritrosedimentación y creatininemia con el fin de pesquisar cambios hematológicos y de la función renal en todos los pacientes.

El resultado del tratamiento se calificó como "Excelente" cuando se observó mejoría clínica y urocultivo negativo en los controles del tercer día de tratamiento y posteriores; "Bueno" si la normalización de los síntomas clínicos y bacteriológicos era evidente al décimo día de tratamiento y se mantuvo a los 30 días; "Regular" cuando hubo mejoría clínica y bacteriológica al décimo

día y normalización completa sólo a los 30 días. Se consideró "Fracaso" si no habían modificaciones respecto al ingreso o la infección había recidivado en los 30 días después del término del tratamiento.

La tolerancia para el tratamiento se estimó anotando la aparición e intensidad de eventuales efectos colaterales durante el tratamiento y el período de observación y los signos de toxicidad que se hiciesen aparentes en los exámenes de laboratorio.

El análisis estadístico de los resultados fue realizado mediante la prueba de Chi-cuadrado.

RESULTADOS

Los dos grupos de pacientes fueron muy similares en lo que respecta a edad, sexo, peso y estado de nutrición. Un paciente del grupo TMP-SMP fue excluido de la evaluación final por ser inicialmente resistente a la droga.

Las principales molestias de estos niños fueron los síntomas urinarios (90% en TMP-SMP; 85% en NF); fiebre (40% en TMP-SMP; 30% en NF). Un escaso número de pacientes sufrió diarrea, enuresis, orinas de mal olor, hematuria y lumbalgia en ambos grupos.

El estudio bacteriológico inicial mostró, en el grupo tratado con TMP-SMP, que 15 enfermos tenían infección por *E. coli* (78,9%) dos con *Klebsiella pneumoniae* (10%), uno por *Proteus mirabilis* (5,2%) y otro con *Pseudomona ps.* (5,2%). En el grupo que recibió Nitrofurantoína, en 18 pacientes se aisló *E. coli* (90%), en uno *Klebsiella pneumoniae* (5%) y en uno *Proteus mirabilis* (5%).

Los cultivos fueron estériles al tercer día en todos los pacientes (Tabla 1) y los síntomas evolucionaron satisfactoriamente en ambos grupos (Tabla 2).

La evaluación final de ambos medicamentos se resume en la Tabla 3. En ninguno de los dos tratamientos hubo recaídas o fracasos terapéuticos. La diferencia del comportamiento entre ambos fármacos no es estadísticamente significativa.

Tabla 1.
Pacientes con Cultivos Negativos
en 39 Niños con ITU.

Tratamiento	3er. Día		10º Día		30º Día	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Grupo TMP-SMP	19/19	100	19/19	100	19/19	100
Grupo Nitrofurantoína	20/20	100	20/20	100	20/20	100

Tabla 2.
Evolución de los Síntomas
en 39 Niños Portadores de ITU (% de Pacientes
con Síntomas).

Síntomas	Tratamiento	Inicio (%)	3er. Día (%)	10º Día (%)	30º Día (%)
Urinarios	TMP-SMP	90	10	0	0
	NF	85	10	5	0
Fiebre	TMP-SMP	40	0	0	0
	NF	30	0	0	0

Tabla 3.
Evaluación de los Dos Esquemas
de Tratamiento en ITU.

Evaluación	Grupo* TMP - SMP	Grupo Nitrofurantoína
Excelente	17 89,4%	17 85%
Buena	2 10,6%	3 15%
Regular	- - -	- - -
Fracaso	- - -	- - -

(*) Un paciente fue inicialmente resistente al TMP-SMP por lo que fue excluido de la evaluación final.

Uno de los pacientes sufrió durante los primeros cuatro días de tratamiento molestias abdominales atribuibles a la nitrofurantoína, consistentes en náuseas y vómitos, que cedieron espontáneamente sin suspender el medicamento; en los demás pacientes no hubo reacciones adversas. Los exámenes de sangre no mostraron evidencias de alteraciones atribuibles a los fármacos.

DISCUSION

Los resultados microbiológicos obtenidos al ingreso, mostraron la habitualmente alta incidencia de *E. coli* en la ITU del niño.

Con los dos esquemas terapéuticos se obtuvo una rápida esterilización de los exámenes de orina a los tres días de iniciado el tratamiento, sin diferencias entre ambos medicamentos. La efectividad sobre la evolución clínica fue también similar en ambos regímenes.

De esta manera se confirma la utilidad de la combinación TMP-SMP y de la Nitrofurantoína en las infecciones urinarias del niño. Ambos tratamientos fueron bien tolerados. El TMP-SMP requiere ser administrado sólo cada 12 horas mediante un esquema fácil de dosificación.

El buen resultado obtenido con TMP-SMP concuerda con los publicados anteriormente en niños.

En nuestro medio, Rodríguez y col.²⁴ han

utilizado el TMP-SMP en infecciones urinarias agudas y crónicas del niño, observando mejoría clínica en 24 a 48 horas y negativización de los cultivos antes del 5º día de tratamiento.

Otros estudios abiertos comparativos de NF y Cotrimoxazol²¹⁻²²⁻²³ han mostrado semejante eficacia de los dos fármacos. El primer estudio²¹ en 24 pacientes con infecciones urinarias, la rapidez de esterilización de los urocultivos fue significativamente superior para el TMP-SMP. La tolerancia en nuestros pacientes, como en los trabajos anteriormente publicados fue buena.

En resumen, los resultados obtenidos permiten concluir que la combinación TMP-SMP representa un aporte terapéutico útil en la ITU del niño comparable a la Nitrofurantoína pero con un esquema de administración más simple y bien tolerado.

RESUMEN

Se estudiaron 40 pacientes, de los cuales 20 fueron tratados con la combinación Trimetoprim-Sulfametopirazina (TMP-SMP) y los 20 restantes con Nitrofurantina (NF). En ambos grupos los pacientes se eligieron al azar y tenían antibiogramas sensibles a los medicamentos en estudio. La duración del tratamiento fue de 10 días y el período de observación de 30 días.

La edad fluctuó entre los 5 meses y los 14 años, predominando el sexo femenino.

Los síntomas más frecuentes fueron disuria, polaquiuria (90% TMP-SMP y 85% NF) y fiebre (40% TMP-SMP y 30% NF). El estudio bacteriológico inicial demostró en los dos grupos predominio de *E. coli* (80% TMP-SMP y 90% NF).

Dentro de las 72 horas los urocultivos ya eran negativos en el 100% de los pacientes tratados con ambos esquemas de tratamiento los que se mantuvieron estériles en el cultivo de los 30 días. Clínicamente en el grupo tratado con TMP-SMP el 89,4% era asintomático respecto al 85% del grupo tratado con el fármaco de control. Un solo

paciente tratado con Nitrofurantoina resultó sintomático al final del tratamiento, pero al finalizar el período de control todos los pacientes de ambos grupos pudieron considerarse curados clínicamente y con urocultivos estériles no habiéndose verificado recaídas.

La eficacia del tratamiento no resulta significativamente diferente entre los dos fármacos.

La tolerancia ha sido buena para ambos tratamientos. Un sólo paciente del grupo tratado con Nitrofurantoina acusó un episodio transitorio de náusea y vómito.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración de la Srta. Carole Zúñiga Valenzuela en la realización de la presente investigación.

REFERENCIAS

1. *Edelmann, Ch.*: Pediatric Kidney Disease. Ed. Little Brown and Co. 1st. Edition. Boston, USA, 1978. Vol. I-II, pág. 1136.
2. *Goodman, A., Goodman, L., Gilman, A.*: The Pharmacological Basis of Therapeutics; Mac Millan Publishing Co. Inc. New York, 6th Edition, 1980. Págs. 1116 y 1121.
3. *Worsmer, G.P., Keusch, G.T., Heil, R.C.*: Cotrimoxazole (Trimethoprim-sulfamethoxazole). An updated review of this antibacterial activity and clinical efficacy. *Drugs* 24: 459, 1982.
4. *Böse, W., Karama, A., Linzenmeier, G., Othling, H., Wellman, P.*: Controlled trial of Cotrimoxazole in children with urinary tract infection: bacteriological efficacy and hematological toxicity. *Lancet* 2: 614, 1975.
5. *Thomas, M., Hopkins, J.M.*: Cotrimoxazole and cephalixin: a clinical trial in urinary tract infection in children with Spina bifida cystica. *Developmental Med. and Child. Neurol.* 14: 342, 1972.
6. *De Vriendt, A.*: Pharmacokinetics of sulfamethopyrazine (Kelfizine W). Effects of a single oral dose. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 3: 36, 1970.
7. *Sereni, F.*: Pharmacokinetics studies with a long acting sulfonamide in subjects of different ages. *Pediat. Res.* 2: 29, 1968.
8. *De Vriendt, A., Jansen, H., De Groote, J.*: Pathological excretion of sulfamethopyrazine. *Atti Convegno Farmitalia - Simposio Internazionale sulla sulfametopirazina*, pp. 216-221, Milano, 1969.
9. *Schioppacassi, G., Mandelli, V., Mazzoleni, R., Morvillo, E.*: Studio dell'interazione sulfametossipirazina-trimetoprim su schizomiceti in vitro. *Giorn. It. Chemioter.* 26: 181, 1979.
10. *Reeves, D.S., Bywater, M.J., Bullock, D.W., Holt, H.A.*: Pharmacokinetic study of a sulfamethopyrazine/trimethoprim combination (Kelfiprim) in human volunteers. *J. of Antimicrob. Chemother.* 6: 647, 1980.
11. *Bassetti, D., De Carneri, I., Ferreccio, M., Meinardi, G., Piaia, F., Tamassia, V.*: Pharmacokinetic study of a new sulfametho pyrazine/trimethoprim combination in children. *Curr. Chemother. & Immunother. Proc. 12th Int. Congr. of Chemother. Florence 19-24 July 1981, Vol. I*, pp. 127-131.
12. *Almeida, T.R., De Barros, P.*: Tratamento das infecções urinárias com a associação trimetoprim/sulfametopirazina. *Rev. Bras. Med.* 38: 127, 1981.
13. *Yamada, R.T., Wroclawsky, E.R., Borrelli, M., Menezes de Goes, G.*: Nova quimioterapia das infecções urinárias. Associação da sulfametoxipirazina e trimetoprim. *Rev. Bras. Med.* 38: 425, 1981.
14. *Corrès, M., Vargas, F., Vallejos, T., Csendes, I.*: Tratamiento de la infección urinaria con trimetoprim-sulfametopirazina. *Rev. Med. Chile* 110: 453, 1982.
15. *Alpuche, Morales, E.*: Tratamiento de las infecciones urinarias con trimetoprim-sulfametopirazina. *Compendium de Investigaciones Clínicas Latinoamericanas* 2: 2, 1982.
16. *Ibarra, X.E.*: Asociación de trimetoprim-sulfametoxipirazina en el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias. *IMI* 10: 84, 1983.
17. *Rotolo, U., Melloni, D., Pavone-Macaluso, M., Natoli, D., Piaia, F.*: Ricerca clinica comparativa tra Cotrimoxazolo ed una nuova associazione sulfamidico-trimetoprim nelle infezioni del l'apparato urinario. *Urologia* 46: fasc. 6, 1978.
18. *Carmignani, G., Belgrano, E., Puppo P., Cicheró, A.*: L'associazione trimetoprim-sulfametopirazina nel trattamento del le infezioni del le vie urinarie. *Urologia* 48: 1, 1981.
19. *Pisani, E., Pavone-Macaluso, M., Rocco, F., Piaia, F., Pirozzi, F., Rotolo, U., Lamartina, M., Melloni, D., Larcher, P.*: Kelfiprim, a new sulfa-trimethoprim combination, versus Cotrimoxazole, in the treatment of urinary tract infections: a multicentric, double-blind trial. *Urological Research* 10: 41, 1982.
20. *Calais da Silva, F., Real Dias, J., Carvalho de Melo, F., Mendes Silva, M., Ferreira Pereira, C.*: Comparison of Cotrimoxazole and Kelfiprim, a new sulfa-trimethoprim combination in the treatment of recurrent urinary tract infections. *Curr. Ther. Res.* 36: 646, 1984.
21. *Weippl, S., Petrescu, D., Groppi, W., Fanfani, A., Mandelli, V., Invernizzi, A.*: Eficacia e tolerabilidade de Kelfiprim suspensao no tratamento de processos infecciosos em crianças. Resultados preliminares de 72 casos, num estudio comparativo vs Cotrimoxazol, Ampicilina e Eritromicina. *Rev. Bras. Med.* 38: 564, 1981.
22. *Stogmann, E., Fink, M., Blümel, P., Mandelli, V., Roveda, A., Ardia, A., Petrescu, D.*: Comparative clinical study on Kelfiprim syrup in urinary tract or lower respiratory tract infections in children. *Clin. Trials J.* 21: 147, 1984.
23. *Arap, S., Arap Neto, W.*: Avaliacao clinica da eficacia e tolerabilidade de Kelfiprim suspensao em crianças com infecções urinarias agudas: estudio comparativo com Cotrimoxazol. *Rev. Bras. Med.* 40: 91, 1983.
24. *Rodriguez, W., Delucchi, C., Bidagain, M.A., Rodriguez, M.S., Gleisner, A., Figueroa, S.*: Tratamiento de infecciones urinarias en niñas con trimetoprim-sulfametopirazina. *Rev. Chil. Pediatr.* 54: 402, 1983.
25. *Avila Marino, O., Guevara Sosa, I.R.*: Tratamiento de las infecciones urinarias en pediatría con la combinación de trimetoprim y sulfametopirazina en suspensión. *Comp. Invest. Clin. Lat.* 4: 7, 1984.