

# EXPERIENCIA CLINICA: KANAMICINA A DOSIS BAJAS EN INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO \*

Por

Hernando Rocha Posada, \*\*

Jaime Saravia, \*\*

Milton Argüello \*\*\*

y

Carlos E. Cortés B. \*\*\*

## INTRODUCCION

La Kanamicina, descubierta en el Japón por Hamao Umezawa y col. en 1957 (22-Cit. 5), es un antibiótico básico, derivado del *Streptomyces kanamyceticus* (5). Ha probado ser activo frente a micobacterias (22), gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos, demostrando al mismo tiempo poseer un espectro bastante específico (10). Bacterias del tipo del Gonococo (21), del Estafilococo coagulasa positiva, *Klebsiella aerobacter*, *Escherichia*

*coli*, *Proteus*, especialmente el *vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Shigellas* y *Salmonellas*, están comprendidas dentro de su espectro (3, 7, 6, 11, 17, 21, 22, 23, 24, 25). El estreptococo y el *Diplococcus pneumoniae* son menos sensibles a la acción del antibiótico (19). Fundamentalmente su efecto es bactericida (10). Su amplio espectro y su excelente excreción urinaria (20) han permitido usarlo extensamente en infecciones del tracto urinario, las cuales son producidas en su mayoría por bacterias Gram-negativas (Cit. 8).

La Kanamicina es rápidamente absorbida cuando es administrada por vía intramuscular o subcutánea y pobremente cuando lo es por vía oral. No presenta toxicidad con dosis de 1-2 gramos diarios, sin exceder un total de 40 gms., después de los cuales puede producir un daño permanente del VIII par, conduciendo a la sordera definitiva.

\* Trabajo realizado en la Unidad de Patología Infecciosa de la Sec. de Med. U. Nal. Hospital de San Juan de Dios de Bogotá, sustentado con donación de los Laboratorios Bristol.

\*\* Instructores Asociados de Medicina. Directores de la Unidad de Patología Infecciosa.

\*\*\* Residentes 2 de Medicina.

Es el presente estudio la observación de un grupo seleccionado de pacientes con diferentes tipos de infección urinaria, a quienes se trató con la mitad de la dosis usualmente recomendada de Kanamicina.

#### MATERIALES Y METODOS

Se estudió un total de 35 pacientes de ambos sexos, hospitalizados en la Sección de Medicina Interna del Hospital de San Juan de Dios de Bogotá. Todos los pacientes fueron adultos y seleccionados de acuerdo con el siguiente criterio:

a) Con diagnóstico clínico y bacteriológico de infección urinaria aguda o crónica;

b) Sin evidencia de obstrucción de las vías urinarias;

c) Sin cateterización a permanencia, y

d) Sin retención de nitrogenados.

La comprobación de la infección urinaria se hizo mediante urocultivo cuantitativo por la técnica de diluciones y su siembra en medios adecuados para bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Siguiendo el criterio de Kass (12), se seleccionaron aquellos pacientes con recuentos superiores a 100.000 colonias por cc. de orina.

Las muestras fueron colectadas de la primera orina de la mañana, de la parte media de la micción luego de lavado genital cuidadoso. Ninguna fue obtenida por cateterización. Las cepas bacterianas, debidamente identificadas, se sometieron a pruebas de sensibilidad a diversos quimio-antibióticos mediante discos, y a la Kanamicina por el método de las diluciones.

A cada paciente se le elaboró una historia clínica haciendo énfasis en el antecedente de tratamientos previos con quimio-antibióticos. Se les practicó estudio radiológico de las vías urinarias mediante urografía y/o pielo-

grafía, con criterio diagnóstico y para descartar una eventual obstrucción alta del tracto urinario. Conjuntamente se estudiaron los niveles sanguíneos de creatinina y nitrógeno ureico, con los cuales se descartó cualquier grado de uremia. Finalmente, a 18 pacientes se les practicó biopsia renal percutánea con criterio diagnóstico. Una vez satisfecho este estudio, los pacientes fueron tratados con Kanamicina\* a la dosis de 250 mgs. por vía I. M. cada 12 horas por un período de 7 días, sin tener en cuenta resistencia o sensibilidad al antibiótico. La bacteriuria fue controlada mediante cultivos practicados los días 3, 10 y 15 después de iniciado el tratamiento, siguiendo el mismo criterio adoptado inicialmente. Se consideraron fracasos aquellos casos en los cuales persistió la bacteriuria al 10º y 15º días y como éxitos los casos en los que ésta desapareció o fue inferior a 10.000 col. por cc., en el mismo período de tiempo. También fueron controlados clínicamente todos los pacientes, poniéndose cuidado a las manifestaciones secundarias debidas a la acción del medicamento.

#### RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados, 27 fueron mujeres y 8 hombres, con edades que oscilaron entre los 15 y los 80 años (Cuadro I). Fue notorio el predominio de la infección en mujeres, especialmente de la quinta década.

Con el empleo de los diferentes métodos paraclínicos, sólo nos fue posible establecer un diagnóstico exacto de localización de la infección en 12 casos (34.2%); en los demás, los resultados radiológicos e histológicos no fueron concluyentes. Con el fin de precisar ese diagnóstico se practicó biopsia renal y estudio radiológico a 15, estudio radiológico exclusivamente

\* Kantrex, gentilmente suministrado por Laboratorios Bristol.

te a 15 (urografía a 30 pacientes: 85.6%), biopsia renal aislada a 3 y sólo a 2 pacientes no fue posible practicarles ninguno de estos estudios. En esta forma se concluyó en infección urinaria simplemente en 23 (65.7%), pielonefritis crónica por histopatología y radiología en 4 (11.4%), pielonefritis crónica histopatológica en 3 (3.5%), pielonefritis aguda histopatológica en 1 (2.8%) y pielonefritis crónica radiológica en 4 (11.4%). (Cuadro II).

De los 35 casos tratados, en 21 (60%), se obtuvo control de la bacteriuria. En este grupo de éxitos la infección era producida por un solo germen en 13 (61.9%) y por asociación de 2 o más en 8 (38%).

De los 14 casos en los cuales no fue posible controlar la bacteriuria, en 7 (50%) la infección era mixta (Cuadro III). Casi la totalidad de las infecciones eran producidas por gérmenes Gram-negativos, con franco predominio de la *Escherichia coli* y la *Klebsiella aerobacter*. (Cuadro IV).

Del total de cepas aisladas, que ascendió a 53, se les practicó antibiograma con Kanamicina a 38, de las cuales 23 correspondían a casos exitosamente tratados y 15 a los fracasos. Del primer grupo, 22 de las 23 (95.5%) cepas estudiadas, eran sensibles al antibiótico, en tanto que en el segundo grupo lo eran 11 de las 15 cepas (73.3%).

En 11 pacientes pudo establecerse que habían recibido anteriormente quimio-antibióticos aislados o asociados por un período más o menos largo de tiempo (Estreptomocina, Penicilina, Mandelato de metanamina, Sulfadiazina, Cloranfenicol, Tetraciclinas, Sulfametoxipiridazina, Sulfisoxazole, etc.); luego del tratamiento de 7 días con Kanamicina la bacteriuria desapareció en 8 (70.9%) y en 3 persistió (29.1%).

El control bacteriológico, practicado al tercer día del tratamiento, no fue estadísticamente diferente en los casos de éxito y de fracaso, habiéndose encontrado negativo en el 85.7% de los primeros y en 78.5% de los segundos.

#### COMENTARIOS

En la actualidad existen razones de mucho interés para considerar a las infecciones del tracto urinario como una de las enfermedades de mayor interés clínico. Ello es debido a su extraordinaria frecuencia y a que la gran mayoría de las infecciones son crónicas, comúnmente asintomáticas. Este hecho hace que su diagnóstico sea difícil y que su tratamiento, por lo general tardío, sea frecuentemente ineficaz.

Como lo hemos venido observando desde hace varios años, la mayor incidencia de infecciones urinarias se presenta en pacientes del sexo femenino. Ahora bien, debido al hecho de que este hospital sólo admite pacientes mayores de 12 años, no hemos observado un mayor número de infecciones agudas, las cuales, bien es sabido, son más frecuentes en la primera década de la vida.

A pesar de haber utilizado varios métodos encaminados a establecer un diagnóstico exacto de localización de la infección, éste sólo fue posible en un reducido número de casos; la mayoría entonces, es referida bajo la denominación genérica de infección urinaria. Las razones para ello se deben a que la biopsia renal percutánea tiene un valor relativo en este tipo de infección, que bien puede ser focal o localizada en el riñón opuesto al de la biopsia. Igualmente, el estudio radiológico tiene sus limitaciones diagnósticas que dependen del procedimiento técnico, de la interpretación y del estado evolutivo del proceso.

Los agentes causales aislados más frecuentemente fueron bacterias Gram-negativas, con predominio de la *Escherichia coli*, *Klebsiella aerobacter* y *Proteus*. Estos hallazgos están de acuerdo con los de la mayoría de los autores y con las observaciones informadas por nosotros anteriormente (4, 15, 16). Es de todos conocido que las infecciones mixtas generalmente son rebeldes al tratamiento (4); ahora bien, en nuestra observación, aunque no es significativa la diferencia entre los casos con infección mixta que respondieron favorablemente y los que fracasaron, podemos deducir que la asociación bacteriana fue un factor desfavorable en el tratamiento en estos pacientes.

El control del 60% de estas bacteriurias crónicas, obtenido con dosis del antibiótico, podemos considerarlo muy satisfactorio, ya que las mejores estadísticas referidas sitúan los éxitos entre el 75 y 78%, utilizando dosis de 1 gm. (14, 8). Este resultado, comparado con el 40 a 50% de éxitos en los casos tratados con Cloranfenicol (15, Cit. 14), el 57% de los tratados con Tetraciclina (Cit. 14), el 66% usando compuestos Sulfamídicos (18), el 40% con derivados de la Oxitetraciclina (16), el 53 a 70% con derivados de la serie 1-8 Nephithiridine (1, 13), son altamente satisfactorios, dados los múltiples factores que dificultan el tratamiento de la infección urinaria crónica.

Como se anotó inicialmente, los fenómenos tóxicos a nivel del VIII par aparecen sólo cuando se administran dosis totales superiores a los 40 gramos. La dosis por nosotros empleada permitiría una aplicación del antibiótico por periodos de tiempo más prolongados, con real beneficio para el paciente.

En cuanto a la sensibilidad a la Kanamicina de las cepas aisladas, es importante hacer notar que la mayoría de las mismas se mostraron sensibles al antibiótico, correspondiendo el mayor porcentaje de sensibilidad a las bacterias del grupo de éxitos.

Destacamos la inutilidad del control bacteriológico del tercer día, cuando el paciente está recibiendo el medicamento, pues no se demostró una diferencia significativa entre los controles de este día en los pacientes considerados finalmente como éxito o fracaso terapéutico. También es importante destacar el éxito logrado en pacientes que no habían respondido a otras medicaciones, ya que, como se anotó previamente, de 11 casos tratados anteriormente con diferentes quimio-antibióticos, en 8 los urocultivos se negativizaron en el plazo previsto.

Finalmente, debemos anotar que en ninguno de los pacientes referidos se observaron manifestaciones de intolerancia o toxicidad atribuibles al medicamento.

## RESUMEN

Se estudiaron 35 pacientes con diferentes tipos de infección urinaria, los cuales fueron tratados con Kanamicina a la dosis de 500 mgs. por día durante 7 días. Fue posible de esta manera controlar el 60% de las bacteriurias del grupo en mención. Este resultado es considerado satisfactorio por los autores.

Con la dosis empleada no se observaron manifestaciones secundarias atribuibles al medicamento. A esta dosis es posible administrarlo por un período de tiempo más prolongado que lo habitual.

## 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. Bunn, P. A., Baltch, A., and Krajnyak, O. "Clinical experiences with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 109, 121, Sep. 30, 1958.
3. Cediel, R. A., Chalem, F., Rocha, P. H., Saravia, G. J. — "Pielonefritis". Rev. Fac. Med. Bogotá, 32 (3): 51-85, julio-sep., 1964.
4. Cediel, R. A., Saravia, G. J., Rocha, P. H., Chalem, F., y Verástegui, G. — "Aspectos bacteriológicos de la infección urinaria". El Médico, 10-8, julio, 1963.
5. Cron, M. J., Fardig, O. B., Johnson, D. L., Palermi, T. A., Tynda, J. M., and Lein, J. — "The chemistry of Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci.: 76 (2): 27-30, Sep. 30, 1958.
6. Cronk, G. A., and Naumann, D. E. — "Clinical and laboratory studies with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 308-318, Sep. 30, 1958.
7. Davis, F. G. — "Clinical evaluation of the new antibiotic: Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 129-135, Sep. 30, 1958.
8. Dube, A. H. — "Kanamycin in the treatment of chronic urinary tract infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 265-270, Sep. 30, 1958.
9. Edward, S. M. — "Resistant infections of the urinary tract with special reference to a new urinary antiseptic and pyelonefritis lenta". J. of An. Ger. Soc., XI (10): 975, Oct. 1965.
10. Gourevich, A., Rossomano, Z. V., Puglis, T. A., Tynda, J. M., and Lein, J. — "Microbiological Studies with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci. 76 (2): 31-41. Sep. 30, 1958.
11. Ichikawa, T. — "Kanamycin treatment of urinary infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 242-264, Sep. 30, 1958.
12. Kass, E. H. — "Bacteriuria and diagnosis of infections of urinary tract". Arch. Int. Med. 100: 709, 1957.
13. Mequaid, W., Jichiński, D., and Macis, R. — "Nalidixic acid in urinary infections". Brit. Med. J., 5368: 1311, Nov. 25, 1963.
14. Petersdorf, R. G. — "Failure of prolonged treatment of chronic urinary tract infections with antibiotics". New Eng. J. of Med., 267: 999, 1962.
15. Rocha, P. H. — "Uso de cloranfenicol en infecciones del tracto urinario". (En prensa), 1966.
16. Rocha, P. H. — "Empleo de la 6 Metileno-Hidroxitetraciclina (Metaciclina) en infecciones crónicas del tracto urinario" (En prensa), 1966.
17. Rogin, J. R. — "Kanamycin (topical) in pyoderms". Ann. of the New York Ac. of Sci. 76 (2): 228-229, Sep. 30, 1958.
18. Switzer, S. — "The clean voided urine culture in surveying populations for urinary tract infections". Lab. Clin. Med., 55: 557, 1960.
19. The Committee of Chemot. for Tuberc. Tokyo, Japan. — "Clinical studies of Kanamycin treatment of pulmonary tuberculosis". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 166, Sep. 30, 1958.
20. Tisch, D. E., Hufteen, J. B., and Dickison, H. L. — "Pharmacological studies with Kanamycin". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 44-65, Sep. 30, 1958.
21. Thurman, W. G., and Platou, R. V. — "Some experiences with Kanamycin in the treatment of Salmonella and Shigella infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 230-234, Sep. 30, 1958.
22. Umezawa, H., Ueda, M., Maeda, K., Yagashita, K., Kondo, S., Okani, Y., Utahara, R., Osato, Y., Mitta, K., and Takeuchi, T. — "Production and isolation of new antibiotic, Kanamycin". J. Antibiotic, Japan, 10: 181, 1957.
23. Wright, K. W. — "Observation on the use Kanamycin in patients in a Tuberculosis Hospital". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 157-162, Sep. 30, 1958.
24. Yow, M. D., and Womack, K. — "The use of Kanamycin in a Staphylococcal epidemic infants and children". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 263-371. Sep. 30, 1958.
25. Yow, E. M., and Monzon, O. T. — "Laboratory and clinical evaluation of Kanamycin in resistant bacterial infections". Ann. of the New York Ac. of Sci., 76 (2): 372-390. Sep. 30, 1958.

**CUADRO I**  
FRECUENCIA DE LA INFECCION URINARIA  
DE ACUERDO A LA EDAD Y AL SEXO

Edad	Sexo		Total
	Masc.	Fem.	
1ª Década	—	—	—
2ª Década	—	4	4
3ª Década	—	4	4
4ª Década	1	2	3
5ª Década	3	7	10
6ª Década	—	6	6
7ª Década	3	2	5
8ª Década	1	1	2
9ª Década	—	1	—
Total	8	27	35

**CUADRO II**  
DIAGNOSTICO  
CLINICO-RADIOLOGICO-HISTOPATOLOGICO

Diagnóstico	Exitos	Fracasos	Total
Infección urinaria	14	9	23
Pielonefritis crónica (biopsia)	1	2	3
Pielonefritis crónica (biopsia) + Rx	4	—	4
Pielonefritis aguda (biopsia)	1	—	1
Pielonefritis crónica (Rx)	1	3	4
Total	21	14	35

**CUADRO III**  
TIPOS DE INFECCION

Forma	Exitos	Fracasos	Total
Simple	13	7	20
Mixta:			
2 gérmenes	7	6	13
3 gérmenes	—	1	1
4 gérmenes	1	—	1
Total	21	14	35

**CUADRO IV**  
BACTERIAS AISLADAS FRECUENCIA

Bacteria	Exitos	Fracasos	Total
Escherichia coli	9	7	16
Klebsiella aerobacter	7	4	11
Escherichia freundii	5	2	7
Proteus mirabilis	4	3	7
Paracoli	3	2	5
Alcaligenes fecalis	2	—	2
Proteus morg.	—	1	1
Estreptococo Fec.	—	1	1
Proteus vulgaris	1	—	1
Estafilococo (coagulasa +)	—	1	1
Escherichia intermedia	—	1	1
Total	31	22	53

**CUADRO V**  
SENSIBILIDAD BACTERIANA A LA KANAMICINA

Bacteria	Exitos		Fracasos		Total	
	Resist.	Sensib.	Resist.	Sensib.	Resist.	Sensib.
Escherichia coli	1	5	1	4	2	9
Escherichia freundii	—	5	1	1	1	6
Klebsiella aerobacter	—	4	1	1	1	5
Paracoli	—	3	—	2	—	5
Proteus mirabilis	—	3	1	1	1	4
Proteus vulgaris	—	1	—	—	—	1
Proteus morgani	—	—	—	1	—	1
Escherichia intermedia	—	—	—	1	—	1
Alcaligenes fecalis	—	1	—	—	—	1
Total	1	22	4	11	5	33