

EFECTO DEL KELFIPRIM, UNA NUEVA ASOCIACION TRIMETOPRIMA-SULFAMIDICO, EN LAS INFECCIONES RECURRENTE Y REFRACTARIAS DE LAS VIAS URINARIAS: EXPERIENCIA CLINICA MULTICENTRICA EN DOBLE CIEGO VS. COTRIMOXAZOL.

Dr. Verdinelli, Julio C.* - Dra. Galdo de Lancrestremere, Elena** - Dr. Claret, Alberto*** - Dr. Gottlieb, David*

Resumen

Se estudiaron 48 pacientes que presentaron infecciones urinarias, en dos centros asistenciales diferentes. Los mismos fueron tratados con Kelfiprim y Cotrimoxazol en forma randomizada, a doble ciego, en igual número de casos, para evaluar en forma comparada la eficacia y la tolerabilidad de ambos fármacos.

Fueron seleccionados 24 pacientes de ambos sexos con infección de tipo refractaria, caracterizada por bacteriurias constantes y 12 pacientes de sexo masculino junto a 12 de sexo femenino con infecciones de tipo recurrente caracterizada por la presencia de períodos de abacteriuria.

Todos los pacientes ingresaron al estudio con un número de gérmenes superior a 10^5 por mililitro de orina, corroborados en dos estudios sucesivos, y los gérmenes presentes fueron sensibles in vitro a ambos fármacos por igual. Las orinas de los pacientes fueron controladas bacteriológicamente, al finalizar el tratamiento y 10 días después de finalizado.

El tratamiento con Kelfiprim se realizó a razón de 2 cápsulas juntas el primer día (400 mg de sulfametopirazina y 500 mg de trimetoprima) y 1 cápsula cada 24 horas durante 9 días. El tratamiento con Cotrimoxazol consistió en 2 cápsulas juntas cada 12 horas, durante 10 días (800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprima).

Se realizaron estudios hematológicos y urinarios antes de comenzado y al finalizar el correspondiente tratamiento.

En 79 y 66 % de los pacientes tratados con Kelfiprim y Cotrimoxazol, respectivamente, se obtuvo la negativización del urocultivo al 10º día de tratamiento. En ningún caso se interrumpió la medicación por efectos colaterales, los cuales fueron disturbios gastrointestinales leves y transitorios en un paciente tratado con Kelfiprim y en dos tratados con Cotrimoxazol.

Por no existir diferencias estadísticamente significativas se concluye que Kelfiprim y Cotrimoxazol son igualmente efectivos y bien tolerados en este grupo de pacientes afectados de infecciones urinarias refractarias y recurrentes de ambos sexos.

Introducción

Las infecciones urinarias recurrentes están caracterizadas por la repetición de los episodios sintomáticos asociados con la bacteriuria. Estos episodios están separados entre sí, por períodos en los cuales la orina se halla sin gérmenes.

Las infecciones urinarias refractarias están caracterizadas por una bacteriuria permanente y más frecuentemente que las recurrentes, se encuentran asociadas a una patología obstructiva de las vías urinarias o a una prostatitis crónica.⁽¹⁾

Habitualmente este tipo de infecciones resulta difícilmente erradicable con la terapéutica quimioantibiótica, sea por la presencia de los factores citados o por la resistencia bacteriana producida por los repetidos tratamientos instituidos. El Cotrimoxazol es una asociación de trimetoprima y sulfametoxazol, que ha mostrado ser eficaz en un alto porcentaje de casos, en la curación de este tipo de infecciones complicadas.^(1, 8)

Recientemente se ha incorporado una nueva asociación, sulfamídico-trimetoprima, el Kelfiprim (Montedison Farmacéutica - Farmitalia Carlo Erba). Este fármaco asocia trimetoprima y sulfametopirazina (sulfamídico de lenta eliminación) en proporción 5:4.

Se ha demostrado que esta combinación a la dosis de 1 cápsula diaria (después de una dosis de 2 cápsulas el primer día), produce en el hombre niveles microbiológicamente activos en el plasma y en la orina.⁽⁷⁾

El amplio espectro de acción abarcando la mayor parte de cepas grampositivas y gramnegativas responsables de las infecciones urinarias⁽⁵⁾ y la baja toxicidad, hizo considerar que el fármaco pudiera ser empleado con éxito en el tratamiento de este tipo de infecciones.^(3, 9)

El propósito del presente estudio es comparar, en doble ciego, la eficacia terapéutica y la tolerancia del Kelfiprim frente al Cotrimoxazol, en las infecciones urinarias refractarias y recurrentes.

Material y métodos

Estudio comparativo, randomizado, a doble ciego, realizado en dos centros asistenciales diferentes, con estratificación según el tipo de infección: refractaria o persistente y recurrente o recidivante.

Se estudiaron 24 pacientes de ambos sexos con infecciones refractarias caracterizadas por bacteriuria constante y 24 pacientes con infecciones recurrentes caracterizadas por bacteriurias que alternaban con períodos de abacteriurias. Los casos con infecciones recurrentes fueron estratificados y randomizados de acuerdo con el sexo, es decir, 12 pacientes de sexo femenino y 12 pacientes de sexo masculino.

Los 48 pacientes fueron estudiados en idéntica forma y se les suministró Kelfiprim a 24 de ellos y Cotrimoxazol a los otros 24 de acuerdo con el siguiente esquema terapéutico:

Kelfiprim: cápsulas conteniendo 250 mg de trimetoprima y 200 mg de sulfametopirazina; 2 juntas el primer día y luego 1 cada 24 horas, durante 10 días.

Cotrimoxazol: cápsulas indiferenciables conteniendo 80 mg de trimetoprima y 400 mg de sulfametoxazol; 2 juntas dos veces por día después de las comidas, durante 10 días. Dichas cápsulas no varían en nada la actividad y la biodisponibilidad propias del fármaco.

Para mantener el doble ciego, los pacientes que fueron tratados con Kelfiprim recibieron además cápsulas con placebo, de forma tal que ingirieron 2 cápsulas juntas cada 12 horas en forma idéntica a los tratados con Cotrimoxazol. Es decir: 2 cápsulas de Kelfiprim por la mañana y 2 cápsulas de placebo por la noche el primer día, y 1 cápsula de Kelfiprim con 1 placebo durante la mañana más 2 cápsulas de placebo durante la noche los 9 días restantes.

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron ambulatorios e internados y presentaron una infección urinaria caracterizada por un número de gérmenes en orina superior a 10^5 por mililitro, realizado en dos cultivos de orina sucesivos.

* Médico del Servicio de Urología del Policlínico "Ricardo Finocchietto".

** Médica de la Sección Nefrología y Medio Interno del Hospital de Clínicas "José de San Martín".

*** Jefe del Servicio de Urología del Policlínico "Ricardo Finocchietto".

• Profesor titular de la 4ª Cátedra de Medicina Interna de la Universidad de Buenos Aires.

Ex Jefe de la Sección Nefrología y Medio Interno del Hospital de Clínicas "José de San Martín".

El tipo de infección que presentaron fue determinado sobre la base del interrogatorio y fundamentalmente sobre los antecedentes clínicos de cada uno de los pacientes (infecciones urinarias anteriores, bacteriurias constantes, urocultivos negativos, anomalías anatómicas, litiasis, hipertrofia de próstata, etc.).

Una vez diagnosticada la infección urinaria se procedió a la identificación de los gérmenes y posteriormente a la sensibilidad de los mismos respecto de los fármacos en estudio, realizando los correspondientes antibiogramas.

Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que presentaron resistencia a uno o a ambos fármacos, los que tuvieron antecedentes de hipersensibilidad a trimetoprima o a sulfamidas, los que presentaron alteraciones hepáticas, renales y hemáticas, los que habían recibido tratamiento con antibióticos o asociaciones sulfamidas-trimetoprima los 3 días an-

teriores al comienzo del estudio, las embarazadas y las afecciones tuberculosas.

La evaluación de la eficacia se realizó en base a los siguientes parámetros: temperatura corporal diaria, presencia o ausencia de polaquiuria, disuria, hematuria, cefaleas y astenia, evaluación clínica global al 5º y 10º días, presencia o ausencia de gérmenes en orina al 10º y 20º días de la iniciación del tratamiento.

La evaluación de la tolerancia se realizó con los siguientes exámenes: hemograma, glucemia, transaminasas, fosfatasa alcalina, creatininemia y orina completa. Además los presuntos efectos indeseables en los pacientes fueron tenidos en cuenta a lo largo del tratamiento.

Por último se emitió un juicio médico sobre la eficacia y la tolerancia de los fármacos en base a los siguientes criterios:

T A B L A I

Diagnóstico

Grupo	Subgrupo	Diagnóstico	Cantidad de pacientes	Edad (años)	
Kelfiprim	A	Pielonefritis	5	50,3 ± 10,4	
		Carcinoma de próstata	2		
		Cistitis	1		
		Estenosis pieloureteral	1		
		Litiasis renal	1		
		Litiasis ureteral	1		
	BM	Prostatitis	1	58,2 ± 21,2	
		Hipertrofia de próstata	3		
		Cistitis	1		
	BF	Uronefrosis bilateral	1		
		Vejiga atónica	1		
	Cotrimoxazol	A	Cistitis	4	50,5 ± 15,4
Litiasis renal			2		
Hipertrofia de próstata			3		
Estenosis uretral			1		
Uronefrosis			2		
BM		Cistitis	4	59,6 ± 14,8	
		Pielonefritis	2		
BF		Cistitis	3		
		Litiasis renal	2		
			Hipoplasia renal	1	

A = Infecciones urinarias refractarias de ambos sexos.

B* = Infecciones urinarias recurrentes de sexo masculino.

= Infecciones urinarias recurrentes de sexo femenino.

La eficacia fue considerada óptima cuando los cultivos realizados al 10º y 20º días no demostraron la presencia de gérmenes; se consideró buena eficacia cuando la bacteriuria persistía, pero el número de gérmenes descendía por debajo de 10⁵ al 10º y 20º días y la eficacia fue nula cuando el número de gérmenes existentes fueron superiores al 10⁵ en todas las determinaciones.

La tolerancia fue considerada óptima cuando no hubieron síntomas indeseables durante el transcurso del tratamiento; se consideró buena cuando aparecieron síntomas leves y transitorios de intolerancia que no alteraron la continuación del tratamiento; la tolerancia sería mala cuando aparecieran síntomas francos de intolerancia o cuando hubiesen alteraciones patológicas de los parámetros hematoquímicos.

Resultados

En la tabla I figuran la edad de los pacientes de cada uno de los grupos y los diagnósticos con los cuales los mismos fueron admitidos al estudio.

Como se puede notar los grupos han sido homogéneos en cuanto a la edad.

En el grupo de pacientes con infecciones refractarias (grupo A) tratados con Kelfiprim, 50 % de los casos presentó una patología asociada (malformaciones, litiasis, estasis prostática) y 41,6 %, una infección del parénquima renal exclusivamente.

En el grupo B (infecciones recurrentes) tratado con el mismo fármaco, 58,3 % de los pacientes tuvo una patología asociada

da. En lo que se refiere al grupo de pacientes tratados con Cotrimoxazol, en el grupo A todos los pacientes presentaron infección parenquimatosa renal exclusiva o bien patología asociada; mientras que en el grupo B 41,7 % estuvo afectado con la mencionada patología.

En la tabla II están indicados los resultados de los exámenes

bacteriológicos realizados en los pacientes, antes de iniciar el tratamiento, al finalizar el mismo (10 días) y luego de 10 días de finalizado (20 días). Se observa que en más de 50 % de los casos el agente patógeno fue la *Escherichia coli*, seguida del *Proteus* y la *Klebsiella pneumoniae*.

TABLA II
Resultados de los exámenes bacteriológicos realizados antes y al finalizar el tratamiento

Grupo	Bacterias aisladas	Precepas aisladas	EXAMEN BACTERIOLÓGICO		
			10 días Nº de cultivos estériles	20 días Nº de cultivos estériles	
Kelfiprim	Escherichia coli	9	8 (88,8 %)	8 (88,8 %)	
	Klebsiella pneumoniae	2	1 (50 %)	1 (50 %)	
	Staphylococcus aureus	1	1 (100 %)	1 (100 %)	
	BM	Escherichia coli	2	1 (50 %)	1 (50 %)
		Klebsiella pneumoniae	2	2 (100 %)	2 (100 %)
		Proteus	2	2 (100 %)	2 (100 %)
	BF	Escherichia coli	2	1 (50 %)	1 (50 %)
		Proteus	2	1 (50 %)	1 (50 %)
		Pseudomonas aeruginosa	1	1 (100 %)	1 (100 %)
		Staphylococcus aureus	1	1 (100 %)	1 (100 %)
			Total: 24	19 (79,1 %)	19 (79,1 %)
	Cotrimoxazol	Escherichia coli	6	6 (100 %)	6 (100 %)
Klebsiella pneumoniae		2	1 (50 %)	1 (50 %)	
Proteus		4	1 (25 %)	1 (25 %)	
BM		Escherichia coli	3	1 (33 %)	1 (33 %)
		Proteus	3	3 (100 %)	3 (100 %)
BF		Escherichia coli	4	4 (100 %)	4 (100 %)
		Klebsiella pneumoniae	1	0	0
		Proteus	1	0	0
		Total: 24	16 (66 %)	16 (66 %)	

A = Infecciones urinarias refractarias de ambos sexos.
BM = Infecciones urinarias recurrentes de sexo masculino.
BF = Infecciones urinarias recurrentes de sexo femenino.

En 2 casos fue identificado el *Staphylococcus aureus* y en un caso la *Pseudomonas aeruginosa*. Puede verse también que después del tratamiento, 79,1 % de los pacientes tratados con Kelfiprim y 66 % de los tratados con Cotrimoxazol negativizaron los cultivos urinarios. En el urocultivo realizado

al 20º día todos los casos mantuvieron el examen negativo. El juicio de la eficacia terapéutica del punto de vista bacteriológico, considerando no sólo la negativización del urocultivo, sino también la reducción de la carga bacteriana según el criterio ya descrito, se halla representado en la tabla III.

TABLA III
Juicio de eficacia

Eficacia	CANTIDAD DE PACIENTES GRUPO							
	KELFIPRIM				COTRIMOXAZOL			
	A	BM	BF	Total	A	BM	BF	Total
Optima	9	5	5	19	8	4	4	16
Buena	1	0	1	2	3	2	2	7
Nula	2	1	0	3	1	0	0	1

A = Infecciones urinarias refractarias de ambos sexos.
BM = Infecciones urinarias recurrentes de sexo masculino.
BF = Infecciones urinarias recurrentes de sexo femenino.

Sobre el parámetro microbiológico la diferencia entre ambos tratamientos no es significativa.

En las tablas IV y V están indicadas las acciones terapéuticas, sobre el tiempo de hipertermia de los pacientes febriles y sobre los síntomas más frecuentemente presentados.

Se registra que 16,6 % de los pacientes tratados con Kelfiprim presentó cuadro febril al iniciar el tratamiento, en relación a 45,8 % de los tratados con Cotrimoxazol. El tiempo medio de hipertermia fue menor en los tratados con Kelfi

prim (4,8 días) que en los tratados con Cotrimoxazol (6,5 días).

No obstante la diferencia no es significativa. En ambos grupos todos los pacientes estuvieron apiréticos al finalizar el tratamiento.

Los síntomas y signos que se presentaron con mayor frecuencia y en los cuales se evaluaron la evolución en el curso del tratamiento se hallan descritos en la tabla V.

TABLA IV

Resultados del tratamiento en la normalización de la temperatura corporal

	Pacientes febriles	Tiempo medio de hipertermia (días)
Kelfiprim	4 (16,6 %)	4,8 ± 1,3
Cotrimoxazol	11 (45,8 %)	6,5 ± 0,7

TABLA V

Resultados del tratamiento en la evolución de los siguientes signos y síntomas

	KELFIPRIM			COTRIMOXAZOL		
	Pre	5 días	10 días	Pre	5 días	10 días
Polaquiuria	75 % *	8,3 %	0	79,1 %	4,1 %	4,1 %
Disuria	66,6 %	8,3 %	0	58,3 %	8,3 %	4,1 %
Astenia	25 %	8,3 %	4,1 %	29,1 %	12,5 %	8,3 %
Cefalea	8,3 %	0	0	25 %	8,3 %	8,3 %
Escalofríos	8,3 %	0	0	20,8 %	0	0
Lumbalgia	16,6 %	4,1 %	4,1 %	12,5 %	8,3 %	0
Piuria	16,6 %	8,3 %	8,3 %	12,5 %	8,3 %	0

* Porcentaje de pacientes que han presentado el signo o síntoma.

La evaluación clínica global de los pacientes está resumidamente descrita en la tabla VI. Se nota una rápida y favorable evolución del cuadro sintomatológico en la mayor parte de los pacientes de ambos grupos terapéuticos. Solamente 3

pacientes (12,5 %) en el caso de Kelfiprim y 2 (8,3 %) en el caso de Cotrimoxazol no tuvieron respuesta a la terapia instituida.

TABLA VI

Valoración clínica global de la evolución clínica de los pacientes durante el tratamiento y el final del tratamiento

	KELFIPRIM		COTRIMOXAZOL	
	5 días	10 días	5 días	10 días
Muy mejorado	66,7 % *	83,3 %	62,5 %	87,5 %
Levemente mejorado	16,7 %	4,2 %	33,3 %	4,2 %
Variable	16,7 %	12,5 %	4,2 %	8,3 %
Empeorados	0	0	0	0

* Porcentaje del número de los pacientes.

La tolerabilidad (tabla VII) fue óptima o buena en 100 % de los casos. En 1 paciente del grupo de Kelfiprim y en 2 del grupo de Cotrimoxazol se presentaron transitorios y leves disturbios gastrointestinales. En estos casos el juicio de tolerabilidad fue catalogado como bueno.

Los exámenes de laboratorio no revelaron señal alguna de toxicidad.

No se demostraron diferencias significativas entre ambos fármacos en la eficacia ni en la tolerabilidad.

Tampoco la estratificación de la casuística en varios grupos experimentales arrojó diferencias en la respuesta de los fármacos.

TABLA VII
Juicio de tolerancia

Tolerancia	CANTIDAD DE PACIENTES GRUPO							
	KELFIPRIM				COTRIMOXAZOL			
	A	BM	BF	Total	A	BM	BF	Total
Optima	12	5	6	23	10	6	6	22
Buena	0	1	0	1	2	0	0	2
Mala	0	0	0	0	0	0	0	0

A = Infecciones urinarias refractarias de ambos sexos.
 BM = Infecciones urinarias recurrentes de sexo masculino.
 BF = Infecciones urinarias recurrentes de sexo femenino.

Discusión

El estudio en doble ciego randomizado que hemos realizado para comparar la eficacia y la tolerabilidad de Kelfiprim con el Cotrimoxazol, en pacientes con infecciones urinarias persistentes y recurrentes, permitió evidenciar una sustancial equivalencia de los dos fármacos.

En ambos casos se demostró una eficacia del punto de vista microbiológico (negativización del urocultivo en 79,1 % de los pacientes tratados con Kelfiprim y en 66 % de los tratados con Cotrimoxazol) y del clínico (rápida mejoría de la fiebre y de los principales signos y síntomas).

Debido a la magnitud de las infecciones tratadas, estos resultados deben ser considerados óptimos, puesto que el porcentaje de esterilización ha sido superior a los registrados en la literatura por el Cotrimoxazol u otros fármacos cuando fueron utilizados en pacientes con infecciones recurrentes.^(1, 10)

También la tolerancia al tratamiento ha sido muy buena en ambos casos debido a que no hubieron que interrumpir los tratamientos por efectos indeseables producidos.

Desde el punto de vista bacteriológico debe señalarse la buena actividad que tuvo el Kelfiprim en las infecciones producidas por el *Proteus* y también en el único caso en que estuvo presente la *Pseudomonas aeruginosa*.

La ineficacia terapéutica de las asociaciones sulfamídico-trimetoprima en las infecciones urinarias por *Pseudomonas aeruginosa* había sido anteriormente evidenciada.⁽⁹⁾

Los resultados obtenidos confirman los estudios precedentes en los cuales Kelfiprim fue utilizado para tratar a pacientes con infecciones urinarias,^(3, 9) aunque en dichos estudios la selección de los pacientes no se efectuó en forma idéntica. En este estudio se trataron infecciones urinarias relativamente simples de curar junto a formas muy severas.

Es necesario señalar que también en este estudio la eficacia terapéutica ha sido elevada y que no se demostró una diferencia sustancial de elección entre las formas recurrentes y refractarias. Esto demuestra una alta actividad del fármaco en estudio en los casos con estasis urinarias o con otros factores que favorecen la infección.

La terapéutica de la asociación sulfamídico-trimetoprima adquiere un particular valor en las infecciones urinarias que presentan además una prostatitis crónica. Dicho tratamiento es considerado de elección en este tipo de patología prostática, por cuanto los fármacos en cuestión alcanzan concentraciones terapéuticamente eficaces en el parénquima y en la secreción prostática.

La única ventaja que puede ser señalada desde el punto de vista práctico, de Kelfiprim sobre Cotrimoxazol, es el esquema terapéutico; dicho esquema comprende una sola toma diaria de un solo comprimido (después de 2 comprimidos el primer día), respecto a las dos tomas diarias de 2 comprimidos de Cotrimoxazol.

Bibliografía

- Atkins, E. L.; McCannell, K. L.: "Long-term treatment of sulfamethoxazole-trimethoprim combination". *J. Clin. Pharmacol.*, 54:60, 1978.
- Carmignani, G.; Belgrano, E.; Puppo, P.; Cichero, A.: "L'associazione trimetoprim-sulfametopirazina nel trattamento delle infezioni delle vie urinarie". *Urologia*, 48:1-8, 1981.
- Gnarpe, H.; Kinnman, G.; Fanfani, A.: "A short-term study of trimethoprim-sulfamethopyrazine combination (Kelfiprim) in hospital patients with acute or recurrent urinary tract infections". *Pharmatherapeutica*, 3:283-288, 1982.
- Laudi, M.; De Luca, G.; Pigato, M.: "Valutazione di una nuova associazione trimetoprim-sulfametopirazina (Kelfiprim) nelle infezioni delle vie urinarie". *Urologia*, 48:1-8, 1981.
- Minocci, D.; Martinengo, C.; Pretti, G.: "Sensibilità in vitro alla associazione trimetoprim-sulfametopirazina di batteri isolati da urine". *A.A.M.L.*, 34:1-7, 1979.
- Pisani, E.; Pavone-Macaluso, M.; Rocco, F.; Piaia, F.; Pirozzi, F.; Rotolo, U.; Lamartina, M.; Melloni, D.; Larcifer, P.: "Kelfiprim, a new sulphamethoprim combination, versus Cotrimoxazole, in the treatment of urinary tract infections: a multicentric, double-blind trial". *Urol. Res.*, 10:41-44, 1982.
- Reeves, D. S.; Bywater, M. J.; Bullock, D. W.; Holt, H. A.: "Pharmacokinetic study of a sulfamethopyrazine: trimethoprim combination (Kelfiprim) in human volunteers". *J. Antimicrob. Chemother.*, 6:647-656, 1980.
- Ronald, A. R.; Harding, G. K. M.; Mathias, R.; Wong, C. K.; Muir, P.: "Prophylaxis of recurring urinary tract infection in females: a comparison of nitrofurantoin with trimethoprim-sulfamethoxazole". *CMA J.*, 112:135-155, 1975.
- Rotolo, U.; Melloni, D.; Pavone-Macaluso, M.; Natoli, D.; Piaia, F.: "Ricerca clinica comparativa fra cotrimoxazolo ed una nuova associazione sulfamídico-trimetoprim nelle infezioni dell'apparato urinario". *Urologia*, 46:1-9, 1979.
- Seneca, H.; Zinsser, H. H.; Uson, A.: "Chronic urinary tract infections". *New York State J. of Med.*, 74:494-498, 1974.
- "Treatment of urinary tract infection". *Medical Letter*, 6:107-108, 1977.