

La Combinación Sulfamoxol-Trimethoprim como Tratamiento de la Infección Urinaria Estudio Comparativo

Dr. Roberto Jaramillo Uricoechea* Dra. Laura Martínez de Kattah**

1. INTRODUCCION

Las infecciones urinarias son causa muy frecuente de consulta en nuestro medio y además una complicación que a diario se presenta en los post-operatorios, en donde es necesario instrumentar la vejiga o usar sondas a permanencia, como en los casos de cirugía por prolapso genitales o incontinencia urinaria de esfuerzo.

Contamos con un buen número de fármacos efectivos para el tratamiento de las infecciones urinarias, no exentos de intolerancias o de efectos secundarios. Por esta razón nos proponemos en este estudio comparar el efecto terapéutico y reacciones secundarias de un nuevo preparado, Co-Trifamol (combinación del Trimethoprim con el Sulfamoxol)¹, versus Co-Trimoxazol (Trimethoprim más

Sulfametoxazol)², teniendo en cuenta que la dosis promedio del primero es la mitad de la del segundo.

2. FARMACOLOGIA

Los efectos farmacológicos de la combinación Trimethoprim/sulfonamida han sido ampliamente estudiados; su acción sinérgica se efectúa sobre pasos secuenciales de las reacciones enzimáticas propias de las bacterias para la síntesis del ácido tetrahidrofólico.

La sulfonamida inhibe la incorporación del PABA al Acido Fólico y el Trimethoprim previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato.

Por lo tanto, la resistencia bacteriana es menor cuando se usan estos fármacos en combinación que cuando se usan por separado. Los perfiles farmacocinéticos de la asociación Trimethoprim/sulfonamidas deben idealmente tener una relación constante de 1:20 in vivo, e in vitro de 1:5.

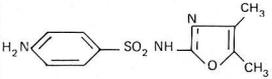
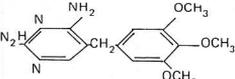
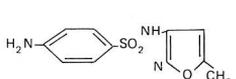
1 Supristol = Trimethoprim 80 mg, Sulfamoxol 400 mg.

* Jefe Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina Colegio Mayor del Rosario Hospital San José.

** Residente II

2 Bactrim = Trimethoprim 80 mg, Sulfametoxazol 400 mg.

Cuadro No. 1
PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Denominación Internacional (INN)	Sulfamoxol	Trimethoprim	Sulfametoxazol
Denominación Química	2 - (p-aminobenzosulfonamido)-4,5 - dimetiloxazol	2,4-diamino-5-(3',4',5'-trimetoxibenzil) -pirimidina.	2-(p-aminobenzosulfonamido)-4-metiloxazol.
Fórmula Estructural			
Nivel sanguíneo max. después de administración oral (ser humano)	1 - 2 h	1 - 3h	3 - 4
Vida media T 50% (ser humano)	≈ 11h	≈ 11h ± 1,4	8,6h ± 1,3) (9)
p K a	7,25	7.2-7,3	5,1 - 6,1
Sulfonamida Libre en orina	35-50%	50% 53± 2	30 ⁺ 1 (25 a 50)
Cuota de Metabolización	40 - 60%	≈ 50%	85 - 90%

Los niveles sanguíneos óptimos después de la administración oral del Trimethoprim se obtienen a las 2 horas, con vida media de 11 horas, un pKa de 7.2 a 7.4 y una cuota de metabolización de 50%; los del Sulfametoxazol se obtienen a las 3 a 4 horas, con vida media de 9 horas, un pKa de 5.1 a 6.1 y una cuota de metabolización de 85 a 90%.

El Sulfamoxol guarda mejor correlación con el Trimethoprim, pues los niveles sanguíneos óptimos se obtienen entre 1 y 2 horas, con una vida media de 11 horas, un pKa de 7.25 y una cuota de metabolización de 40 a 60% (Cuadro No. 1).

Así pues, la combinación Trimethoprim/Sulfamoxol (Cotrifamol), al concordar en los parámetros farmacocinéticos de la vida media, velocidad de absorción y mejor correlación con las cuotas de metabolización, da superiores

resultados finales, pues no son influenciados sus efectos por la cinética de cada sustancia individualmente usada.

De acuerdo a la vida media, la dosificación se puede hacer cada 12 horas y la dosis inicial deberá ser del doble de la de mantenimiento para así alcanzar la concentración efectiva a las dos horas de la toma; además, la dosis de mantenimiento más baja del Co-Trifamol en relación al Co-Trimoxazol, es suficiente para mantener un nivel sanguíneo 5 a 6 veces más elevado que la concentración inhibitoria mínima para los patógenos menos sensibles al fármaco; esto es, en el momento inmediatamente anterior a la dosis siguiente.

3. MATERIAL Y METODOS

Se tomó un universo de 60 pacientes con infección de las vías urinarias, provenientes de la consulta externa, de los pabellones dedicados a la cirugía gine-

cológica y a la atención obstétrica en el Hospital de San José de Bogotá, Hospital Universitario de la Facultad de Medicina del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

Comprobada la infección urinaria mediante el Urocultivo y el aislamiento del germen o los gérmenes causales, se detectó la sensibilidad a los fármacos propuestos mediante el antibiograma.

Treinta de esas pacientes elegidas al azar, recibieron tratamiento con Co-Trifamol a una dosis inicial de 2 tabletas y 1 de mantenimiento cada 12 horas durante 10 días. Las otras treinta pacientes recibieron tratamiento con Co-Trimoxazol a la dosis de 2 tabletas para iniciar, seguidas de 2 cada 12 horas por los mismos 10 días.

Los dos grupos son semejantes respecto a la edad, tipo de infección y condición socio-cultural.

Se controló el cuadro hemático y la sedimentación globular al iniciar el tratamiento y durante el curso del mismo, para evaluar los cambios posibles. Al terminar el tratamiento, se evalúa la eficacia terapéutica mediante la desaparición de los síntomas y la negativización del urocultivo.

Cuadro No. 2

EDAD

Edad	Nº de pacientes	Porcentaje	Nº de pacientes	Porcentaje
20	2	6.66%	—	—
20 - 29	4	13.33%	5	16.66%
30 - 39	7	23.33%	9	30 %
40 - 49	9	30 %	6	20%
50 - 59	3	10%	5	16.66%
60	5	16.66%	5	16.66%

4. RESULTADOS

4.1 Edad (Cuadro No. 2)

La distribución por edades es muy semejante en los dos grupos.

4.2 El diagnóstico de la infección urinaria se hizo en 34 pacientes sometidas a intervenciones quirúrgicas, 2 puerperas y 24 de la consulta externa. (Cuadro No. 3).

Cuadro No. 3

INFECCION URINARIA

	En Post-operatorios	En Puerperios	Consulta Externa
Co-Trifamol	56.66% (17)	6.66% (2)	36.66% (11)
Co-Trimoxazol	56.66% (17)	—	43.33% (13)

4.3. Sintomatología (Cuadro No. 4).

La sintomatología dominante fue la disuria, poliaquiuria y nicturia como era de esperarse.

4.4 En el Cuadro No. 5 se consigna la información correspondiente a los gérmenes infectantes aislados en el urocultivo y en él se ve que la frecuencia mayor la dan las infecciones por E. Coli (60.0%), la Klebsiella y la flora mixta.

4.5 En el Cuadro No. 6 consignamos las observaciones relacionadas con el cuadro hemático y V.S.G. Se puede concluir que no hay variaciones significativas en relación a estos parámetros, antes y después del tratamiento.

4.6 En el Cuadro No. 7 observamos los resultados de los exámenes de orina antes y después del tratamiento. Estudiados éstos, podemos concluir que el tratamiento negativizó la orina y que fue excelente el resultado en relación a la desaparición de las colonias patógenas en más del 90%, de los leucocitos y de la proteinuria en porcentaje semejante.

Cuadro No. 4
SINTOMATOLOGIA

		Co-Trifamol	Co-Trimoxazol
Disuria	Antes	14 (46.66%)	16 (53.33%)
	Después	2 (6.66%)	3 (10%)
Polaquiuria	Antes	12 (40%)	14 (46.66%)
	Después	1 (3.33%)	2 (6.66%)
Nicturia	Antes	2 (6.66%)	9 (30%)
	Después	1 (3.33%)	1 (3.33%)
Tenesmo Vesical	Antes	5 (16.66%)	3 (10%)
	Después	—	—
Urgencia urinaria	Antes	2 (6.66%)	2 (6.66%)
	Después	—	—
Hematuria	Antes	1 (3.33%)	—
	Después	—	—
Lumbalgia	Antes	8 (26.66%)	13 (43.66%)
	Después	—	3 (10%)
Dolor hipogástrico	Antes	—	1 (3.33%)
	Después	—	—
Fiebre	Antes	1 (3.33%)	3 (10%)
	Después	—	—

4.7 En el Cuadro No. 8 se consignan los resultados terapéuticos.

4.8 El Cuadro No. 9 muestra los efectos secundarios.

De las 30 pacientes tratadas con Co-Trifamol, 27 (90%) se consideraron curadas después del tratamiento, según los parámetros ya establecidos. Una (3.33%), según los estudios paraclínicos, no mostraba persistencia de infección, pero si de su sintomatología, lo cual ameritó tratamiento ulterior. Dos pacientes desarrollaron resistencia (6.66%) no

Cuadro No. 5
GERMENES INFECTANTES

	Co-Trifamol	Co-Trimoxazol
E. Coli	19 (63.33%)	17 (56.66%)
Klebsiella	4 (13.33%)	1 (3.33%)
Estafilococo Epidermitides	2 (6.66%)	—
Flora Mixta	2 (6.66%)	4 (13.33%)
Enterobacter	1 (3.33%)	1 (3.33%)
Citrobacter	1 (3.33%)	—
Proteus	1 (3.33%)	2 (6.66%)
Enterococo	—	1 (3.33%)
Pseudomona	—	1 (3.33%)
Alkaligenes	—	1 (3.33%)
Streptococo B Hemolíticos	—	1 (3.33%)
Providencia	—	1 (3.33%)

Cuadro No. 6
CUADRO HEMATICO

		Antes	Después
Hb	Co-Trifamol	13.3	13.08
	Co-Trimoxazol	14.45	14.43
Hto	Co-Trifamol	40.06	39.7
	Co-Trimoxazol	44.43	43.95
Leucocitos	Co-Trifamol	7.903.33	7.635
	Co-Trimoxazol	8.553.33	7.516.66
VSG	Co-Trifamol	31.2	27.33
	Co-Trimoxazol	22.76	19.6

obteniéndose ningún efecto terapéutico; el germen infectante fue E. Coli para las

Cuadro No. 7A

**EVALUACION DE PARAMETROS DE EFICACIA
PARCIAL DE ORINA**

		Antes			Después		
PROTEINURIA	Co-Trifamol	(-)	11	36.66%	(-)	23	76.66%
		(+)	14	46.66%	(+)	4	13.33%
		(+ +)	2	6.66%	(+ +)	1	3.33%
		(+ + +)	3	10%	(+ + +)	2	6.66%
PROTEINURIA	Co-Trimaxazol	(-)	16	53.33%	(-)	27	90%
		(+)	5	16.66%	(+)	3	10%
		(+ +)	7	23.33%	(+ +)		
		(+ + +)	2	6.66%	(+ + +)		

<p>Proteinuria</p> <p>(-)</p> <p>(+) Trazos</p> <p>(+ +) De 30 mgs% a 99 mgs%</p> <p>(+ + +) 100 mgs%</p>

Cuadro No. 7B

		Antes		Después	
GLUCOSURIA	Co-Trifamol	(-)	28 93.33%	(- -)	100%
		(+)	2 6.66%		
GLUCOSURIA	Co-Trimoxazol	(-)	30 100%	(-)	30 100%
		(+)		(+)	

<p>Glucosuria</p> <p>(-)</p> <p>(+)</p>

Cuadro No. 7C

		Antes		Después	
LEUCOCITOS	Co-Trifamol	(-)		(-)	
		(+)	4 13.33%	(+)	18 60%
		(++)	17 56.66%	(++)	10 3.33%
		(+++)	9 30%	(+++)	2 6.66%
	Co-Trimoxazol	(-)		(-)	7 23.33%
		(+)	14 46.66%	(+)	17 56.66%
		(++)	7 23.33%	(++)	3 10%
		(+++)	9 30%	(+++)	3 10%

Leucocitos	
(-)	0
(+)	0 a 5 por campo
(++)	5 a 20 por campo
(+++)	20 o más

Cuadro No. 7D

		Antes		Después	
RECUENTO DE COLONIAS	Co-Trifamol	(-)		(-)	25 83.33%
		(+)	1 3.33%	(+)	3 10%
		(++)	0 0	(++)	0 0
		(+++)	29 96.66%	(+++)	2 6.66%
	Co-Trimoxazol	(-)		(-)	25 83.33%
		(+)		(+)	2 6.66%
		(++)	5 16.66%	(++)	1 3.33%
		(+++)	25 83.33%	(+++)	2 6.66%

Recuento de Colonias	
(-)	0
(+)	5 a 49.000
(++)	50.000 a 99.000
(+++)	100.000 o más

Cuadro No. 8

EFEECTO TERAPEUTICO

	Co-Trifamol	Co-Trimoxazol
Curación	27 (90%)	26 (86.66%)
Mejoría	1 (3.33%)	2 (6.66%)
Sin efecto	2 (6.66%)	2 (6.66%)
Desarrollo de Resistencia	2 (6.66%)	2 (6.66%)
Recaídas	2 (6.66%)	—

dos. Una de estas pacientes, diabética, con infección recidivante de vías urinarias con una estrechez uretral; la otra un post-operatorio de cistopexia retropúbica (Burch) quien continuó con sintomatología de incontinencia urinaria que hizo necesaria una nueva corrección quirúrgica. Durante el tiempo de seguimiento se presentaron 2 recaídas, las cuales fueron estudiadas y se relacionaron con problemas obstructivos de vías urinarias.

Resultados parecidos fueron obtenidos con el grupo de Co-trimoxazol en el cual 26 pacientes (86.66%) fueron curadas; 2 (6.66%) presentaron mejoría pero fue necesario complementar el tratamiento con otros fármacos y 2 (6.66%) desarrollaron resistencia.

La desaparición de la sintomatología fue notoria con ambos fármacos, así como las alteraciones en el sedimento urinario y la proteinuria. Es de anotar que un porcentaje de pacientes, 34 (56.66%) de post-operatorios, no presentaron sintomatología urinaria y la infección fue detectada antes de retirar la sonda vesical.

Encontramos diferencia significativa, $X^2 = 0,002$, en cuanto a la tolerancia digestiva de dichos fármacos; 7 pacientes se quejaron de epigastralgia y pirosis con

Cuadro No. 9

EFECTOS SECUNDARIOS

	Co-Trifamol	Co-Trimoxazol	Significancia
Epigastralgia	1 (3.33%)	3 (10%)	$X^2 = 0.02$
Pirosis	—	4 (13.33%)	

el co-trimoxazol, siendo solo encontrada epigastralgia en una paciente manejada con Co-trifamol.

Sin embargo, dentro de este estudio no se presentaron reacciones graves de intolerancia con ninguno de los productos.

Conclusiones

Los dos productos son igualmente eficaces para el tratamiento de la infección urinaria, aun cuando el Co-trifamol se dosifique a la mitad del Co-trimoxazol.

En cuanto se refiere a tolerancia y efectos secundarios se puede decir que con el Co-trifamol se presentan en número significativamente menor que con el fármaco testigo.

Resumen

Se estudiaron 60 pacientes con infección de vías urinarias provenientes del Servicio de Ginecología del Hospital de San José; 30 de ellas recibieron tratamiento con Co-trifamol a dosis inicial de 2 tabletas y una cada 12 horas como dosis de mantenimiento. Las otras 30 recibieron Co-trimoxazol a una dosis de 2 tabletas para iniciar seguidas de 2 cada 12 horas por 10 días.

Los dos grupos fueron seleccionados al azar.

Se controló cuadro hemático, parcial de orina y urocultivo; teniendo como parámetros de eficacia la desaparición

de la sintomatología y la negativización del urocultivo.

Se encontró que los dos fármacos

guardan estrecha relación en cuanto a su eficacia terapéutica, no así a su tolerancia; siendo mejor la del Co-trifamol.

THE SULPHAMOXOL-TRIMETHOPRIM COMBINATION AS TREATMENT FOR URINARY INFECTIONS

Summary

This study included 60 patients with urinary infections seen at the Department of Gynecology of San José Hospital. 30 of them received treatment with Co-triphamol with an initial dosis of 2 tablets and 1 every 12 hours as maintenance dosis. The second group received Co-trimoxazol with an initial dosis of 2 tablets followed by two every 12 hours during 10 days.

The two groups were selected at random.

A close monitoring was done through blood tests and urinalysis and culture. The parameters of effectiveness used were the elimination of symptoms and a negative culture.

As a result it was found that the two drugs are quite effective but not as well tolerated; Co-triphamol revealed a better index of tolerance.

Bibliografía

1. GOODMAN y GILMAN 1981. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Sexta edición 1092. 99; 1080-89.
2. REEVES D.S., M.J. BYWATER and H.A. HOLT (1980). The in vitro activity of Sulfamoxole/Trimethoprim (Co-trifamole). International Congress and Symposium 15, 3-17.
3. SEYDEL J.K. (1980). Synergistic antibacterial activity in vitro of Trimethoprim Sulphonamide combinations and the importance of physicochemical properties for optimum therapy. International Congress and Symposium 15, 65-79.
4. REEGES D.S. et al (1980). Pharmacokinetics of the combination Sulfamoxole/Trimethoprim (Co-trifamole). International Congress and Symposium 15, 81-93.
5. LEONETTI P.A. Crimi and Russo (1980). Clinical Trial on the chemotherapeutic activity of the combination Sulfamoxole/Trimethoprim (Co-trifamole) in urinary tract infections. International Congress and Symposium 15, 123-127.
6. K.FLETMANN 1980. Urinary tract infection in obstetrics and gynaecology and its treatment. International Congress and Symposium 15, 129-137.
7. H. PICHLER, W. CRAININGER, St. BLEYER and J. LACKNER-GOTHAR Sulfamoxole/Trimethoprim (Co-trifamole) in the treatment of urinary tract infections. International Congress and Symposium 15, 139-141.