

ACCION TERAPEUTICA DE LA RIFOMICINA SV  
EN LA OSTEOMIELITIS CRONICA DEL NIÑO

ESTUDIO PRELIMINAR\*

DR. LUIS SIERRA ROJAS  
DR. ANTONIO FLORES R.

LA OSTEOMIELITIS crónica es un proceso infeccioso localizado en el tejido óseo, caracterizado por un síndrome inflamatorio local, de evolución crónica, con poca repercusión sobre el estado general, que frecuentemente se fistuliza drenando líquido purulento y que, desde el punto de vista evolutivo, manifiesta agudizaciones periódicas en tiempos variables.

El agente causal es el *Stafilococcus aureus* en el 90 a 95% de los casos<sup>1, 2, 3, 4</sup> pero puede ser producido por otros gérmenes Gram positivos y Gram negativos, o asociaciones microbianas. El *Stafilococcus aureus* ha venido predominando en los medios hospitalarios<sup>5, 6</sup> desde la introducción de los antibióticos, por la facilidad que tiene para desarrollar cepas resistentes.

Radiológicamente, el hueso infectado se observa engrosado por aumento de calcificación subperióstica, con áreas de destrucción del tejido, limitadas por zonas de radiopacidad variable, abarcando también extensiones más o menos grandes. En el seno de las áreas de destrucción existen secuestros de distintos tamaños, a veces no visibles, los cuales quedan aislados por material seropurulento del resto del tejido óseo esclerótico.

Cuando el secuestro abarca porciones de la cortical, el periostio la substituye con tejido neoformado llamado involucro.

Histopatológicamente, el hueso infectado tiene uno o varios focos de osteolisis que contienen pus, tejido de granulación infectado y secuestros, todo ello rodeado de hueso escleroso mal irrigado. El origen de la esclerosis de este hueso lo dan los cambios circulatorios producidos por la infección, consistentes en isquemia por trombosis vascular, aumento de la fibrosis, engrosamiento del hueso y calcifica-

\* Trabajo premiado en el concurso Lepetit 1965.

ción anormal, "barrera calcárea" que, aislando estas zonas del resto del organismo, parece dificultar la llegada de los agentes terapéuticos.

Histológicamente, el proceso inflamatorio se inicia con la localización del germen en los espacios tisulares obliterando la luz de los vasos produciendo trombosis con posterior proliferación de las embolias bacterianas (casos hematógenos), desencadenándose el proceso inflamatorio característico en una zona isquemiada en donde los procesos, destructivo y reparador, se enfrentan teniendo como intermediaria la "barrera calcárea" propia de este tejido, que interfiriendo entre ambos procesos, hace que se eternice el balance inestable entre la infección y la curación.

En cuanto al tratamiento de la osteomielitis crónica, se han empleado gran número de medicamentos anti-infecciosos, combinados o no, con métodos quirúrgicos tendientes, los primeros a destruir el germen o gérmenes causales, y los segundos a erradicar los focos y mejorar la circulación local para dominar la infección.

Los esfuerzos hechos no han logrado la meta deseada, integralmente. Los anti-infecciosos no llegan a los focos fácilmente y la cirugía no logra eliminarlos totalmente, en una gran mayoría de los casos.

El fracaso de la terapéutica parece ser debida a la gran diseminación que puedan tener los focos microscópicos dentro de la estructura especial del hueso, cuya "barrera calcárea" funge, probablemente, como intermediaria, interfiriendo el contacto entre el germen y la acción terapéutica médico-quirúrgica y aún la biológica natural, dando lugar a la cronicidad y a las recidivas características.

Esta evolución hace que, al juzgar resultados terapéuticos, no se pueda hablar de curación definitiva, sino más bien de remisión clínica de la sintomatología. La aparición en el comercio de la Rifamicina SV, antibiótico del grupo de la Rifamicina B, derivada de una cepa de *Streptomicetos*, aislada en los Laboratorios de Investigación Lepetit de Milán, que ha demostrado gran actividad in vitro hacia el *Stafilococcus aureus*<sup>8, 9, 10, 11</sup> nos sugirió la idea de hacer una valoración clínica de su efecto en casos de Osteomielitis crónica del niño, para lo cual se planeó la administración de la droga a un grupo seleccionado, cuyos resultados sirvieran de punto de comparación con los otros grupos tratados similarmente con otros medicamentos.

La presentación de este estudio preliminar se estimó conveniente para dar oportunidad a otros autores a utilizarlo comparativamente con sus propios estudios.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron para este estudio 45 niños de ambos sexos, de la Consulta Externa de Ortopedia del Hospital Infantil de México, con edades que fluctúan entre 6½ meses a 15 años (promedio de 9.5 años) afectados con osteomielitis crónica fistulizada, causada por *Stafilococcus aureus* y con cambios radiológicos ostensibles, que no hubieran recibido tratamientos previos por lo menos en un mes

antes de su ingreso al estudio, además que no hubieran recibido anteriormente el medicamento en cuestión.

La Rifamicina SV se administró por vía intramuscular a razón de 250 mg. cada 12 horas y 250 mg. intrafistular cada 24 horas, durante 15 días consecutivos, observando el resultado obtenido durante un tiempo razonable (30 a 45 días) después de iniciado el tratamiento.

No se aplicó ninguna terapéutica médica o quirúrgica asociada durante el estudio, excepto en dos casos que sufrían fracturas patológicas (casos números 12 y 36).

Los casos que no respondieran favorablemente al tratamiento en un lapso conveniente de observación (30 a 60 días), se irían sujetando a series terapéuticas similares sucesivas, hasta un máximo de 5 series.

Durante el transcurso del estudio se efectuaron pruebas de la sensibilidad que indicarían la relación entre las pruebas *in vitro* y los resultados *in vivo*.

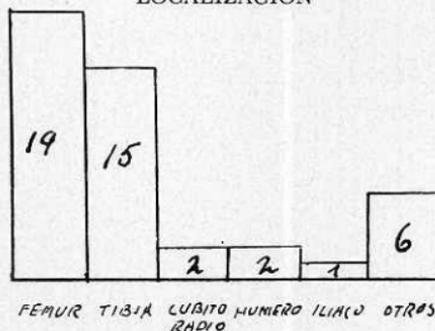
Los resultados obtenidos se sujetaron a observación inmediata dentro los 60 días de iniciado el tratamiento y a observación "mediata" o tardía hasta el momento de cierre de la observación, (Fines de junio de 1965).

Para juzgarlos, se decidió seleccionar dentro de la sintomatología fundamental del padecimiento, la flogosis, fístulas y cambios radiológicos, atenerse exclusivamente a la observación de los signos clínicos de la flogosis y fístulas, que son objetivos. Los cambios radiológicos son siempre tardíos y su interpretación es incierta en las etapas tempranas de evolución.

Se consideraron *buenos*, aquellos en los que hubo cierre de fístulas y consiguiente desaparición de flogosis y *malos* los que fundamentalmente no cerraron fístulas.

En la apreciación global de los resultados consideramos conveniente llamar "remisión" de la sintomatología clínica, al cierre de fístulas y desaparición de la flogosis en vez de *curación*, en vista de la facilidad con que estos enfermos recidivan.

CUADRO I  
LOCALIZACION



En resumen, el efecto de la droga se juzgó en dos aspectos: *resultado inmediato*, capacidad de producir remisión de los síntomas y signos clínicos. (Cuadro 2) y *medios*, los obtenidos hasta el momento del cierre de la observación (fines de junio de 1965) y que representan, hasta ese momento, la capacidad de la droga para sostener por un tiempo dado, la remisión sintomatológica.

El estudio radiológico se considera que debe reservarse para la valoración tardía que nosotros, desde luego, hemos hecho en los casos de más larga evolución y que se muestran, las fotografías que aquí se publican en los casos números 23, 28 y 34.

#### RESULTADOS

1. La aplicación de una primera serie de Rifamicina SV (250 mgs. cada 12 horas por vía intramuscular y 250 mgs. intrafistularmente cada 24 horas durante 15 días) en 45 casos de osteomielitis crónica en niños, dio 25 casos de cierre de fistulas (55.5%), que consideramos *buenos* y 20 casos en los que no cerraron las fistulas (44.5%), que consideramos *malos*. Los 25 *buenos* cerraron la fistula en un tiempo mínimo de 3 días, máximo de 60 días, con un promedio de 23 días desde la iniciación del tratamiento. (Cuadro 2 y Tabla 1).

CUADRO 2

#### APLICACION DE RIFAMICINA SV

##### 1a. Serie

#### RESULTADOS INMEDIATOS

No. de casos	Cierre de fistulas	No cerraron	% Buenos	% Malos
45	25	20	55.5	44.5

#### TIEMPO DE CIERRE DE FISTULAS

Máximo	Mínimo	Promedio
60 días	3 días	23 días

2. La aplicación de una segunda serie de Rifamicina SV a la misma dosis y tiempo de la primera, se realizó en 14 casos de los 20 *malos* del primer grupo, obteniéndose el cierre de fistulas en 6 (42.8%), que consideramos *buenos*. No ce-

rraron fístulas 8 casos (57.2%) que consideramos *malos*. Los 6 *buenos* cerraron la fístula en un tiempo mínimo de 6 días, máximo de 60 días, siendo el promedio de 25 días de la iniciación de la aplicación del medicamento. (Cuadro 3 y Tabla 2).

CUADRO 3

## APLICACION DE RIFAMICINA SV

2a. Serie  
RESULTADOS INMEDIATOS

<i>No. de casos</i>	<i>Cierre de fístulas</i>	<i>No cerraron</i>	<i>% Buenos</i>	<i>% Malos</i>
14	6	8	42.8	57.2

TIEMPO DE CIERRE  
DE FISTULAS

<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
6 días	60 días *	25 días

\* Un caso. Fístula casi cerrada al mes de observación.  
Se obtuvo a los 2 meses. Tiene 14.5 meses de observación.

3. La aplicación de una tercera serie del medicamento con las mismas características que las anteriores a los 8 casos malos de la serie anterior, dio como resultado el cierre de fístulas en uno (12.5%) y no cerraron en 7 (87.5%). El *bueno* lo hizo en un tiempo de 15 días después de iniciado el tratamiento. Cuadro 4 y tabla 3.

CUADRO 4

## APLICACION DE RIFAMICINA SV

3a. SERIE  
RESULTADOS INMEDIATOS

<i>Nº de casos</i>	<i>Cierre de fístulas</i>	<i>No cerraron</i>	<i>% Buenos</i>	<i>% Malos</i>
8	1	7	12.5	87.5

*Tiempo de cierre  
de fístulas*

15 días

4. La aplicación de una cuarta serie medicamentosa, igual a las anteriores, a 5 casos de los 7 *malos* de la serie anterior, dio como resultado 5 *malos*, pues ninguno cerró fístula. (Cuadro 5 y tabla 3).

CUADRO 5  
 APLICACION DE RIFAMICINA SV

4a. SERIE

RESULTADOS INMEDIATOS

<i>Nº de casos</i>	<i>Cierre de fistulas</i>	<i>No cerraron</i>	<i>% Buenos</i>	<i>% Malos</i>
5	0	5	0	100

5. La aplicación de una quinta y última serie de Rifamicina SV a las dosis señaladas, a 4 de los 5 casos que fracasaron en la serie anterior, dio como resultado el cierre de las fístulas en 2 (50%), no cerraron 2 (50%), con un promedio de 14 días para el cierre de las mismas. (Cuadro 6 y tabla 3).

CUADRO 6  
 APLICACION DE RIFAMICINA SV

5a. SERIE

RESULTADOS INMEDIATOS

<i>Nº de casos</i>	<i>Cierre de fistulas</i>	<i>No cerraron</i>	<i>% Buenos</i>	<i>% Malos</i>
4	2	2	50	50

<i>Tiempo de cierre de fistulas</i>
14 días

En el cuadro 7 puede observarse el resultado inmediato global obtenido en estos 45 casos tratados con las 5 series del medicamento en estudio, en la forma señalada.

CUADRO 7  
 RESULTADOS INMEDIATOS  
 REMISION DE LA SINNTOMATOLOGIA CLINICA

	Nº de casos	Buenos	Malos	% Buenos
1ª Serie	45	25	20	55.5
2ª Serie	14	6	8	42.8
3ª Serie	8	1	7	12.5
4ª Serie	5	0	5	0
5ª Serie	4	2	2*	50
Total		34		75.5

\* Los 9 que faltan (fugados), en las Series sucesivas, posiblemente hubieran abonado un porcentaje de beneficio adicional al Resultado Total obtenido.

De los 45 casos resultaron con fístulas cerradas 34 (75.5%) que consideramos *buenos*.

En relación con los malos, el resultado acumulativo en las 5 series, solamente nos indica que 2 lo fueron definitivamente y 9 se perdieron en la observación.

En el cuadro 8 se consignan los resultados "mediatos", es decir, los obtenidos hasta el momento del cierre de la observación en cada una de las series.

CUADRO 8  
 RESULTADOS MEDIATOS\*

	Buenos inmediatos	Tiempo de observación	Buenos mediatos	Recidiva
1ª Serie	25	5.7 meses	21	(4) 16%
2ª Serie	6	5.4 meses	6	0
3a Serie	1	1 año	1	0
4ª Serie	0	0	0	0
5ª Serie	2	8 meses	2	0
Total	34		30	16%

\* Se consideran como Resultados "Mediatos", al estado clínico y radiológico observado hasta el momento de la evaluación: Fines de junio de 1965.

Estos resultados pudieran representar la capacidad de la droga para prolongar el tiempo de remisión de los síntomas.

En la primera serie, en un tiempo promedio de observación de 5.7 meses, de 25 casos *buenos* recidivaron 4 (16%). En el resto de las series, con tiempo de observación de 5.4 meses para la segunda, de 1 año para la tercera y de 8 meses para la quinta, no se observaron recidivas.

Desde el punto de vista bacteriológico, los 45 casos estudiados mostraron como agente causal el *Stafilococcus aureus*. Los estudios de sensibilidad del germen a la Rifamicina SV en la primera serie tratada, se muestran en el cuadro 9. De los 27 casos con Cepa sensible, 6 resistentes y 12 desconocidos, cerraron fístulas 17, de los sensibles, ninguno de los resistentes y 8 de los desconocidos.

CUADRO 9

RESULTADOS EN RELACION CON LA SENSIBILIDAD DEL GERMEN  
1ª SERIE

	<i>Sensibles</i>	<i>Resistentes</i>	<i>Desconocidos</i>	<i>Total</i>
Número de casos	27	6	12	45
Cerraron fistulas	17	0	8	25
No cerraron fistulas	10	6	4	20

\* Un solo caso de 60 días. Al mes de observación fistula casi cerrada. Tiempo de observación: 17 meses.

En los 14 de la segunda serie, 3 eran sensibles, cerrando fistula 1; 7 resistentes cerrando fistulas 3 y desconocidos 4, de los que cerraron fistula 2. (Cuadro 10).

CUADRO 10

RESULTADOS EN RELACION CON LA SENSIBILIDAD DEL GERMEN  
2ª SERIE

	<i>Sensibles</i>	<i>Resistentes</i>	<i>Desconocidos</i>	<i>Total</i>
Número de casos	3	7	4	14
Cerraron fistulas	1	3	2	6
No cerraron fistulas	2	4	2	8

En la tercera, cuarta y quinta series pueden observarse los resultados de la sensibilidad a la droga en los cuadros 11, 12 y 13, que no detallamos por ser escaso su número.

CUADRO 11

RESULTADOS EN RELACION CON LA SENSIBILIDAD DEL GERMEN  
3ª SERIE

	<i>Sensibles</i>	<i>Resistente</i>	<i>Desconocidos</i>	<i>Total</i>
Número de casos	3	3	2	8
Cerraron fistulas	1	0	0	1
No cerraron fistulas	2	3	2	7

CUADRO 12

RESULTADO EN RELACION CON LA SENSIBILIDAD DEL GERMEN  
4ª SERIE

	<i>Sensibles</i>	<i>Resistente</i>	<i>Desconocidos</i>	<i>Total</i>
Número de casos	2	2	1	5
Cerraron fistulas	0	0	0	0
No cerraron fistulas	2	2	1	5

CUADRO 13

## RESULTADO EN RELACION CON LA SENSIBILIDAD DEL GERMEN

5ª SERIE

	<i>Sensibles</i>	<i>Resistente</i>	<i>Desconocidos</i>	<i>Total</i>
Número de casos	1	1	2	4
Cerraron fístulas	1	0	1	2
No cerraron fístulas	0	1	1	2

## COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

1. El resultado de cierre de fístulas en 34 de 45 casos es indicativo de una acción efectiva del medicamento que, en forma acumulativa, representa el 75.5% de resultados positivos.

La deserción de 9 casos más 2 de fracasados conocidos, representa la posibilidad teórica de un incremento al número de casos *buenos*, por lo que, probablemente, la cifra de 75.5% debe considerarse inferior a la realidad.

2. En relación con los resultados mediatos o tardíos, parece encontrarse sugestivo el hecho de no haberse presentado ninguna recidiva en los casos *buenos* de las 4 últimas series, lo que pudiera indicar la conveniencia de prolongar el tiempo de aplicación del medicamento.

3. En relación con el estudio de la sensibilidad, el estudio hecho a los 14 casos de la segunda serie (cuadro 10), en el que 3 cerraron fístulas de 7 resistentes, hace pensar que la efectividad de esta droga *in vivo* no concuerda con el resultado de su estudio *in vitro*.

4. Conviene aclarar que durante la realización de este trabajo, las dosis aplicadas fueron bien toleradas por los niños, sin haberse presentado ninguna complicación derivada de su uso.

Este estudio preliminar representa la primera parte de un plan y consideramos útil su presentación como pauta de comparación a estudios similares de otros autores interesados en explorar el complejo problema de la patología infecciosa del hueso.

## RESUMEN

Se presentan resultados clínicos (cierre de fístulas) con el empleo de la Rifamicina SV, aplicada a dosis suficientes y en series sucesivas a 45 enfermos, con promedio de 9.5 años de edad, con osteomielitis crónica fistulizada, causada por *Stafilococcus aureus*.

Se consideran *buenos* 34 casos (75.5%) que cerraron fístulas bajo la acción de la droga.

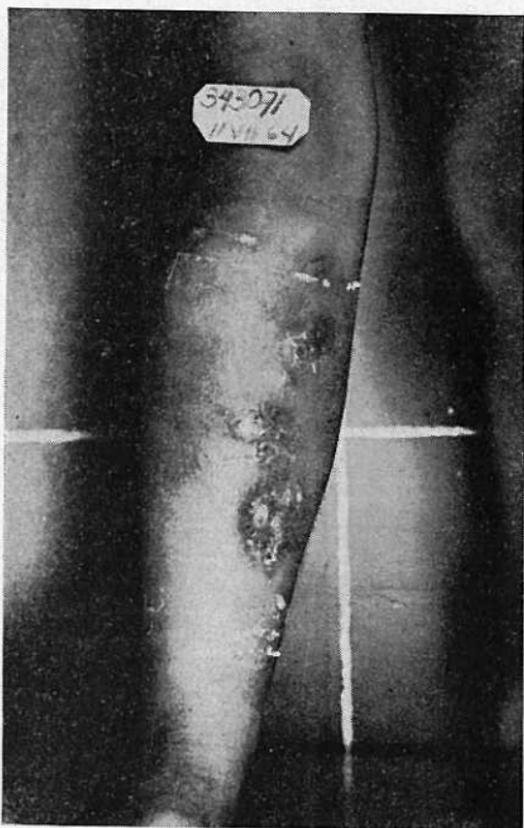


FIG. 1. D. L. H. Osteomielitis crónica, fistulizada de tibia derecha.

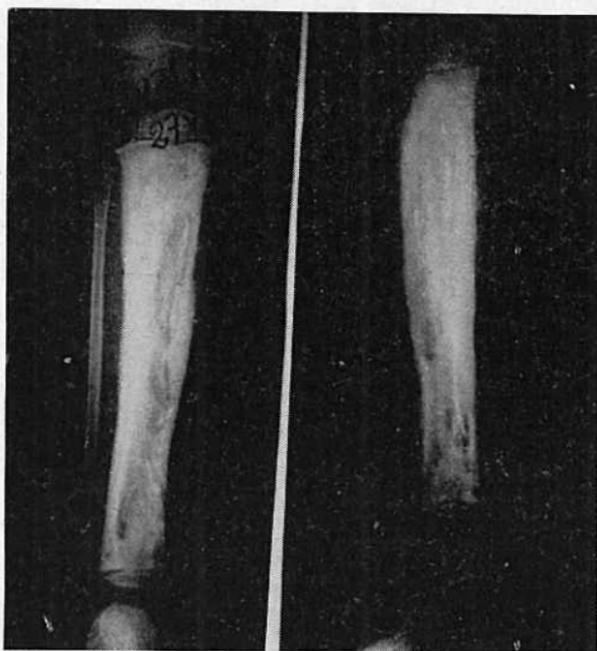


FIG. 2. Radiografía previa a la aplicación del medicamento. Obsérvese el engrosamiento de la cortical, la tubulización de la diáfisis y numerosos secuestros. Las epífisis están indemnes.

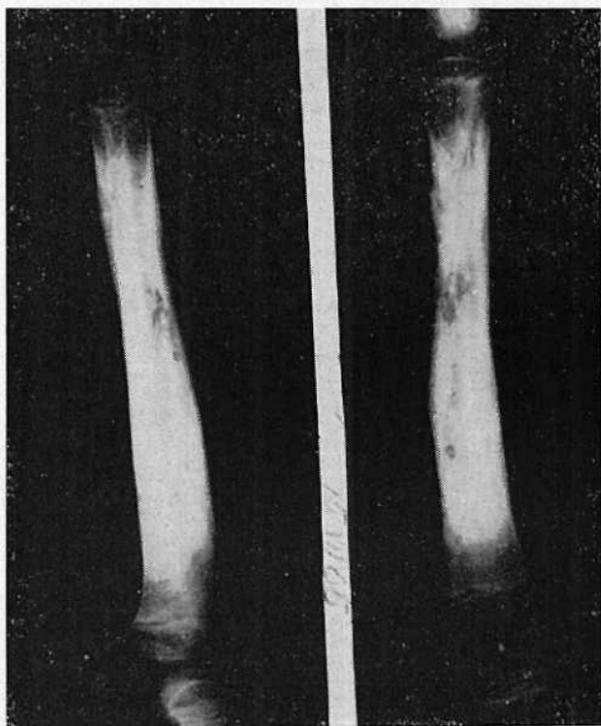


FIG. 3. Un año después, obsérvese la desaparición de algunos sequestrós, mejor aspecto de la trama ósea y disminución de la esclerosis.



FIG. 5. Desaparición de las fistulas y flogosis. Un mes después de terminada la aplicación del medicamento.



FIG. 6. Persiste el aumento de volumen de la pierna, por el engrosamiento de la cortical de la tibia.

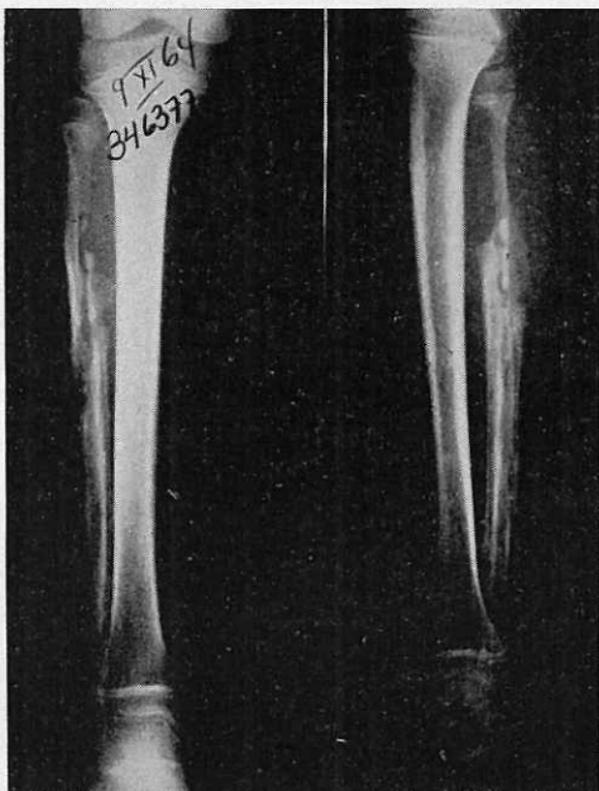


FIG. 7. M.M.A. Panosteomielitis del peroné derecho. Obsérvese la secuestración de la cortical, la reacción del periostio y el tejido óseo de neoformación subperióstico englobando los secuestrós.

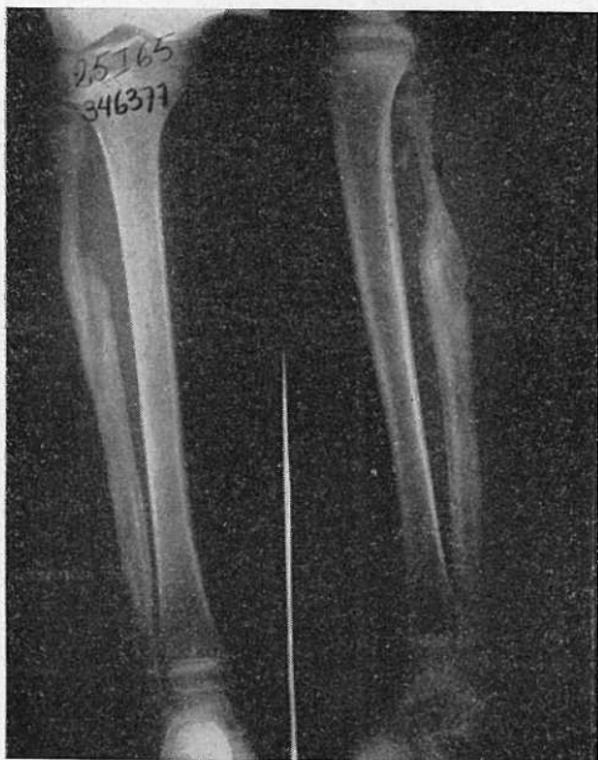


FIG. 8. 2 ½ meses después del tratamiento. Obsérvese el englobamiento de los sequestra por el hueso neoformado y desaparición de las zonas de osteólisis. El canal medular está obstruido.

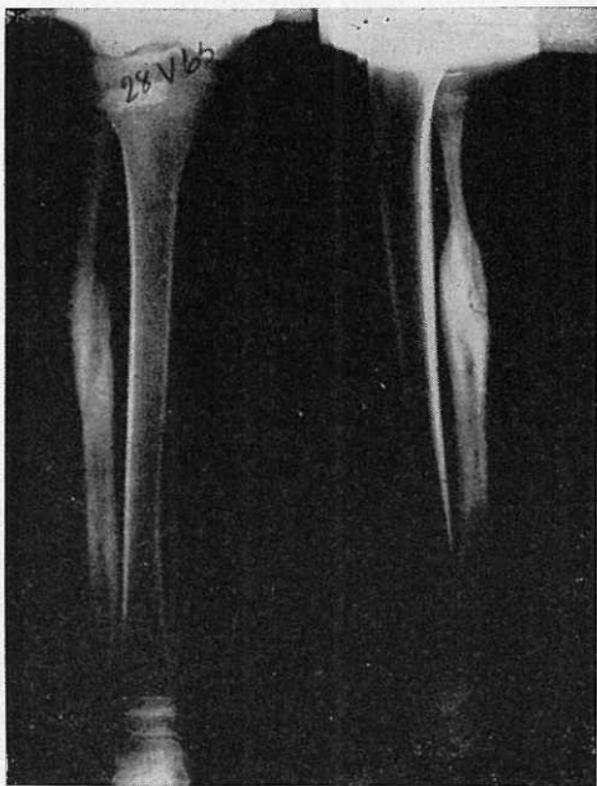


FIG. 9. Control radiológico 7 meses después. Aún persisten zonas de esclerosis, engrosamiento de la cortical, tendencia a la recanalización medular y mejor aspecto de la trama ósea.

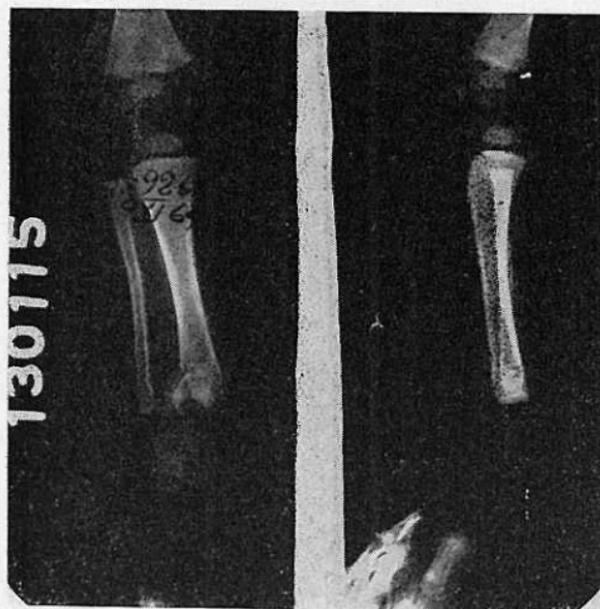


FIG. 10. F.L.D. Osteomielitis de tibia y peroné. Obsérvese fractura patológica de metafisis distal de ambos huesos y despegamiento del periostio por absceso.



FIG. 13. 15 meses después normalización de la trama ósea.  
Persiste ligera esclerosis de la cortical.

En estas cifras quedaron tabulados efectos representativos de la suma de las 5 series terapéuticas que se aplicaron al grupo en estudio.

La observación tardía de estos casos al cerrar el estudio, mostró tiempos de evolución fluctuantes entre 5 meses a 1 año.

De los 25 casos *buenos* de la primera serie de 45, se presentó recidiva en 4 (16%) en el lapso de tiempo de 2 a 6 meses.

No se ha observado recidiva en los 9 casos que tuvieron aplicación de más de una serie y en los que el tiempo de observación varía de 5 a 15 meses.

El estudio de la sensibilidad del germen causal a la droga, mostró respuesta favorable en 3 de 7 casos resistentes *in vitro*. (Cuadro 10).

El estudio preliminar presentado servirá, seguramente, como grupo comparativo para la valoración de otros estudios similares.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera Williams, C. y Sierra Rojas, L.: *Osteomielitis Crónica Tratada con Terramicina Insoluble*. Bol. Med. del Hosp. Inf. de Méx. Vol. XXII N° 1, enero-febrero, 1965: 49-61.
2. García, A. y Grantham, A.: *Hematogenous Pyogenic Vertebral Osteomyelitis*. J. Of Bone & Joint Surg. Vol. 42-A N° 3: 429, 1960.
3. Winters, L. y Cahen, J.: *Acute Hematogenous Osteomyelitis*. J. of B. & Joint Surg. Vol. 42-A N° 4: 691, 1960.
4. Green, M., Nythan, L. W. y Fonsek, M. D.: *Acute Hematogenous Osteomyelitis*. Pediatrics 17: 368, 1956.
5. Kenney, M.: *A four years Study of Bacterial Sensitivity to Antibiotics*. Antibiotics and Chemotherapy 5: 1221, 1953.
6. Wellman, W. E.: Postgraduate Medicine 12: 167, 1952.
7. Comunicación personal: Dr. D. Besudo, Prof. Olarte
8. Sensi, P., P. Margalith, y M. T. Timbal, 1959: *Rifomycin, a New Antibiotic Preliminary Report*. Rarmaco (Pavia) Ec. Sci. 14: 146.
9. Timbal, M. T.: *Rifomycin. II. Antibacterial Activity of Rifomycin B*. Antibiot. Ann. 1959-1960: 271.
10. Timball, M. T., R. Pallaoza, y S. Furesz: 1963. *Further Experimental data on the Bacterial Activity of Rifamycin SV*. International Symposium of Rifamycins Chemiotherapia 7: 213
11. Olarte, J., Galindo, E., y Joaquin, A.: *Sensitivity of bvc Strain of Staphylococcus aureus Isolated in Mexico City to Rifamycin SV and Eight other Antibiotics, Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1964, Copyright 1965*. American Society for Microbiology. Printed in U.S.A.

NOTA: Los autores desean agradecer la colaboración y ayuda que, para la realización de este trabajo, les brindaron el Hospital Infantil de México, los Laboratorios Lepetit de México, el Instituto de Investigaciones Médicas del Hospital General y demás personas que en ella tomaron parte.