



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**FOSFOMICINA TROMETAMOL VERSUS  
NITROFURANTOÍNA: TRATAMIENTO  
PROFILÁCTICO EN LA INFECCIÓN  
RECURRENTE DE VÍAS URINARIAS**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**UROLOGÍA GINECOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DRA. RITA DEL CARMEN NAVARRO ORTIZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:**

**DRA. ESTHER SILVIA RODRIGUEZ COLORADO**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. ROBERTO VILLAGRANA ZESATI**



**México, D.F.**

**2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DIRECCIÓN DE  
INVESTIGACIÓN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

**FOSFOMICINA TROMETAMOL VERSUS  
NITROFURANTOÍNA: TRATAMIENTO  
PROFILÁCTICO EN LA INFECCIÓN  
RECURRENTE DE VÍAS URINARIAS**

---

**DR. JOSÉ JORGE ESPINOZA CAMPOS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. ESTHER SILVIA RODRIGUEZ COLORADO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DR. ROBERTO VILLAGRANA ZESATI  
TUTOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por darme fuerzas y voluntad para seguir de frente y luchar cada día para ser mejor.

A mis hermanos por su amor, comprensión y apoyo en las decisiones importantes de mi vida y en los momentos más difíciles.

A mis maestras: Dra. Silvia Rodríguez, Dra. Laura Escobar, Dra. Viridiana Gorbea por su paciencia, dedicación y esfuerzo intenso para nuestra formación académica.

A mis amigos y compañeros por su gran amistad y sabios consejos. Gracias amigos por los momentos compartidos.

A la Dra. Beatriz Velázquez y al Dr. Roberto Villagrana por brindarme su ayuda y gran amistad.

A mis queridas: Lulú y Chelito por su paciencia, consejos.

A Eduardo por su eterna ayuda incondicional y compartir mis logros.

## **DEDICATORIA**

A mis padres Jorge Navarro y Nila Ortiz por ser siempre mi fuerza interna para alcanzar mis metas.

## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
OBJETIVOS.....	17
HIPÓTESIS.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	18
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	19
METODOLOGÍA.....	20
UNIVERSO DE ESTUDIO.....	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	23
VARIABLES EN ESTUDIO.....	24
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	27
ASPECTOS ÉTICOS.....	30
CARTA CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	31
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	35
ANEXO I.....	36
ANEXO II.....	39
ANEXO III.....	41
BIBLIOGRAFÍA.....	46

## **RESUMEN**

**Introducción:** Se denomina infección de vías urinarias recurrentes (IVUr) a la presencia de 3 ó más episodios de IVU durante año, ésta infección tiene una elevada frecuencia, afecta al 20% de mujeres en edades de 20 a 56 años, de estas 1 de cada 4 desarrollarán IVUr, por lo que es necesario buscar opciones profilácticas y terapéuticas seguras, eficaces y con buen apego al tratamiento.

**Objetivos:** Comparar la eficacia de la 3g de fosfomicina trometamol cada 10 días, contra nitrofurantoína 100mg cada 24hrs durante 6 meses en la prevención de recurrencia de IVUr, ambos por via oral.

**Material y métodos:** Se incluyeron a mujeres de 20 a 70 años con diagnóstico de IVUr, previa firma de consentimiento informado y se aleatorizó en un grupo A y B, para recibir de manera profiláctica, fosfomicina trometamol y nitrofurantoína respectivamente a las dosis mencionadas, con urocultivo inicial negativo, sin tratamiento antibiótico en los últimos 14 días, excluyéndose a las embarazadas, con hipersensibilidad a los antimicrobianos del protocolo y con enfermedades terminales. Se eliminaron a las que desarrollaron efectos colaterales severos con los medicamentos, y si presentaban manifestaciones de recurrencia se tomó urocultivo y recibieron tratamiento terapéutico según antibiograma. Se mantuvo vigilancia clínica y microbiológica, con urocultivos mensuales, tomando como puntos finales: episodios de recurrencia, apego al tratamiento, fracaso, frecuencia y severidad de efectos colaterales de ambos esquemas de tratamiento.

Los pacientes en el presente protocolo están en proceso de manejo profiláctico y el número de pacientes que han terminado el esquema es muy pequeño para su análisis y los resultados no serian concluyentes, por lo que se rompería el código de las buenas practicas de investigación clínica.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La IVU es una de las causas más comunes de infecciones bacterianas en la mujer aproximadamente un 20-30% de las mujeres jóvenes con un episodio inicial de cistitis, tienen infecciones recurrentes. Las causas de estas recurrencias se suelen relacionar con una predisposición biológica y se ven favorecidas por ciertas condiciones como trastornos de la estática pélvica y en algunas pacientes las relaciones sexuales. En mujeres postmenopáusicas las infecciones sintomáticas son frecuentes por las modificaciones hormonales que ocasionan pérdida del tono del músculo liso del tracto urogenital. En la prevención de estos cuadros hay que influir en los factores de riesgo como es la corrección quirúrgica de las anomalías pélvicas, además del uso de profilaxis antimicrobiana y sustitución hormonal en mujeres postmenopáusicas.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

La infección recurrente de las vías urinarias (IVUr), se define como una infección urinaria sintomática que ocurre con una frecuencia mayor a tres episodios en un periodo de 12 meses posterior a la resolución de una IVU o dos episodios en 6 meses. <sup>(1)</sup> Representan un serio problema de salud pública en México siendo la población femenina mayormente afectada. Algunos estudios estiman que el 20 a 30% de las mujeres que tuvieron IVU podrían tener un IVUr <sup>(1,15)</sup>

A más de 100 años del descubrimiento de la bacteria Gram negativa *Escherichia coli*, esta continua figurando como el principal agente etiológico de las IVU entre otros como *Klebsiella*, *Proteus* y algunos cocos Gram positivos, es por lo tanto el microorganismo más estudiado por los científicos. Pese a la gran experiencia, inexplicablemente se mantiene entre los que con mayor impacto afectan la salud del humano. <sup>(2)</sup>

### EPIDEMIOLOGÍA

La infección de vías urinarias es la infección bacteriana más frecuente, afecta al 20% de mujeres entre 20 a 56 años de edad por año, una de cuatro de estas mujeres desarrollarán recurrencia <sup>(3)</sup>.

Mabeck encontró que cerca de la mitad de las IVU no complicadas que se resuelven espontáneamente presentarán por lo menos un episodio de recurrencia en el siguiente año <sup>(4)</sup>, otro estudio mencionan que al menos el 27% presentarán una recurrencia con urocultivo positivo en los siguientes 6 meses de una infección inicial. <sup>(5)</sup> Otro estudio demostró a la *E. coli* como la causante más frecuente de IVUr, con una recurrencia del 53% en mujeres mayores de 55 años y del 36% en mujeres más jóvenes <sup>(6)</sup>.

Ocasionalmente es secundario a la persistencia de un foco infeccioso (recaída) (5.6%), pero la vasta mayoría es secundario a una reinfección, probablemente a la persistencia de la flora fecal que se considera un reservorio y subsecuentemente provocar una recolonización del introito y de la vejiga y en

otros casos se cree que es una resistencia a la erradicación del germen del epitelio de la vejiga <sup>(7)</sup>. Teniendo en cuenta que una recurrencia se trata de una infección por la misma cepa, habitualmente dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento y la reinfección por una cepa diferente posterior a las 2 semanas, o cuando se corroboró con un urocultivo la ausencia de infección pos tratamiento en el cual todos se consideran reinfección <sup>(1)</sup> y otras revisiones mencionan que la mayoría de las recurrencias se dan dentro de los primeros 3 meses de la infección inicial <sup>(8)</sup>.

En la clínica de Urología Ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología el año 2006 se realizaron un total de 1225 urocultivos, de éstos 128 urocultivos positivos y recurrencia en 26 (20%) mujeres, siendo el patógeno de mayor prevalencia 70% *Escherichia Coli (E coli)*.

## **ETIOLOGÍA**

La *E. coli* constituye la forma bacteriana bacilar, gramnegativa, anaerobia facultativa predominante en la flora intestinal del hombre, sin embargo, de acuerdo a la teoría de la patogenicidad, existen determinadas particularidades que posibilitan el que ciertas cepas de esta especie, en otro ecosistema, venzan los mecanismos de defensa que son necesarios para controlarlas, y minimicen la competencia de la microflora normal.

Los agentes causales más comunes son los bacilos gram negativos. La *E coli* causa aproximadamente 80% de las infecciones agudas sin anomalías urológicas, ni litiasis renal. Otros bacilos gram negativos, especialmente *Proteus* y *Klebsiella*, por virtud de su producción de ureasa, en el caso del primero, y por medio de la producción de polisacáridos extracelulares, en el caso del segundo, predisponen a la formación de cálculos urinarios y son frecuentemente aislados de pacientes con litiasis.

Ocasionalmente, *Enterobacter* es responsable de una proporción menor de infecciones no complicadas. Estos organismos, más *Serratia* y *Pseudomonas*, han venido asumiendo una creciente importancia en IVUr <sup>(9-10)</sup>.

## **FISIOPATOGENIA**

En cuanto a la etiopatogenia, podemos decir que, para que se produzca infección, es necesario de la presencia de microorganismos, su poder patógeno (virulencia) y la interacción entre el uroepitelio y el germen causal. En personas sanas resulta de la invasión de los patógenos de la flora rectal y su entrada a la vejiga vía uretra, con una estancia interna a nivel periuretral y colonización de la uretra distal. <sup>(1)</sup>

Las mujeres con historia de IVUr tiene mas probabilidades de tener colonización vaginal con uropatógenos, comparado con las que no tienen (56% vs 24%). Los gérmenes que con más frecuencia provocan la colonización vaginal son: *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, y *Klebsiella* predominantemente los bacilos gran negativos <sup>(11)</sup>.

Las razones para las aseveraciones anteriores que establecen diferencias entre las que cursan con IVUr y las que no son muchas como la predisposición genéticamente determinada, las células uroepiteliales de las mujeres que tiene el fenotipo no secretor y fenotipo P1, tienen un glucolípido globósido al cual se adhiere con mas facilidad la *E.coli* <sup>(12)</sup>. La cepas de la *E. coli* con hemolisinas, fimbrias tipo 1 y la fimbria tipo P (prsGJ96) probablemente juegan un papel muy importante puesto que se encuentran con mayor frecuencia en los patógenos aislados de las mujeres con IVU. <sup>(13)</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Los síntomas clásicos de una cistitis son: disuria, polaquiuria, urgencia y molestias suprapúbicas. Si hay compromiso de vías superiores, dolor lumbar, hematuria y fiebre, en personas mayores se puede agregar estado confusional. Algo muy importante investigar historia previa de cuadros similares y su frecuencia, factores desencadenantes y el tratamiento antibiótico previo (dosis, duración, efectividad y efectos colaterales)

A la exploración se puede encontrar dolor suprapúbico a la palpación y si están comprometidas las vías superiores dolor en el ángulo costo vertebral o a la puño percusión. <sup>(3)</sup>

## Factores de riesgo

En mujeres jóvenes y premenopáusicas: menos del 5% tendrán alteraciones anatómicas o funcionales, teniendo los siguientes factores de riesgo:

- Actividad sexual, existe al menos un estudio de casos y controles que establece la relación directa entre la frecuencia del coito con las IVU, en el cual se usó un análisis multivariable, que lo convierte en el factor de riesgo más importante, y en otro estudio se determinó que el tener un compañero sexual nuevo en el año previo es un factor de riesgo fuerte (14,15).
- Anticonceptivos, particularmente espermicidas, diafragmas, condones y anticonceptivos orales, los cuales alteran el ecosistema a favor de los uropatógenos.
- Uso de antimicrobianos, que alteran la flora normal (lactobacilos y estafilococos) alrededor del orificio uretral, permitiendo la colonización persistente de la *E. coli* y la unión al uroepitelio (16). Se estableció que esta microflora no se altera en gran medida con la nitrofurantoína y las sulfas que con los betalactámicos (17).
- Uso de estrógenos, es un poco controversial, ya que su uso predispone a IVU y también su deficiencia, ambos porque alteran la flora normal, sin embargo después de una revisión se puede concluir que el uso en exceso y la deficiencia son factores de riesgo, ya que favorecen la adherencia al uroepitelio (18).
- Genéticos, explica el aumento de la incidencia en miembros de la familia, las no secretoras de los grupos antigénicos ABO, que determina la presencia de un único receptor globosido glucolípido que se une a la *E. coli* uropatógena (12).
- Distancia de la uretra al ano, se determinó en un estudio de casos y controles la relación indirectamente proporcional de esta magnitud, aunque la diferencia de sólo de 2mm en los 2 grupos (4.8 cm Vs 5.0 cm, P=0.03) (3) no encontrándose diferencias en la longitud de la uretra.

Mujeres postmenopáusicas:

Para una mejor discusión se divide en dos grandes grupos:

- Mujeres sanas menores de 50 años no institucionalizadas sin catéter,
- Mujeres ancianas institucionalizadas, con catéter, y riesgo de IVU complicada.

En general los factores de riesgo mas importantes son: antecedente de deficiencia de estrógenos, cirugía urogenital, incontinencia urinaria, cistocele, orina residual importante e IVU previa.

IVU complicada, cursan con patógenos más resistentes, y el riesgo se incrementa con factores que cursan con obstrucción o con éstasis urinaria: urolitiasis, cáncer renal, divertículo uretral, presencia de catéter vesical, stent intestinal, tubo de nefrostomía, etc. El estado co-mórbido como: diabetes mellitus, inmunosupresión.

## **DIAGNÓSTICO**

No sólo está enfocado a determinar un germen causal sino también las posibles causas y factores de riesgo.

- La obtención de la muestra debe ser previo aseo y a media micción, para las pacientes obesas se prefiere la cateterización o punción suprapúbica y en las que tiene catéter se debe obtener por aspiración del catéter.
- La observación de la orina centrifugada tiene alta sensibilidad y especificidad y puede predecir incluso el número de unidades formadoras de colonias (UFC), sin embargo el urocultivo es la prueba estándar de oro para el diagnóstico de IVU, y se propone tenga  $>100\ 000$  ufc/ml.
- Labstix urinario, a pesar de la facilidad de la prueba tiene falsos positivos del 40-80%, pero puede dar información de la glucosa y proteínas en pacientes diabéticas y nefrópatas respectivamente.
- Citología urinaria, es importante en casos de cáncer de vejiga solamente.

- Estudios de sangre, sólo son importantes en casos de pielonefritis y diabetes mellitus.
- Urodinamia, ayuda a detectar el flujo lento o contractilidad reducida de la vejiga, incremento en la orina residual, que son predisponentes de infección. Las pacientes con sobreactividad del detrusor pueden tener síntomas similares a la cistitis.

#### Estudios de imagen

- Ultrasonografía, es importante en pacientes con infección de vías urinarias altas, y para identificar alteraciones renales: hidronefrosis o abscesos.
- Rx de abdomen, en casos de sospecha de litiasis renal, ya que el 90% de los litos son radiopacos
- Cistouretroscopía, en casos en que hay cuerpos extraños no radiopacos, también para detectar divertículos.

Si bien son muchos estudios no existe un verdadero consenso para el uso rutinario de los estudios previos, sino debe ser individualizado.

## TRATAMIENTO

- Estándar

Se deben corregir los factores de riesgo reversibles, tratar las enfermedades de base, en ancianos debe tratarse la incontinencia fecal o urinaria, debe tener adecuada hidratación e higiene, considerarse la terapia de reemplazo hormonal en menopáusicas.

La infección debe ser tratada con un esquema completo de un antibiótico adecuado. Se tiene también muchas estrategias y abordajes para evitar una recurrencia que a continuación nombraremos.

## Estrategias de profilaxis a largo plazo:

### Antibióticos

- Profilaxis a largo plazo, la administración de trimetoprim con sulfametoxazol, nitrofurantoína o norfloxacin, por 6-12 meses, evitan la recurrencia del 95% de los casos, mientras están con la terapia profiláctica. Sin embargo 3 meses después de discontinuar el tratamiento el 50% tendrán recurrencia. En pacientes con insuficiencia renal se puede usar 125mg de cefalexina. Todos los anteriores se pueden usar días alternos o 3 noches a la semana. Una alternativa es la fosfomicina 3g VO cada 10 días, sin embargo comentaremos este medicamento con más detalle más adelante.
- Profilaxis intercoital, en pacientes que tienen éste factor de riesgo, deben tomar pequeñas dosis de antibióticos después del coito.
- Inicio de tratamiento por los pacientes, se administran 3 días de antibióticos en caso de presentar síntomas, labstix positivo, y simultáneamente tomarse una muestra de urocultivo, los índices de recurrencia de acuerdo al antibiótico utilizado son: cotrimoxazol 1.3, nitrofurantoína 1.2, y 3 para el placebo, sin embargo al suspender los antibióticos los índices de recurrencia se igualan al del placebo<sup>(19)</sup>.
- Estrógenos, la disminución de estrógenos altera la flora vaginal, al alterar el pH, cambios que son reversibles a la administración de estrógenos, preferentemente locales para disminuir sus efectos sistémicos, sin embargo existen conflictos con relación a su utilidad, en estudios contra placebo demostró su utilidad, mediante aplicación local de estrógenos en crema o 1 óvulo vaginal diario por 8 meses, al disminuir la bacteriuria y el pH.
- Jugo de arándanos, ha sido un preventivo popular por décadas, (300ml/día) reduce la bacteriuria y piuria en el 42% y la bacteriuria y piuria persistente en un 72%, y trabaja acidificando la orina y al reducir la adherencia bacteriana al uroepitelio, ya sea por inhibición competitiva de las fimbrias o la disminución en su expresión.
- Otras posibilidades, se están investigando vacunas, y ácido hialurónico.

Muchos consideran que el Trimetropin – sulfametoazol es el fármaco de primera línea por su excelente comportamiento en las vías urinarias pero un estudio publicado en 1999 demostró que la prevalencia de resistencia al trimetropin-sulfametoazol pasó de ser el 12% en 1992 al 18% en 1996 para las infecciones por *E. coli*. Posteriormente un grupo en Málaga, España encontró que el 40.9% de los aislamientos de *E. coli* de urocultivos eran resistentes a Trimetropin sulfametoazol. En Colombia un estudio realizado por la Universidad Nacional encontró que el 41% de los aislamientos de *E. coli* era resistente a trimetropin-sulfa. Estos resultados sugieren reevaluar el uso de este antimicrobiano en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias recordando que *E. coli* es el patógeno mas frecuentemente aislado. La segunda línea son las fluoroquinolonas, que aunque tiene igual o mayor eficacia que el TMP/sulfa, las mas usadas son ciprofloxacina y norfloxacina.

La tercera línea es la nitrofurantoína; aunque menos del 5% de los cultivos muestran resistencia a este fármaco, es menos eficaz que el TMP/Sulfa o las Fluoroquinolonas, por lo cual no son la primera opción. Se administra en un esquema de 7 a 10 días, puede causar sintomatología gastrointestinal. La fosfomicina aparece como un tratamiento y una alternativa terapéutica ideal

### **Fosfomicina**

Es un antibiótico natural de amplio espectro descubierto en 1969 en Alicante, España y fue comercializado en 1973 es producto de la fermentación de una cepa de *Streptomyces fradiae*; tiene una potente actividad sérica y tisular, debido a su fácil penetración en los tejidos por su bajo peso molecular, es un bactericida que transforma las bacterias en esferoplastos, actúa a nivel de la pared celular, sobre estafilococos, estreptococos y enterobacterias como *E.coli*, *Klebsiella* y *Proteus*, entre otros.<sup>(8)</sup> Actúa bloqueando las etapas iniciales de la síntesis de la pared celular en especial en presencia de un pH ácido. Posee también a concentraciones subinhibitorias, la capacidad de disminuir la adherencia bacteriana a las células del urotelio ( hasta un 60%) tanto en bacterias sensibles como resistentes<sup>(20)</sup>.El agregado de la sal de trometamol favorece la absorción digestiva de la fosfomicina debido a que la sal de

trometamina evita que la fosfomicina sea inactivada por la acidez estomacal y aumenta la biodisponibilidad por vía oral mas de tres veces con respecto a la fosfomicina en su formulación clásica( sal cálcica) por la misma vía. La farmacocinética sérica es lineal no dosis dependiente con una concentración máxima a las 2 horas de la ingesta. La excreción renal es exclusiva sin transformaciones y por filtración glomerular. Estos hechos plantean que después de dos a cuatro horas de una monodosis de 3 gramos la concentración urinaria es 350 veces mayor que la mínima concentración necesaria para la inhibición de *E.coli* y la misma permanece elevada (por encima de la CIM de uropatógenos) durante 3,5 días. <sup>(21.22)</sup>.

Este antibiótico tiene la importancia de estar disponible en la mayoría de las ciudades Latinoamérica, en España, Europa y con la aprobación de FDA es comercializada en el mercado americano.

Pedreira reporta un índice de cura del 85% para *E.coli*, *Staphylococcus aureus*, enterococo y *Klebsiella* y enterobacter y pacientes con tratamiento de dosis simple de Fosfomicina encontraron eficacia de 78% al 90% comparado con Nitrofurantoína y norfloxacin respectivamente.

Evaluaron la eficacia clínica y la seguridad de monodosis de fosfomicina-trometamol en infecciones bajas no complicadas de ancianos comparándola con siete días de norfloxacin. La curación bacteriológica se logró en 76,6% de los pacientes tratados con monodosis y en 73,3% de los tratados con norfloxacin. <sup>(22)</sup>

En un estudio de comparación de dosis simple de Fosfomicina vs. Nitrofurantoína, Lindsay reporta que el índice de cura bacteriológica en el primera visita (5 a 11 días posterior iniciado tratamiento) fue de 78% y 86% para fosfomicina y nitrofurantoína respectivamente (P=0.02), en la tercera visita (1 semana post tratamiento) fueron de 87 %y 81% para Fosfomicina y Nitrofurantoína respectivamente ( P=0.17). <sup>(23)</sup>

## **Nitrofurantoína**

Es activa frente a muchos uropatógenos, alcanza concentraciones elevadas en orina, pero no en sangre. Su actividad es bacteriostática a concentraciones bajas, y bactericida a concentraciones elevadas y pH ácido. Presenta buena actividad frente a bacterias gram positivas y frente a *E. coli*. Aunque otros bacilos gram negativos son resistentes. La eliminación del fármaco es muy rápida, presentando la vida media de eliminación más corta entre todos los antibióticos comentados, 20 minutos. Ello ha llevado a indicar su administración cada 6 horas. Parece de todas formas que puede administrarse cada 8 horas, con lo que no se pierde eficacia, y en cambio se mejora de forma sustancial su tolerancia. Debe utilizarse con precaución durante el embarazo. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómitos y diarrea, en relación con la dosis. La administración de este fármaco se ha asociado a un cuadro de neumonitis aguda, que revierte al suspender su administración, y otro de fibrosis intersticial pulmonar de inicio insidioso, no reversible. Es un fármaco útil como alternativa en el tratamiento de cistitis no complicada o en profilaxis de infecciones recurrentes.

## **OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

### **Objetivo general:**

Comparar la eficacia clínica del esquema de Fosfomicina Trometamol a dosis de 3g vía oral cada 10 días contra el esquema de Nitrofurantoína a razón de 100mg vía oral cada 24 horas en la prevención de la recurrencia de la infección de vías urinarias.

.

### **Objetivos específicos**

- 1.- Comparar el promedio de episodios de IVU ocurridos durante el periodo de estudio en cada grupo de tratamiento.
- 2.- Comparar el tiempo de latencia en la aparición del primer cuadro de recurrencia de IVU entre cada grupo de tratamiento.
- 3- Comparar los efectos adversos de los dos esquemas de antibióticos.
- 4.- Comparar el apego a los dos esquemas de tratamiento.

## **HIPÓTESIS**

La eficacia terapéutica del esquema de Fosfomicina trometamol administrada por vía oral a razón 3g cada 10 días es mayor que el esquema de Nitrofurantoína 100mg administrada cada 24 horas en el tratamiento de la infección recurrente de vías urinarias.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La elevada frecuencia de pacientes que cursan con IVUr nos obliga a buscar opciones terapéuticas eficientes que permitan lograr el control de la recurrencia de los procesos infecciosos urinarios a través de la erradicación completa de las bacterias implicadas. Por otra parte la terapia antimicrobiana a utilizar, deberá ser segura, de fácil cumplimiento y bien tolerada.

La fosfomicina es un antibiótico que en nuestro país ha sido poco utilizado, por lo que conserva una tasa adecuada de sensibilidad, además de administrarse en un esquema de dosis única lo que asegura el apego terapéutico

## **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

### **TIPO DE INVESTIGACIÓN.**

CUASI-EXPERIMENTAL

### **TIPOS DE DISEÑOS.**

EXPERIMENTO O ENSAYO CLÍNICO

### **CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.**

ANALÍTICO

LONGITUDINAL

PROSPECTIVO

## METODOLOGÍA.

Ensayo clínico controlado en el que se incluirán a pacientes del INPerIER no embarazadas que presenten cuadro clínico de infección recurrente de vías urinarias.

Las pacientes candidatas a ingresar deberán tener corroboración de la recurrencia de IVU a través de urocultivos positivos previos, sin cursar actualmente con infección, que cumplan con los criterios de inclusión y acepten participar de manera informada en el estudio.

Cada paciente se asignará a uno de los dos esquemas de tratamiento en evaluación, en forma aleatoria.

El Grupo de tratamiento A recibirá 3g de Fosfomicina trometamol disuelto en medio vaso de agua cada 10 días durante 6 meses y el Grupo B recibirá una cápsula de 100mg cada 24 de Nitrofurantoína, durante 6 meses, ambos por vía oral.

Las pacientes serán evaluadas con el siguiente esquema:

**Visita 0:** Captación de la paciente, verificación de criterios de inclusión, firma de consentimiento informado y asignación a grupo de tratamiento y solicitud de urocultivo entre los 24 y 28 días post inicio de tratamiento, así como evaluar la presentación de efectos adversos.

**Visita 1:** A los 30 días de tratamiento, se evaluarán datos clínicos, se revisará resultado de urocultivo.

**Visita 2:** se realizará a los 60 días, de la misma manera se evaluarán datos clínicos, se y se revisará resultado de urocultivo.

**Visitas 3:** Cita a los 90 días, evaluación de datos clínicos, y se revisará resultado de urocultivo, identificando la presentación de efectos adversos.

**Visita 4 y 5:** Cita a los 120 y 150 días de iniciado el tratamiento profiláctico, para urocultivos de control y evaluación de datos clínicos.

**Visita 6:** Cita a los 180 días para evaluación de datos clínicos y resultado de urocultivo, concluyendo la primera fase de tratamiento profiláctico.

Se inicia fase de seguimiento (240 días) con evaluación de los datos clínicos de IVU, realización del examen de orina, urocultivo e información de efectos adversos, mismo que se seguirán evaluando en las visitas 7 y 8; (300 y 360 días respectivamente). Cabe señalar que se tendrá un margen de asistencia a cada visita de más menos 5 días a la fecha estipulada.

Independientemente de las visitas programadas, las pacientes tendrán cita abierta al presentar cualquier signo o síntoma específico de IVU, a las cuales se les realizarán la misma rutina establecida en cada visita.

Todos los resultados se reportarán en la hoja correspondiente de recolección de datos.

En cada visita se realizará seguimiento para valorar el apego al tratamiento y efectos secundarios de los antibióticos administrados de manera mensual.

Al concluir los 6 meses de seguimiento con urocultivos se realizará una evaluación por parte del investigador quien establecerá los diagnósticos de recurrencia, erradicación microbiológica, número de recurrencias, apego al tratamiento, abandono, efectos secundarios.

Al concluir el seguimiento de 6 meses, el formato de reporte de cada caso será revisado en conjunto por los investigadores, para considerar si la paciente es evaluable y se compararán las recurrencias de la IVUr.

En el caso de existir recurrencia se dará tratamiento antimicrobiano tomando en cuenta antibiograma, corroborando curación con urocultivo, reintegrándose posteriormente al esquema de profilaxis. Con 2 recurrencias seguidas se considerara fracaso de profilaxis e iniciando tratamiento con un nuevo antibiótico de acuerdo a lo indicado por las pruebas de sensibilidad.

## **LUGAR Y DURACIÓN**

Instituto Nacional de Perinatología” Isidro Espinosa de los Reyes” Departamento de Urología ginecológica, a partir de la aprobación del protocolo.

## **UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACIÓN, MÉTODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Universo: Mujeres no embarazadas que acuden a recibir atención al INPerIER. .

Unidades de Observación: Mujeres con diagnóstico de infección recurrente de vías urinarias idiopática o post corrección de anomalías funcionales y/o anatómicas.

Métodos de muestreo: No probabilística por conveniencia.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Esta muestra se obtuvo de las siguientes premisas:

- a) Índice de curación clínica del 95% para tratamiento estándar.
- b) Potencia del 80% para afirmar la superioridad del régimen de Fosfomicina Trometamol comparado contra Nitrofurantoína
- c) Intervalo de confianza del 95% para la diferencia en los límites de curación.
- d) Índice de curación mínimo anticipado del 75% para el grupo B.

Tamaño de muestra para dos proporciones  
EPITABLE EPI INFO 6.04

Razón de grupo 1/1

Porcentaje de curación grupo A 95% ( estándar)

Porcentaje de curación mínimo tolerado para no marcar diferencias 75% (diferencia de 20%).

Poder 80%

Nivel de confianza 95%

Muestra total grupo A 30 pacientes.

Muestra total grupo B 30 pacientes

Total 60 pacientes para mostrar diferencias

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- 1.- Pacientes ginecológicas entre 20 y 70 años.
- 2.- Con diagnóstico de IVUr con corroboración microbiológica.
- 3.- Que no hayan recibido tratamiento antimicrobiano 14 días previos al ingreso del protocolo.
- 4.- Pacientes que acepten participar firmando el consentimiento Informado.
- 5.- Pacientes con IVUr idiopática o que hayan tenido cirugías antiincontinencia o por prolapsos de órganos pélvicos.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- 1.- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia actuales.
- 2.- Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los fármacos en estudio.
- 3.- Pacientes con enfermedades terminales (IRC, cáncer, Insuf.

Cardiaca,etc)

- 4.- Pacientes con sospecha de pielonefritis.
- 5.- Pacientes con cateterismo vesical.
- 6.- Neutropenia o inmunosupresión por cualquier motivo.
- 7.- Pacientes con litiasis renal
- 8.- Con infección urinaria aguda

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- 1.- Pacientes que desarrollen hipersensibilidad al fármaco.
- 2.- Pacientes a los que no se realice urocultivo de control.

### **VARIABLES EN ESTUDIO.**

#### **INDEPENDIENTES**

- Fosfomicina Trometamol
- Nitrofurantoína

#### **DEPENDIENTES**

- N° de recurrencias
- Fracaso en la profilaxis
- Apego terapéutico
- Frecuencia de efectos adversos
- Severidad de efectos adversos

### **DEFINICIONES OPERACIONALES**

- Fosfomicina Trometamol.- Bactericida que actúa bloqueando las etapas iniciales de la síntesis de la pared celular, disminuye la adherencia bacteriana a las células del uroepitelio.

- Nitrofurantoína.- Antibiótico bactericida a concentraciones elevadas y pH ácido y bacteriostático a concentraciones bajas.

## **RECURRENCIA**

Persistencia de los signos y síntomas relacionados con la infección de vías urinarias mas urocultivo positivo. En tres o más episodios en un periodo de 12 meses.

Categoría: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica: recurrencia si/no.

Operacionalización: Continuación de todos los signos y síntomas iniciales, como disuria, polaquiuria, tenesmo, dolor suprapúbico y urocultivo positivo.

## **FRACASO.**

1.- Pacientes con persistencia clínica o microbiológica de infección urinaria después del tratamiento del episodio agudo de recurrencia.

2.- Que se retiran del protocolo por frecuencia o severidad de efectos adversos.

3.- Pacientes sin cumplimiento terapéutico

4.- Que se abandone el estudio

Categoría: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal

Unidad de medición: Dicotómica: fracaso si/no

## **APEGO TERAPÉUTICO**

Cumplimiento del tratamiento indicado.

Categoría: Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Operacionalización: Toma de los medicamentos en los horarios e intervalos prescritos y durante los días indicados, con cumplimiento de un 80 %.

### **FRECUENCIA DE EFECTOS ADVERSOS**

Número de episodios de efectos que presenta cada paciente.

Categoría: Cuantitativa

Escala de medición: Discreta

Operacionalización: Se realizará valoración de la paciente clínicamente.

### **SEVERIDAD DE EFECTOS ADVERSOS**

El médico evaluará clínicamente el grado del efecto adverso y lo catalogará como:

- A.- Leve; aquel que no ocasiona ninguna consecuencia y es tolerable.
- B.- Moderado; efecto que amerita una medida terapéutica
- C.- Severo, efecto que pone en riesgo la salud, incluso puede poner en riesgo la vida de la paciente, obligando a la suspensión del tratamiento

Categoría: Ordinal

Escala de medición: Ordinal

Operacionalización: Evaluación clínica por parte del médico.

Aplicación de una escala visual análoga.

## RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente.....

Registro..... edad.....

fecha de ingreso a protocolo.....

Peso.....IMC.....Gestas....Partos....Abortos.....Cesáreas...

Antecedentes quirúrgicos.....

Tratamiento actual.....

Diagnóstico.....

.....

1er UROCULTIVO fecha.....

Patógenos aislados	resistencia	sensibilidad

2do UROCULTIVO DE CONTROL fecha.....

Patógenos aislados	resistencia	sensibilidad

3er UROCULTIVO DE CONTROL fecha.....

Patógenos aislados	resistencia	sensibilidad

4to UROCULTIVO DE CONTROL fecha.....

Patógenos aislados	resistencia	sensibilidad

5to UROCULTIVO DE CONTROL fecha.....

Patógenos aislados	resistencia	sensibilidad

6to UROCULTIVO DE CONTROL fecha.....

Patógenos aislados	resistencia	sensibilidad

Reacciones adversas atribuibles al tratamiento:

- a) náuseas
- b) vómitos
- c) diarrea
- d) erupción cutánea
- e) dolor abdominal
- f) otras

En caso que el paciente este tomando medicamento especificar  
cuales \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

En caso de falla al medicamento anotar lo

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

-

## ASPECTOS ÉTICOS

III. Investigación con riesgo mayor al mínimo.

### PLAN DE ANÁLISIS.

<b>OBJETIVOS</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>TÉCNICA ESTADÍSTICA</b>
Análisis de la eficacia (índices de curación entre los tratamientos)	Fosfomicina tiene mayor eficacia que la Nitrofurantoína	Diferencias de proporciones para Intervalos de confianza (IC) al 95% donde si se observa para la diferencia de los índices de curación. Si la diferencia entre ambos grupos es menor al 20% se considerará que Fosfomicina Trometamol no es inferior en eficacia a la Nitrofurantoína
Análisis de eficacia asociada a apego terapéutico	Existe mayor apego al esquema de Fosfomicina Trometamol	Diferencias de proporciones en los índices de falla terapéutica  ( Xi cuadrada o Exacta de Fisher )
Numero de abandonos por efectos adversos.	El régimen de Fosfomicina Trometamol presenta menos reacciones adversas que el esquema de Nitrofurantoína	Incidencia de efectos adversos

## **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este estudio se llevará a cabo de acuerdo a los principios éticos que tienen origen en la Declaración de Helsinki (Anexo 2) y serán consistentes con las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reglamentarios aplicables.

Para ingresar a una paciente al estudio se deberá obtener su consentimiento informado por escrito, otorgado libremente por cada paciente. Los derechos, la seguridad y el bienestar de las mujeres participantes en el estudio son los aspectos más importantes que se tomarán en cuenta, y tendrán prioridad sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

El personal médico que participa en la ejecución del estudio, tiene los conocimientos, la capacidad y la experiencia necesarios para realizar las tareas que le corresponden (investigadores y especialistas calificados).

Procedimientos para la obtención del ingreso a través de la firma de la carta de consentimiento informado.

El investigador obtendrá de todos los pacientes que se incluyeron al protocolo, un consentimiento escrito antes de iniciar el estudio o cualquier procedimiento concerniente al mismo.

El investigador de primer contacto es responsable de obtener correctamente la carta de consentimiento informando, por lo tanto:

- Se le explicará a cada paciente la naturaleza del Estudio Clínico, sus propósitos, posibles riesgos y beneficios, duración y cualquier prueba adicional que se pretenda llevar a cabo.
- La participación de cada paciente en el proyecto de investigación no es obligatoria y podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin verse perjudicado

- Se le informará a la paciente que su expediente médico puede ser revisado por las personas asignadas por el Patrocinador o por las Autoridades Sanitarias.

## **Organización**

### **Recursos Humanos y materiales:**

Como recursos humanos se contará con la participación de un médico residente de la clínica de Urología Ginecológica del INPerIER.y dos médicos adscritos al departamento de Infectología.

Como recursos materiales, se cuenta con un consultorio para la atención de las pacientes, además de un laboratorio clínico para el procesamiento de los estudios.

**Capacitación de personal:** ninguno

### **FINANCIAMIENTO:**

INTERNO \_\_\_\_\_XXXXX

**PRESUPUESTO:**

Protocolo N° 212250-22641

Investigador responsable DR. ROBERTO VILLAGRANA ZESATI

Sub-cuenta	CONCEPTO	NÚMERO	COSTO UNITARIO (paciente, caso, muestra, encuesta, etc.)	COSTO SUBTOTAL
01	Unidad de Investigación 01.1. Pacientes 01.1.1. Hospitalización día/cama 01.1.2. Consulta médica 01.2. Otros (especificar)	60  8 por paciente	  46 x 8 x 60	  22 080
02	Personal auxiliar 02.1. Médico 02.2. Enfermería 02.3. Secretarial 02.4. Capturista 02.5. Encuestador 02.6. Otros (especificar)			
03	Exámenes de laboratorio	8 urocultivo por paciente	8 x 22 x 60	10 560
04	Estudios de gabinete			
05	Estudios especiales (describir)			

06	Materiales y equipo	antibióticos		125 000
07	Otros (especificar)			
08	Honorarios de investigadores			
			<b>COSTO DIRECTO</b>	157 640.00
09	Instituto Nacional de Perinatología (20% del costo directo) para proyectos con financiamiento externo			
			<b>COSTO TOTAL</b>	157 640.00

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

PROTOCOLO N° 212250-22640

### FOSFOMICINA TROMETAMOL VERSUS NITROFURANTOÍNA: TRATAMIENTO PROFILÁCTICO EN LA INFECCIÓN RECURRENTE DE VÍAS URINARIAS

FECHA DE INICIO:

FECHA DE TERMINACIÓN:

N°	ACTIVIDAD	MES CALENDARIO PROGRAMADO																	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	DISEÑO Y DESARROLLO TÉCNICO	X																	
	ESTUDIO PILOTO																		
	VALIDACIÓN DE INSTRUMENTOS	X																	
	RECOLECCIÓN DE DATOS		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
	CODIFICACIÓN												X						
	PROCESAMIENTO DE DATOS												X						
	ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN													X					
	REDACCIÓN DEL INFORME FINAL														X				
	ELABORACIÓN DE ARTÍCULO															X			

## ANEXOS

### ANEXO I

#### TEXTO INFORMATIVO

##### **ESTUDIO: FOSFOMICINA TROMETAMOL VERSUS NITROFURANTOÍNA: TRATAMIENTO PROFILÁCTICO EN LA INFECCIÓN RECURRENTE DE VÍAS URINARIAS**

La presente es una invitación para que usted participe en una investigación que pretende buscar un medicamento que contribuya a prevenir las infecciones recurrentes de vías urinarias en mujeres no embarazadas.

El estudio consiste en seleccionar mujeres con infección de vías urinarias recurrente y que para su tratamiento algunas reciban los antibióticos que habitualmente se utilizan para estos casos como la Nitrofurantoína y otras serán tratadas con Fosfomicina trometamol.

Por lo que se administrarán por vía oral medicamentos que existen en el mercado y han demostrado ser seguros y eficaces en su uso por separado para el tratamiento de prevención de infección de vías urinarias.

De aceptar participar, usted recibirá uno de los siguientes tratamientos:

Grupo A: Fosfomicina trometamol 3 g cada 10 días por 6 meses ó

Grupo B: Nitrofurantoína 100mg cada 24 h durante 6 meses. Los cuales serán asignados en forma aleatoria, es decir de acuerdo a una tabla de números aleatorios como si fuera un volado o una caja con dos papelitos y marcados con un número que corresponderá a la letra A o B o sea con posibilidades de recibir uno de los dos esquemas.

La duración del estudio será de 6 meses, para el tratamiento y 6 meses más para evaluar la respuesta al tratamiento correspondiente. En cada caso se tomará urocultivo (examen de orina con sonda), es decir que por medio de un tubo fino de goma o plástico se introduce por la uretra previo aseo y se obtiene la orina para su estudio. Estas tomas se realizarán al iniciar el tratamiento, que permitirá evaluar la eficacia de los fármacos usados contra los microorganismos causantes de su infección, así también se le otorgará cita mensual para control y toma de nuevos urocultivos evaluando su tratamiento y analizando el resultado final.

El presente estudio tendrá como beneficio inmediato para usted recibir el tratamiento con antibióticos y una valoración diagnóstica y de la respuesta a su infección sin costo para usted, lo cual incluye el tratamiento más las consultas de control en los departamentos de Uroginecología e Infectología.

El inconveniente de participar, es que se realizarán tomas de muestra de orina por medio de catéter a través de uretra (urocultivo) para ser enviado a laboratorio para su procesamiento cada mes durante 6 meses para conocer la respuesta en la erradicación de los microorganismos causantes de su enfermedad.

El uso de cualquier medicamento ofrece ciertos riesgos, como la presentación de efectos adversos: náusea, vómito y diarrea además de alguna reacción alérgica al medicamento con la presentación de ronchas en la piel, estos efectos están contemplados y han sido estudiados, los cuales son en la mayoría de los casos leves, sin embargo usted contará con la atención y cuidados inmediatos por parte de nosotros en caso de presentarlos.

A los 14 días de haber recibido el tratamiento se valorará la respuesta al mismo, en caso de que usted continúe sin ningún cambio en sus signos, síntomas y exámenes de laboratorio, se le cambiará el esquema de antibióticos y se considerará fracaso del tratamiento inicial; este segundo esquema de tratamiento será valorado de acuerdo a sus cultivos y comportamiento clínico por uno de los médicos investigadores del estudio, en este caso el tratamiento deberá ser costeado por usted.

	SI	NO
Me quedó claro que mi participación es voluntaria.		
Me quedó claro la explicación de los objetivos de la investigación.		
Me quedó claro que se me tomará cada mes estudios de urocultivo de control durante un año.		
Estoy conciente que en cualquier momento puedo retirarme del estudio y no tendrá consecuencias en mi atención médica.		
Me quedó claro que el tratamiento proporcionado es gratuito		

## ANEXO II

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **ESTUDIO: FOSFOMICINA TROMETAMOL VERSUS NITROFURANTOÍNA: TRATAMIENTO PROFILÁCTICO EN LA INFECCIÓN RECURRENTE DE VÍAS URINARIAS**

YO.....  
.....

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en este estudio cuyo objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos se especifican en el apartado A de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o surja durante el desarrollo de la investigación. Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participación en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se proporcione, se vea afectada por este hecho.

En el caso de que yo decida retirarlo, deberé seguir las siguientes indicaciones:

- Comunicarme con uno de los investigadores, Dr. Roberto Villagrana Zesati al teléfono 55209900 extensión 103 ó con la Dra. Rita Navarro Ortiz teléfono 55209900 extensión 516-515 ó acudir personalmente al Departamento de Urología Ginecológica.
- De ser posible exponer las razones de su decisión.

Se me ha informado que al participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda información que se otorga sobre mi identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime convenientes firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos.

México D. F., a            de                            de 2008

Por medio de la presente yo:

.....  
Apellido paterno                            materno                            nombres  
Firma de paciente participante.....  
Dirección y teléfono.....

**Testigo1**

.....  
.Apellido paterno                            materno                            nombres  
Dirección y teléfono.....  
Relación con la paciente.....

**Testigo2**

.....  
Apellido paterno                            materno                            nombres  
Dirección y teléfono.....  
Relación con la paciente.....

**Investigadores:**

Dra. Rita Navarro Ortiz.....

Residente de Urología ginecológica INPerIER

Teléfono 55209900 extensión 516-515

Montes Urales 800. Lomas Virreyes

Dr. Roberto Villagrana Zesati

Médico adscrito Departamento de Infectología

Teléfono 55209900 extensión 103

Montes Urales 800. Lomas Virreyes

## **ANEXO III**

### **DECLARACIONES DE HELSINKI**

Guía con recomendaciones a los médicos en investigación biomédica que involucre sujetos humanos, adoptada por la 18 va. Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, 1975-35va. Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, 1983 y 41va. Asamblea Médica Mundial, Hong Khon, 1989.

Introducción.

Es misión del médico salvaguardar la salud de las personas. Su conocimiento y conciencia están dedicados al cumplimiento de esta misión.

La declaración de Génova de la Asociación Médica Mundial compromete a los médicos con las palabras: “La salud de mi paciente será primera consideración”, y el Código Internacional de Ética Médica declara que: “Un médico debe actuar sólo para el interés del paciente cuando se proporcione atención médica la cual puede tener efecto debilitante sobre la condición física y mental del paciente”.

El propósito de la investigación biomédica que involucra sujetos humanos debe ser para mejorar el diagnóstico, procedimientos terapéuticos y profilácticos implican riesgos. Esto se aplica especialmente a la investigación que involucra sujetos humanos.

El progreso de la medicina está basado en la investigación que esencialmente debe, en parte, apoyarse en la investigación biomédica.

En el campo de la investigación biomédica, se debe reconocer la diferencia fundamental entre investigación médica, en la cual el objetivo principal es esencialmente el diagnóstico y tratamiento de un paciente e investigación médica, cuyo objetivo es puramente científico y que no implica un valor diagnóstico o terapéutico directo a la persona involucrada en la investigación.

Se debe tener especial cuidado en la conducción de cualquier investigación que pudiera afectar el medio ambiente y se debe respetar el bienestar de los animales involucrados en la investigación.

Debido a que es esencial que los resultados de los experimentos de laboratorio sean implicados en seres humanos para el alivio del sufrimiento de la humanidad, la Asociación Médica Mundial ha preparado las siguientes recomendaciones, como una guía para médico en investigación biomédica que involucre seres humanos. Se debe guardar, para someterse a revisión en el futuro. Debe subrayarse que las normas como se han redactado, son solo una guía para los médicos de todo el mundo. Los médicos no quedan exentos de responsabilidades criminales, civiles y éticas bajo las leyes de su país de origen.

#### I. Principios básicos

1.- La investigación biomédica que involucra sujetos humanos debe cumplir con los principios científicos generalmente aceptados y debe basarse en adecuados experimentos de laboratorio y animales a través del conocimiento de la literatura científica.

2.- El diseño y realización de cada procedimiento experimental que involucre sujetos humanos debe ser formulado con claridad en el protocolo experimental el cual debe someterse a consideración, criticado y conducido a un comité especialmente designado, independientemente del investigados y el patrocinador, permitir que este comité independiente se encuentre en conformidad con las leyes y regulación del país en el cual se va a llevar a cabo la investigación experimental.

3.- La investigación biomédica que involucra seres humanos debe ser conducida sólo por personal científico calificado y bajo la supervisión de personal médico clínicamente competente. La responsabilidad por el sujeto de una investigación, aun cuando el sujeto haya dado su consentimiento.

4.- La investigación biomédica que involucra sujeto humanos, no puede llevarse a cabo legítimamente al riesgo inherente por el sujeto.

5.- Cada proyecto de investigación biomédica que involucre sujetos humanos, debe estar precedida por una cuidadosa valoración de riesgos predecibles en comparación con los beneficios previsibles para el sujeto o para otros. La preocupación por los intereses del sujeto deben siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.

6.- Se debe respetar siempre el derecho de salvaguardar la integridad del sujeto en investigación. Se deben tomar precauciones para respetar la privacidad del sujeto y minimizar el impacto del estudio sobre la integridad física y mental del sujeto y sobre la personalidad del sujeto.

7.- Los médicos deben abstenerse de comprometerse en proyectos que involucren sujetos humanos a menos de que estén convencidos de que los riesgos implicados sean predecibles. Los médicos deben para cualquier investigación evaluar si los riesgos sobrepasan los potenciales beneficios.

8.- En la publicación de los resultados de la investigación, el médico esta obligado a preservar la certeza de los resultados.

9.- En cualquier investigación en seres humanos, cada sujeto potencial debe hacer que concuerden con los principios asentados en esta declaración, deben ser aceptados para publicación adecuadamente informando de los objetivos, métodos, beneficios esperados y probables riesgos del estudio y las molestias que ello implica. El o ella deben ser informados de que están en libertad de abstenerse de participar en el estudio y que están en libertad de retirar en cualquier momento, su consentimiento de participar. El médico debe entonces obtener de manera voluntaria por parte del sujeto, el consentimiento informado por escrito.

10.- Cuando se haya obtenido el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico debe ser particularmente precavido de que el sujeto está en una relación dependiente y que pueden ser coaccionados por el consentimiento. En este caso el consentimiento informado debe obtenerse por un médico que no esté comprometido con la investigación y que sea completamente independiente de esta relación oficial.

11.- En caso de incompetencia legal, el consentimiento informado debe obtenerse de un representante legal en acuerdo con la legislación nacional. Donde incapacidad física o mental hacen imposible obtener el consentimiento informado o cuando el sujeto es un menor, el permiso de los parientes responsables toma el lugar del sujeto en acuerdo con la legislación. Cuando sea un hecho de que un menor de edad pueda dar su consentimiento, se debe obtener el consentimiento del menor, además del consentimiento del representante legal del menor.

II. investigación médica combinada con cuidado profesional (investigación clínica)

1. En el tratamiento de la persona enferma, el médico debe ser libre para emplear una medida diagnóstica o terapéutica nueva, sí a su juicio ofrece esperanza de vida, restableciendo de la salud o alivio del sufrimiento.

2. Los probables beneficios, riesgos y molestias de un nuevo método deben ser valorados en contra de las desventajas del mejor método diagnóstico y terapéutico actualmente disponible.

3. En cualquier estudio médico, cada paciente – incluyendo aquellos de un grupo control, debe ser asegurado con el mejor método diagnóstico o terapéutico probado.

4. El rechazo del paciente a participar en un estudio nunca debe interferir con la relación médico-paciente.

5. Si el médico considera que es esencial no obtener el consentimiento informado, se deben declarar las razones específicas de este propósito en el Protocolo de experimentación para ser transmitidas al comité independiente.

6. El médico puede combinar la investigación médica con el cuidado profesional, siendo el objetivo la adquisición de un nuevo conocimiento médico, solamente hasta el punto de que la investigación médica este justificada por su potencial valor diagnóstico o terapéutico para el paciente.

III. Investigación biomédica no terapéutica que involucra sujetos humanos (investigación biomédica no clínica).

1. Con la aplicación puramente científica de la investigación médica llevada a cabo en seres humanos, es deber del médico permanecer como protector de la vida y la salud de la persona en quien se esta realizando la investigación biomédica.

2-. Los sujetos deben de ser voluntarios – ya sean personas sanas o pacientes en quienes el diseño experimental no está relacionado a la enfermedad del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001; 17: 259–268.
- 2.- Barragán I, Barriga G, Calderón F, et al. 1er Consenso Nacional Sobre Manejo Antimicrobiano de Infecciones de Vías Urinarias (IVUs) en el Adulto. 2005; 20: 46-57.
- 3.- Franco AV. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2005; 19 (6):861–873, 2005.
- 4.- Mabeck CE. Treatment of uncomplicated urinary tract infection in non-pregnant women. *Postgrad Med J*. 1972; 48: 69–75.
- 5.- Foxman B. Recurring urinary tract infection: incidence and risk factors. *Am J Public Health* 1990; 80: 331–3.
- 6.- Ikaheimo R, Sutonen A, Heiskanen T, Karkkainen U, Kuosmanen P, et al. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *Clin Infect Dis*. 1996; 22:91–9.
- 7.- Mulvey MA, Lopez-Boado YS, Wilson CL, et al. Induction and evasion of host defenses by type-1 pilated uropathogenic *Escherichia coli*. *Science* .1998; 282: 1494–7.
- 8.- Stamm WE, McKevitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13:77.
- 9.- Martínez C, Cambroner J.A, et al. Fisiopatología de la infección urinaria. *clínica urológicas de Complutense* 1997; 5: 51-64.
- 10.- Sheffield JS, Cunnigham F. Urinary tract infection in women. *Obstetrics and Gynecology*. Nov 2005; 106:1085-92
- 11.- Stamey TA, Sexton C. The role of vaginal colonization with *Enterobacteriaceae* in recurrent urinary tract infections. *J Urol*. 1975; 113: 214–7.
- 12.- Stapleton A, Nudelman E, Clausen H, Hakomori S, Stamm, WE. Binding of uropathogenic *Escherichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status. *J Clin Invest* 1992; 90: 965–72.
- 13.- Svanborg C, Godaly G. Bacterial virulence in urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 513–29.
- 14.- Foxman B, Marsh J, Gillespie B et al. Condom use and first-time urinary tract infection. *Epidemiology* 1997; 8: 637–641.

- 15.- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL et al. Risk factors for recurrent UTI in young women. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 25: 440
- 16.- Gaffney RA, Venegas MF, Kanerva C et al. Effect of vaginal fluid on adherence of type 1 piliated *Escherichia coli* to epithelial cells. *Journal of Infectious Diseases* 1995; 172: 1528–1535.
- 17.- Hooton TM, StammWE. The vaginal flora and UTIs. In Mobley HLT & Warren JW (eds.) *UTIs: Molecular Pathogenesis and Clinical Management*. Washington, DC: ASM Press 1996; pp. 67–94.
- 18.- Robinson D, Cardozo L. Oestrogen and the lower urinary tract. *BJOG* 2004; 111(1): 10–14.
- 19.- Albert X, Huertas I, Pereiro I et al. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in nonpregnant women (Review). *Cochrane Collaboration* 2007; 2: 1–54.
- 20.- Villagrana JR. Eficacia de la fosfomicina trometamol en dosis oral única en tratamiento de infección de vías urinarias no complicada durante el embarazo. *Medicine* 2004; 6 (35):1-5.
- 21.- Guy HN. Urinary Tract Infection. *Medicine* 2003; 3 (7): 85-90
- 22.- Pedreira W, Anzalone L, et al. Fosfomicina trometamol. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. *Rev. Med Uruguay* 2003; 19: 107-116
- 23.- Lindsay EN. Urinary Tract Infection: Traditional Pharmacologic Therapies. *The American Journal of Medicine* 2002; 113: 35-44.

