



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO
EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS
Y DE LA SALUD**

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA EN LA ADMINISTRACIÓN
DE NITROFURANTOINA CADA 8H VERSUS CADA 6H
EN NIÑOS DE 2 A 18 AÑOS CON INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS BAJAS
NO COMPLICADAS

**TESIS QUE PARA QUE PARA OPTAR POR EL GRADO
DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

PRESENTA

Juliana Estévez Jiménez

Tutor: Dr. José Luis Arredondo García

Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la
Salud

México, D.F. Febrero de 2014



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.

RESUMEN

Introducción. En el abordaje terapéutico empírico de las Infecciones de vías urinarias es importante el conocimiento de los principales agentes bacterianos causales y sus resistencias antimicrobianas. En pediatría el 95% de estas infecciones son causadas por *Escherichia coli*. La resistencia bacteriana reportada en México para nitrofurantoina es de 2 a 11%, por lo que en la población pediátrica continúa siendo el antimicrobiano de elección para el tratamiento de esta patología.

Métodos: Se realizó un Ensayo Clínico Aleatorizado Controlado Cegado en pacientes pediátricos entre los 2 y 17 años de edad con datos clínicos de infección de vías urinarias bajas; se formaron dos grupos de pacientes, el grupo I con administración de nitrofurantoina cada 8h y el grupo II con administración de nitrofurantoina cada 6h. Se tomaron muestras de examen general de orina en los días 1, 3, 7 y 15, y urocultivo en el día 1 y 7.

Resultados: Se incluyeron 24 pacientes, 12 en el grupo I y 12 en el grupo II; los síntomas más frecuentes fueron fiebre, disuria y dolor abdominal; la duración y remisión de los síntomas fue similar en ambos grupos. Todos los pacientes tuvieron remisión completa de los síntomas y los urocultivos se reportaron sin crecimiento. El germen más común aislado fue *Escherichia coli*.

Conclusiones: El tamaño de muestra obtenido fue pequeño. El tratamiento administrado cada 8h es comparable al tratamiento cada 6h; los datos sugieren que ambos tratamientos son eficaces para la erradicación de las infecciones de vías urinarias bajas en los pacientes pediátricos.

Palabras clave: infección de vías urinarias, niños, nitrofurantoina, análisis de orina.

ABSTRACT

Introduction. In the empirical therapeutic approach of urinary tract infections is important to know the main causative bacterial agents and antimicrobial resistance . In pediatrics , 95% of these infections are caused by *Escherichia coli*. The bacterial resistance to nitrofurantoin reported in Mexico is 2-11 % , so that in the pediatric population remains the antibiotic of choice for treatment of this disease.

Methods: Blinded Controlled Randomized Clinical Trial in pediatric patients between 2 and 17 years of age with clinical evidence of lower urinary tract infection , were divided into two groups of patients , group I with administration of nitrofurantoin every 8h and group II with administration of nitrofurantoin every 6h . Samples of urinalysis on days 1 , 3 , 7 and 15 , and urine culture on day 1 and 7.

Results: We included 24 patients , 12 in group I and 12 in group II , the most common symptoms were fever, dysuria and abdominal pain duration and remission of symptoms was similar in both groups. All patients had complete remission of symptoms , and urine cultures were reported without growth. The most common germ isolated was *Escherichia coli*.

Conclusions: The obtained sample size was small. Treatment given every 8h is comparable to treatment every 6h, data suggest that both treatments are effective in the eradication of lower urinary tract infections in pediatric patients.

Keywords: urinary tract infection, children, nitrofurantoin, urinalysis

INDICE GENERAL

Contenido	Página
Resumen	2
Pregunta de Investigación	6
Introducción	7
Marco Teórico	9
Planteamiento del Problema	45
Justificación	47
Objetivos	50
Hipótesis	51
Material y Método	52
Tamaño de la Muestra	55
Variables de Estudio	56
Procedimientos de Recolección de la Información	60
Análisis estadístico	63
Consideraciones éticas	64
Declaración de conflicto de interés	65
Seguridad del paciente, efectos adversos	66
Recursos para la investigación	67
Resultados	68
Discusión	80
Conclusiones	87
Referencias Bibliográficas	88
Anexos	91-116

Anexos	Página
Anexo 1. Características farmacológicas de la Nitrofurantoina	91
Anexo 2. Características de los Ensayos Clínicos que evalúan el efecto de la nitrofurantoina	94
Anexo 3. Cálculo del tamaño de la muestra	97
Anexo 4. Características farmacológicas del Cefitibuteno	98
Anexo 5. Formato de recolección de datos	101
Anexo 6. Formato de recolección de datos de seguimiento	106
Anexo 7. Carta de Consentimiento Informado	108
Anexo 8. Carta de Asentimiento	113
Anexo 9. Recolección, transporte y procesamiento de las muestras de orina	115
Anexo 10. Aleatorización de los grupos	116

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es igualmente eficaz la administración de Nitrofurantoína cada 8h que su administración cada 6h para tratar y erradicar la infección de vías urinarias bajas no complicadas en pacientes pediátricos?

INTRODUCCIÓN

Se estima que las infecciones de vías urinarias (IVU) tienen una frecuencia aproximada de 1%, con mayor gravedad en los niños menores de un año de edad. Después de esta edad, hay gran diferencia entre niños y niñas, con una prevalencia aproximada de 3% en niños y de 5 a 8% en niñas¹. Se ha demostrado que *Escherichia coli* es el microorganismo con mayor frecuencia implicado.

El objetivo del tratamiento es la remisión de la sintomatología y eliminar la bacteria del tracto urinario; la mayoría de las infecciones no complicadas responden bien al tratamiento antimicrobiano, siempre y cuando éste sea el adecuado.

La importancia del diagnóstico oportuno de las IVU descansa en tres pilares²:

- identificación de la población en riesgo de daño renal,
- identificación del germen responsable y
- prescripción del antibiótico adecuado para la erradicación de la infección.

El abordaje terapéutico empírico de las IVU consta del conocimiento de los principales agentes bacterianos causales, de una correcta información sobre los antibióticos que actúan *in vitro* sobre ellos, así como de las posibles resistencias antimicrobianas. En la población pediátrica aproximadamente el 95% de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas son causadas por *Escherichia Coli*.

El tratamiento en las IVU bajas no complicadas de preferencia debe ser por vía oral. Se utilizan antimicrobianos como la amoxicilina, trimetoprim con sulfametoxazol o nitrofurantoina¹; sin embargo, se han reportado resistencias bacterianas altas para *E coli* en los dos primeros antimicrobianos; en los estudios que se han publicado en nuestro país las resistencias reportadas son para la amoxicilina desde 12 a 22.7%, para trimetoprim con sulfametoxazol desde 8 a 60% y para la nitrofurantoina de 2 a 11% de resistencia,^{21,22,23} por lo que consideramos que la nitrofurantoina en la población pediátrica continúa siendo un antimicrobiano de elección para el tratamiento de las IVU no complicadas

La nitrofurantoina es un antiséptico urinario con poco o ningún efecto antibacteriano sistémico. Es activa contra muchas cepas de *Escherichia coli*, otras bacterias

susceptibles son *Enterobacter* y *klebsiella*, las menos susceptibles son *Pseudomona* y *Proteus*.

Tanto en niños como en adultos, la dosis de nitrofurantoina es de 4 a 7 mg/kg/día^{3,4}. Se considera sensible a la nitrofurantoina a una bacteria cuya concentración inhibitoria mínima (CIM) sea de hasta 32 µg/mL⁵, y se reporta una CIM típica de *Escherichia coli* uropatógena a la nitrofurantoina de 16 µg/ml³.

En 1988 se realizó un estudio en el que se administró nitrofurantoina en dosis de 100 mg cada 6 u 8 horas a pacientes adultas, reportando que se encontró con la excepción de un breve intervalo de 2 horas inmediatamente después de la segunda dosis, que la administración de 100mg cada 8 horas conduce a concentraciones urinarias de nitrofurantoina por arriba de 16 µg/mL, y a valores farmacocinéticos comparables con la dosis de 100 mg cada 6 horas. La dosis de 100mg cada 8 horas equivale a 4.8 mg/kg/día⁶.

En este estudio se evaluó si la administración de nitrofurantoina en dosis de 7mgkgdía administrada cada 8hrs en infecciones de vías urinarias no complicadas en pacientes pediátricos alcanza las concentraciones ideales para la erradicación de la infección, de manera que podamos utilizar su administración cada 8hrs en lugar de su administración cada 6hrs lo cual facilitará la adherencia al tratamiento farmacológico de los niños afectados con esta infección.

Es importante también identificar la etiología de estas infecciones en la población pediátrica con el fin de que el tratamiento empírico que se inicia sea el más adecuado.

MARCO TEORICO

La Infección de vías urinarias (IVU) se define por la combinación de características clínicas y la presencia de bacterias en la orina⁴ y es un motivo frecuente de consulta médica pediátrica en el primer nivel de atención.

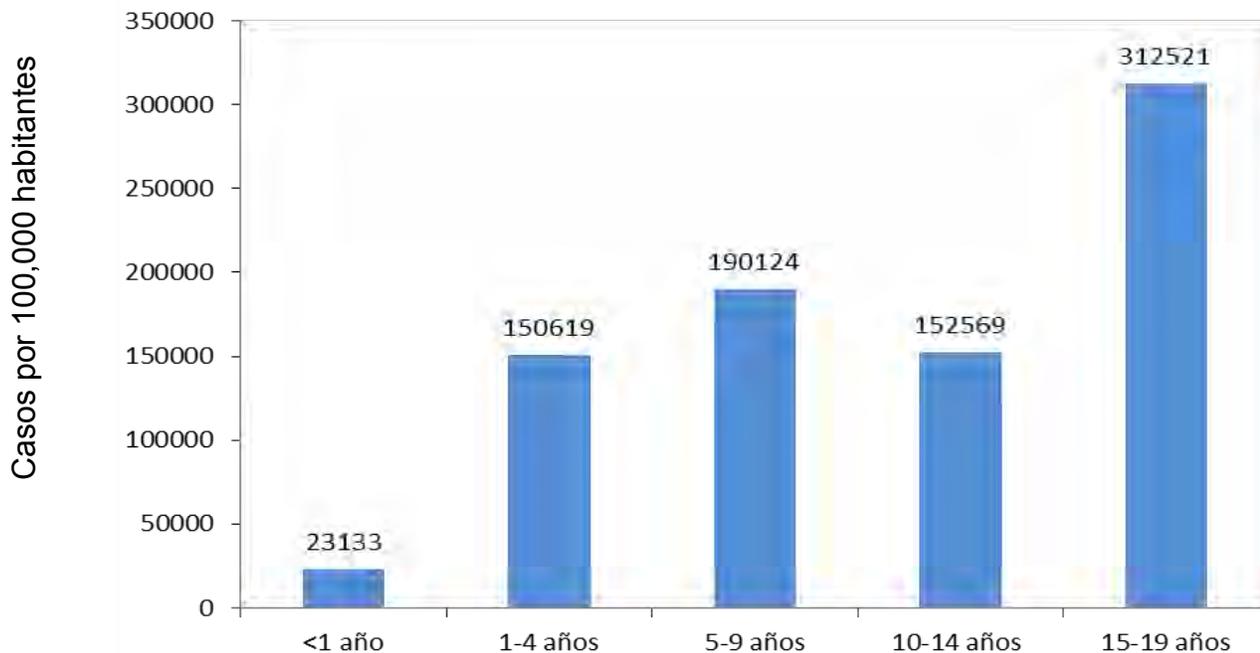
Desde el año 2003 hasta el año 2008, las Infecciones de vías urinarias han ocupado el tercer lugar dentro de las 20 principales causas de morbilidad, que se reportan en México con la clave CIE-10 (N30, N34, N39.0)⁷.

En el Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en la semana del año 2014, se reportaron un total de 809,034 casos de infección de vías urinarias en la población general, con 190,315 casos en hombres y 617,277 casos en mujeres.⁶³

En el año 2013 se reportaron un total de 935,719 casos de Infección de Vías Urinarias a nivel Nacional en la población general.⁶⁴

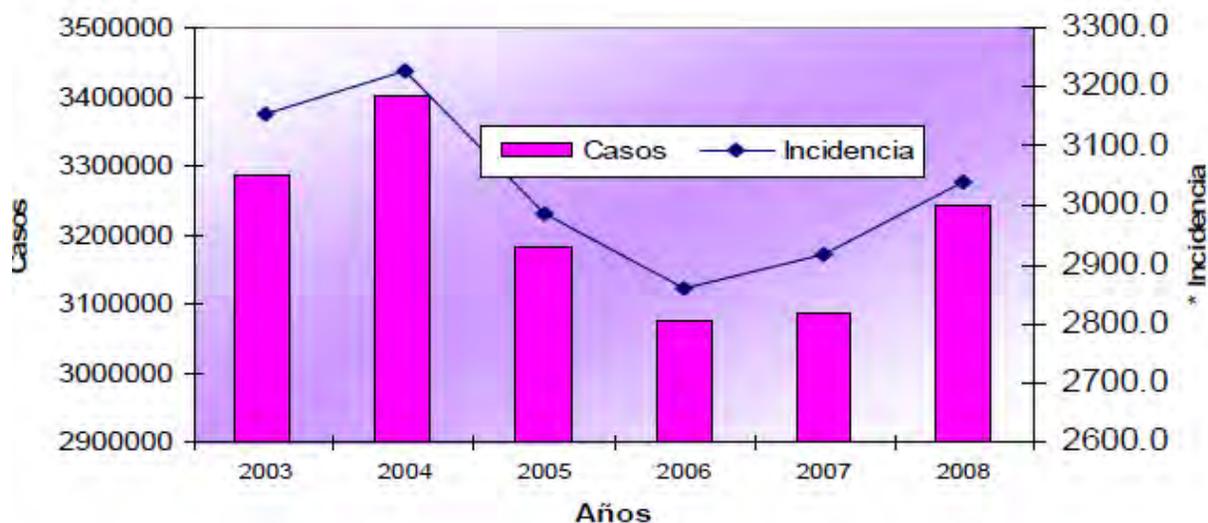
En el año 2012, se reportaron 4,009,700 casos nuevos de infección de vías urinarias en la población general; se detalla en el siguiente gráfico la distribución de casos nuevos por grupo de edad en la población pediátrica.⁶⁵

**Distribución de casos nuevos de IVU México
Año 2012**



En el momento de la realización de esta tesis, se había reportado en el año 2009 se publicó el Panorama Epidemiológico de las Infecciones de Vías Urinarias en México de 2003-2008m, en el Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE),^{8,9} en el cual reportó en el año 2003 la notificación de 3,287,111 casos de IVU con una incidencia de 3,154.2; para el 2008, 3,244,994 casos y una incidencia de 3,041.7; ambas por 100,000 habitantes. (Gráfico 1).

Gráfico 1. Casos e incidencia de Infecciones de Vías Urinarias. México 2003-2008



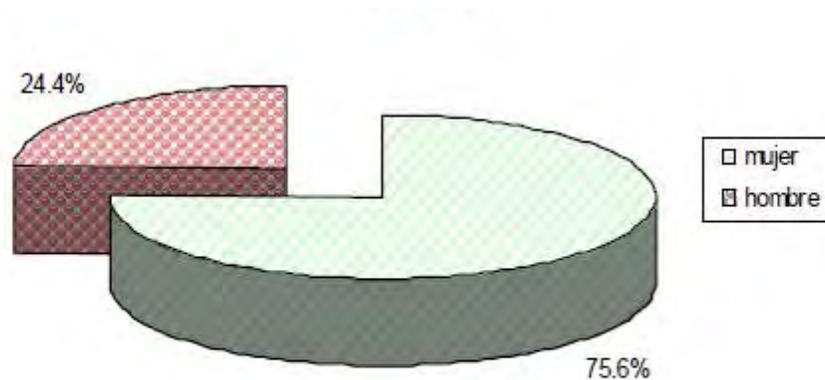
No se encuentra con la misma frecuencia en todas las edades, ni afecta igual a un sexo que a otro. El sexo masculino es más susceptible de presentar una infección de vías urinarias antes de los tres meses, después de esta edad la incidencia es más alta en las mujeres (14 veces más frecuentes que en el hombre)¹⁰.

Presenta una prevalencia del 2-5%; en menores de 2 años del 5-8%; en relación al sexo, con una relación niño:niña en recién nacidos de 4:1, a los 6 meses de 4.5:1, preescolares 1:15 y en escolares de 1: 30 presentándose un incremento del 50% en las mujeres¹.

En los menores de 12 meses la incidencia es del 3.7% en los niños y del 2% en las niñas. Se ha comprobado que entre el 10 y el 30% de las mujeres tendrán alguna infección urinaria en el transcurso de su vida y más del 40% presentarán una recaída¹¹.

El SUIVE reportó en el año 2008 una incidencia de IVU en mujeres de 4,508.6, con 2,453,608 casos (75.6%) y en los hombres una incidencia de 1,508.4, con 7,91,386 casos (24.4%), ambas por 100,000 habitantes^{8,9}. (Gráfico 2).

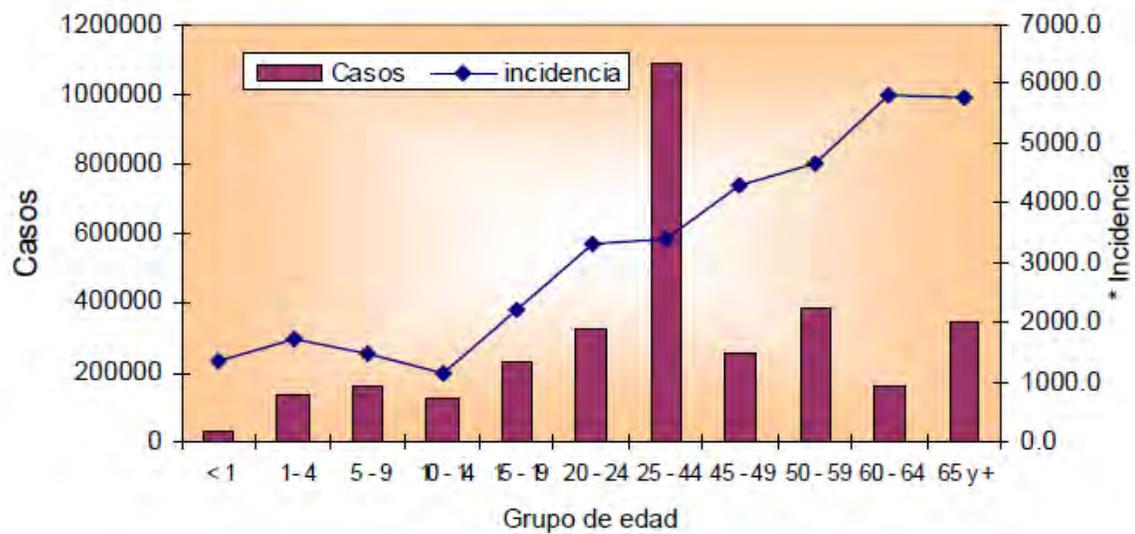
Gráfico 2. Casos de Infecciones de Vías Urinarias por Sexo (porcentaje). México, 2008



Según el grupo de edad, se reportó que el más afectado fue de 25-44 años con 1 090 886, de 50-59 años con 385 584 y de 65 años y más con 345 152 casos.

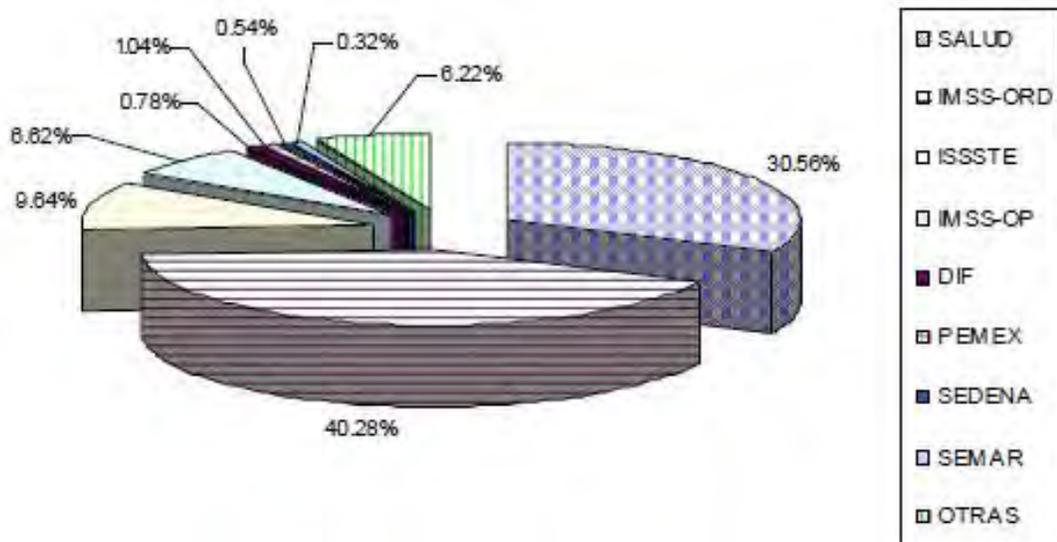
Por incidencia los grupos más afectados son: de 65 y más años con 5,767.9, de 60-64 años con 5,793.4 y el de 50-59 años con 4,658.0^{8,9}. (Gráfico 3)

Gráfico 3. Casos e incidencia de Infecciones de Vías Urinarias por Grupo de Edad. México, 2008



El registro durante el 2008 de acuerdo a la notificación de la enfermedad por las Instituciones de Salud^{8,9} se presentó de la siguiente manera: (Gráfico 4)

Gráfico 4. Distribución de la Infecciones de Vías Urinarias por Institución. México, 2008



En el Instituto Nacional de Pediatría la demanda de atención en el servicio de consulta externa en el año 2009 reportó un total de 574 casos de enfermedades del sistema urinario, catalogadas en el CIE N00-N98, con una tasa de 4.8/100 pacientes atendidos¹².

Se reportaron 72 casos nuevos de infecciones de vías urinarias. Con diagnóstico de pielonefritis 4 casos nuevos y 30 casos subsecuentes.

En hospitalización se reportaron un total de 54 casos de infecciones de vías urinarias, con 31 casos nuevos. Con diagnóstico de pielonefritis se reportaron 34 casos, con 10 casos nuevos que requirieron hospitalización¹².

A nivel mundial, los agentes patógenos más frecuentes de la IVU no complicada son similares: aproximadamente el 95% son causadas por *Escherichia coli*; el porcentaje restante puede ser ocasionado por *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococcus sp*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas sp.* y *Proteus sp*¹.

La mayoría son bacterias intestinales que colonizan el perineo y luego ascienden a través de la uretra para infectar la mucosa vesical. La infección provoca síntomas específicos, principalmente la tríada de disuria, tenesmo y polaquiuria. En los ensayos controlados aleatorios (ECA) que se han realizado, el diagnóstico se basa en los urocultivos positivos en sujetos sintomáticos¹⁰.

El ascenso de la infección hacia el tracto urinario es un proceso complejo que ha sido asociado con la adhesión bacteriana, la virulencia y las propiedades de motilidad del patógeno así como a la anatomía del huésped, sus factores genéticos y humorales¹³.

Las bacterias presentan movilidad y están integradas por antígenos bacterianos (antígeno O, K, H) hemolisinas, y organelas que le permiten su adhesión como las adhesinas junto con su capacidad de adherirse al hierro. Las alteraciones de cualquiera de estos mecanismos y la estasis de la orina son factores que predisponen a la IVU^{13,14}.

Existen diferentes vías por donde el agente bacteriano puede llegar a la orina. La vía Hematógena, donde los agentes más frecuentes son el *Staphylococcus*, *Pseudomonas* y *Salmonella*, siendo el compromiso renal una consecuencia de un foco infeccioso de otro origen. En otros casos, los agentes como el Adenovirus, o

Cándida Albicans e incluso *E. Coli* pueden ser los causantes de sepsis en los recién nacidos.

La vía ascendente es donde los gérmenes presentes en el tracto intestinal que han contaminado las zonas perianal, perineal y genital, migran a la uretra, llegan a la vejiga donde se multiplican produciéndose un desequilibrio entre el microorganismo agresor y los mecanismos defensivos. Esta misma vía es la responsable de los casos en que el agente patógeno llega a la vejiga o riñón a través de algún procedimiento como sondeo y/o cistoscopia.

Clasificación diagnóstica:

En la práctica clínica podemos agrupar las infecciones de las vías urinarias en dos grandes grupos: las infecciones urinarias complicadas y las no complicadas, altas y bajas¹³.

La infección urinaria no complicada es aquella que afecta a individuos con un tracto urinario estructuralmente normal y cuyos mecanismos de defensa se encuentran intactos. La mayoría de las infecciones no complicadas responden bien al tratamiento antimicrobiano, siempre y cuando éste sea el adecuado.

Las infecciones de vías urinarias complicadas son las que ocurren en individuos que presentan alguna anormalidad estructural o funcional en el tracto urinario, o bien en personas con una enfermedad de base que predisponga a sufrir este tipo de infecciones (diabetes mellitus o alguna inmunosupresión). Las infecciones que aparecen en pacientes portadores de una sonda urinaria también se consideran complicadas. En estos casos la erradicación del agente responsable puede ser más difícil, sobre todo si no se corrigen las alteraciones de base¹⁰.

Según su localización anatómica pueden subdividirse en¹⁰:

- Localizadas en el tracto urinario inferior (IVU bajas):
Vejiga y uretra (cistitis y uretritis)
- Localizadas en el tracto superior (IVU altas):
Uretero, sistema colector y parénquima renal (pielonefritis).

La significancia clínica de la IVU es controversial, en la era preantibiótica, presentaba una mortalidad de más del 20%, aunque las complicaciones agudas en niños sanos son ahora poco comunes, en los lactantes puede progresar a una infección sistémica.

Los datos clínicos de infección de vías urinarias que presentan los pacientes pediátricos varían con la edad, siendo en la mayoría de ellos inespecíficos, en el cuadro 1 se muestran los datos clínicos más comunes de acuerdo a los diferentes grupos de edad².

Cuadro 1. Signos y síntomas de Infección de vías urinarias en relación a la edad				
Grupo de edad		Signos y Síntomas		
		Más comunes		Menos comunes
Niños < 3 meses		Fiebre Vómito Letargia Irritabilidad	Pobre ingesta	Dolor abdominal Hematuria Ictericia Orina turbia
Niños > 3 meses	Preverbal	Fiebre	Dolor abdominal Vómito Pobre ingesta	Irritabilidad Letargia Hematuria
	Verbal	Poliaquiuria Disuria	Incontinencia Dolor abdominal	Fiebre Vómito Hematuria Orina turbia

La presencia de fiebre, escalofríos y dolor en flancos usualmente es considerado evidencia clínica de infección del tracto urinario superior. Las nuevas tecnologías pueden identificar la presencia de este tipo de infecciones como la pielonefritis.

Los factores de riesgo de infección recurrente son²:

- Reflujo vesicoureteral
- Inestabilidad vesical
- Infecciones previas

La recurrencia de la IVU es más frecuente en las niñas que en los niños². Incluso los estudios de tamizado en los servicios de urgencias sugieren que más del 5% de los niños menores de dos años que se presentan con fiebre tienen una IVU y otra parte se deben a infecciones como otitis media, pues la presentación clínica tiende a no ser específica, por lo que el diagnóstico frecuentemente se subestima¹⁰.

Pruebas Diagnósticas:

El estándar de referencia del diagnóstico de la IVU es el crecimiento de bacterias patógenas en un cultivo de orina (urocultivo). Sin embargo, el diagnóstico es complicado por la contaminación de bacterias fecales que colonizan la región perianal y distal de la uretra. En los años 80, el umbral para el diagnóstico de la infección de vías urinarias era $>10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml en orina de vaciamiento del chorro medio¹⁰. No obstante, desde hace veinte años los estudios han mostrado que en las mujeres jóvenes sintomáticas con leucocituria, es posible establecer el diagnóstico con la presencia de 100 mil UFC/ml de orina de vaciamiento del chorro medio. En 1950 Kass estudió mujeres adultas y estableció un umbral de 100,000 UFC/ml de un solo espécimen como un urocultivo positivo. En niños pequeños es frecuente que la orina sea obtenida por sonda urinaria y ha sido considerado positivo un urocultivo con 10,000 UFC/ml^{2,10}.

La distinción de la verdadera infección de la contaminación en urocultivos con este nivel de crecimiento se puede hacer realizando un segundo urocultivo si el paciente no ha recibido tratamiento o si presenta signos de infección aguda así como la presencia de piuria².

El crecimiento de cualquier número de bacterias provenientes de la orina por aspiración suprapúbica es considerado diagnóstico. La definición y significancia de la bacteriuria asintomática ha sido controversial desde su identificación en 1950 por Kunin y colaboradores¹⁰.

El diagnóstico suele confirmarse con el urocultivo con más de 100 mil UFC/ml, sin embargo ante una sintomatología característica cifras aún menores suelen apoyar el diagnóstico. En el examen general de orina la presencia de bacterias y piuria suelen ser fuertes fundamentos si existe sintomatología².

El diagnóstico temprano es necesario e importante por dos razones: 1. permite identificar el tratamiento y la evaluación del niño con riesgo de daño renal para evitar tratamientos innecesarios y 2. la evaluación del niño que no tiene riesgo, en quienes las intervenciones son costosas y pueden no representar ningún beneficio.

El manejo del niño con IVU involucra repetidas visitas al médico, uso indiscriminado de antibióticos y costo familiar.

Los factores de riesgo para la recurrencia de las infecciones de vías urinarias incluyen la falta de atención inmediata al problema así como la falta de apego al tratamiento antimicrobiano. Se sabe que las infecciones de vías urinarias bajas no tratadas contribuyen a la aparición de complicaciones posteriores en el tracto urinario del paciente pediátrico, desde infecciones de vías urinarias recurrentes hasta infecciones de vías urinarias altas que llegan a afectar la función renal².

Aunque la mortalidad es una complicación poco frecuente, se requiere la hospitalización (40%), especialmente durante la lactancia. Aproximadamente el 40% de los niños afectados presenta daño transitorio de los riñones y cerca del 5% presenta daño permanente, aún incluso después de haber sufrido una infección única.²

Las complicaciones a largo plazo de las infecciones urinarias han sido asociadas a daño renal e incluye hipertensión, insuficiencia renal crónica y toxemia durante el embarazo. Los datos son limitados, aunque en un estudio de Swedish de 1950 a 1960, reportó que los niños diagnosticados con daño renal así como pielonefritis, desarrollaron altos grados de hipertensión (23%) y enfermedad renal terminal (10%). Estudios más recientes cuestionan la asociación entre pielonefritis y enfermedad renal terminal. Aunque el riesgo individual asociado con IVU aún es incierto, la alta prevalencia de infecciones urinarias y la potencial morbilidad asociada con complicaciones requiere atención al diagnóstico y manejo¹⁰.

Sensibilidad y especificidad de los componentes del análisis de orina

De los componentes del análisis de orina, los tres más útiles en la evaluación de una posible IVU son la esterasa leucocitaria, los nitritos y la microscopia. Un resultado positivo de esterasa leucocitaria parece ser sensible así como la identificación de leucocitos en el microscopio, pero la sensibilidad de cualquiera de los dos es baja^{2,11}. La presencia de nitritos tiene una alta especificidad y valor predictivo positivo cuando la orina es procesada de manera inmediata posterior a su colección. Utilizando tanto la esterasa leucocitaria o los nitritos, la prueba mejora su sensibilidad a expensas de la especificidad. Esto es, hay muchos resultados falsamente positivos^{2,11}.

Los mejores resultados son obtenidos con técnicas para procesar especímenes urinarios frescos. El examen general de orina no puede sustituir al cultivo de orina para documentar la presencia de infección de vías urinarias, pero puede ser evaluado en individuos seleccionados para iniciar de manera pronta el tratamiento mientras se reporta el resultado del urocultivo^{2,11}.

La presencia e identificación de alguno de los siguientes marcadores biológicos sugieren una IVU, aunque no puede considerarse como diagnóstico^{2,11}:

- Esterasa leucocitaria positiva
- Nitritos positivos
- > 5 leucocitos por campo de una muestra de orina
- Bacterias presentes en una muestra de orina

Indicadores biológicos del examen general de orina, así como algunos índices de validez (sensibilidad y especificidad)¹¹ (Cuadro 2)

Cuadro 2. Sensibilidad y Especificidad de los componentes del análisis de orina, solos y en combinación		
Prueba	Sensibilidad % (Rango)	Especificidad % (Rango)
Esterasa leucocitaria	83 (67-94)	78 (64-92)
Nitritos	53 (15-82)	98 (90-100)
Esterasa leucocitaria o Nitritos positivos	93 (90-100)	72 (58-91)
Microscopia: Leucocitos	73 (32-100)	81 (45-98)
Microscopia: Bacterias	81 (16-99)	83 (11-100)
Esterasa leucocitaria o nitritos o microscopia positiva	88.8 (99-100)	70 (60-92)

Escherichia coli

Fue descrita por *Theodore Escherich* en 1885 y llamada *Bacterium coli* commune; existen en la actualidad diversas cepas de esta bacteria, algunas de ellas poseen diversos grados de patogenicidad; las cepas de *E. coli* uropatógena suelen diferir de otras cepas que integran la flora fecal y no se encuentran como agentes causales de las infecciones urinarias (cepas no uropatógenas). Pertenecen a un limitado número de serogrupos (O1, O2, O4, O6, O7, O8, O9, O11, O18, O22, O25, O62 Y O75)¹³.

Las cepas uropatógenas, por su parte, demuestran una mayor capacidad de adherencia a células del epitelio vaginal y urinario, resistencia al poder bactericida del suero, producción de hemolisina, y mayor producción de antígeno capsular (antígeno K).

La adherencia es importante no solo en la infectividad, sino que ciertas cepas exhiben una mayor capacidad de producir infecciones urinarias altas. La adhesión

está mediada por ligandos específicos que se unen a receptores del huésped; son pequeñas proteínas localizadas en los pili^{14,16}.

- Pili tipo 1: presente en muchas enterobacterias, se une a residuos manósidos presentes en las células del huésped. Esa unión puede ser inhibida competitivamente por la manosa, por lo que se denominan manosa sensibles.
- Fimbrias P: no se inhibe su unión por manosa, por lo que se denominan manosa resistentes. Son expresadas por el 90% de las cepas que causan infecciones urinarias altas.
- Anticuerpos anti fimbrias P: impiden el desarrollo de pielonefritis en modelos animales.
- Adhesinas X: son otras adhesinas manosa resistentes que han sido identificadas.

No todas las cepas de *E. Coli* tienen la misma capacidad de producir inflamación del tracto urinario y eso depende de los factores de virulencia que posean¹⁴. Existen otros determinantes de la virulencia de la *E.coli* uropatógena (UPEC) que influyen en la progresión de la IVU. El análisis genómico reciente de la UPEC revela la presencia de genes para tres tipos distintos de sistemas de pilis, presentadores, dos tipos de pili tipo IV y siete proteínas de autotransporte. Los diversos sistemas de pilis pueden conferir a la UPEC múltiples uniones y la capacidad de colonizar varios sitios a través del tracto urinario. Las proteínas de autotransporte pueden tener propiedades adhesivas o pueden jugar otros roles, como toxinas, proteasas, invasinas, y factores séricos de resistencia y mediadores de motilidad.⁵⁹

En adición a proteasas y toxinas, la UPEC produce diversos sistemas de adquisición de hierro, incluyendo aerobactina y el más recientemente descrito sistema hierro. Estos sideróforos de hierro recogen el hierro disponible y mejoran la supervivencia de la UPEC en el ambiente limitado de nutrientes de la vejiga. Finalmente, las especies de UPEC producen una cápsula ácida polisacárica la cual protege la bacteria de la fagocitosis por los polimorfonucleares humanos e inhibe la activación del complemento.⁵⁹

Una de las habilidades mejor estudiadas de la UPEC en la patogénesis de las infecciones de vías urinarias es su unión a los tejidos del huésped y órgano blanco. La UPEC completa esta unión por el ensamblaje de diversos y diferentes organelos adhesivos sobre su superficie, los más comprendidos son los pili P y tipo 1. Los ensamblajes de estos pili general una adhesina molecular; (el pili P genera la adhesina PapG la cual se ha visto es requerida en la patogénesis de la pielonefritis) y el pili tipo 1 ha sido encontrado en el epitelio de la vejiga. La adhesina FimH del pili tipo 1 se une a manosa y en la vejiga reconoce los residuos manosilados presentes en las proteínas de la superficie luminal de las células epiteliales superficiales de la vejiga. Esta unión mediada por FimH es el paso inicial en la cascada de eventos que llevan a la serie de síntomas asociados con la infección de vías urinarias y a una posible infección a largo plazo.⁵⁹

Entre los principales mecanismos de virulencia destaca la capacidad para adherirse a las células del uroepitelio, (pre-requisito para la colonización, persistencia e infección de la vejiga). En este proceso están involucrados tanto los "pili" como los receptores en las células epiteliales.

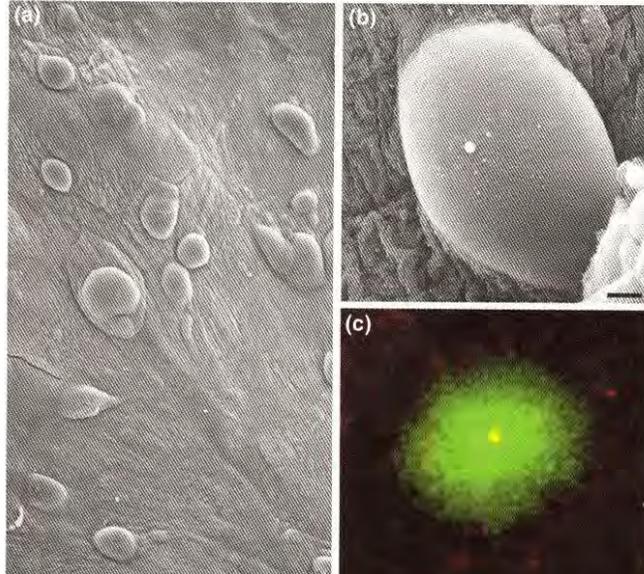
Por otra parte, una vez que la bacteria logra adherirse al uroepitelio, intervienen otros factores^{14,16}:

- La hemolisina y la endotoxina presente en las cepas uropatógenas, aumentan la invasión tisular y el daño celular, logran que exista hierro disponible para la bacteria.
- La aerobactina: (sideróforo), es una proteína que proporciona hierro a la bacteria.
- El antígeno capsular AgK que, como en otros casos, su cápsula inhibe la fagocitosis de las bacterias por los leucocitos del huésped.
- La endotoxina o LPS, que contribuye a la inflamación a nivel renal y a las manifestaciones sistémicas en pacientes sépticos.

Estos factores de virulencia son fundamentales en el desarrollo de una IVU en personas sin alteraciones estructurales ni funcionales de las vías urinarias^{14,15}.

Respuesta del huésped a la infección por *E.coli* uropatogénica

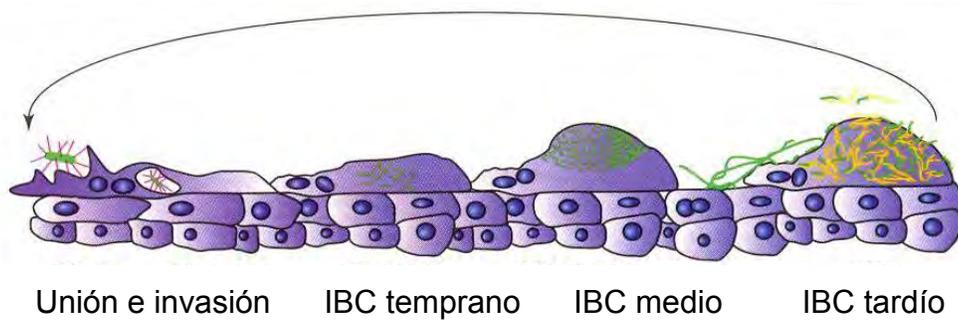
Las células epiteliales superficiales de la vejiga expresan el receptor TLR-4 en su membrana, la cual junto con CD14 reconoce el lipopolisacárido de la bacteria y activa la respuesta inmune. Una explosión de citosinas inflamatorias llevan a una infiltración masiva de neutrófilos para atacar la infección. Posteriormente se incrementa la transcripción de sintetasa de óxido nítrico por los polimorfonucleares incrementando los niveles de óxido nítrico en el tejido de la vejiga lo cual puede tener efectos tóxicos sobre la bacteria. Una vez que la infección está presente, el epitelio de la vejiga es estimulado para producir unas células superficiales exfoliativas, las cuales ayudan al aclaramiento de los tejidos asociados a las bacterias. El epitelio de la vejiga, normalmente extremadamente inerte, sufre un rápido proceso de regeneración para que las células epiteliales proliferen y se diferencien para reemplazar la capa de células superficiales. Parece ser que la UPEC establece un nicho protector para sí misma en la vejiga y esto hace que persistan por largos periodos de tiempo en la vejiga. Fue descubierto que la UPEC activa el desarrollo de una compleja cascada a partir de su entrada dentro de las células vesicales superficiales. Se encontró que en las etapas tempranas, la bacteria invade las células vesicales superficiales y rápidamente se divide. Al crecimiento bacteriano le sigue el establecimiento de una comunidad de bacterias intracelulares (IBCs) que progresan a diversas etapas, culminando en la formación de comunidades parecidas a biofilms, dentro de las células superficiales.⁵⁹



Fuente: Anderson GG, et al. Intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *TRENDS in Microbiology*. Vol. 12 No. 9 September 2004

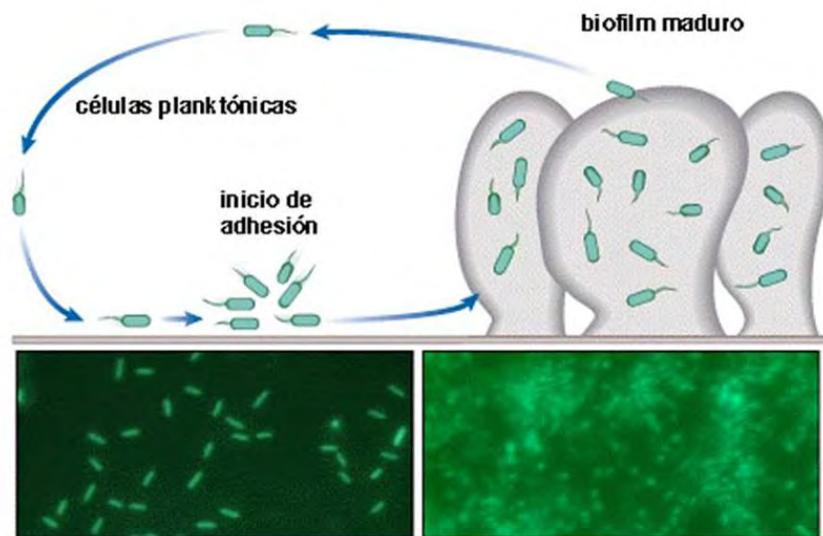
- a) IBCs, vistos como “cápsulas” en la superficie del epitelio vesical del ratón infectado.
- b) La “cápsula” revela una capa lisa. Consiste en una célula que está completamente llena con una bacteria intracelular.
- c) Un IBC es visible en el interior del epitelio vesical por microscopia fluorescente.⁵⁹

Representación esquemática de la maduración del IBC (comunidad bacteriana intracelular) de la UPEC dentro del epitelio superficial de la vejiga del ratón.



Fuente: Anderson GG, et al. Intracellular bacterial communities of uropathogenic *Escherichia coli* in urinary tract pathogenesis. *TRENDS in Microbiology*. Vol. 12 No. 9 September 2004

La *E.coli* (en verde) se une e invade las células epiteliales superficiales de la vejiga en un proceso mediado por los pili tipo 1 (en rojo). La rápida multiplicación lleva a la formación de un grupo desorganizado de bacterias dentro del citoplasma celular, conocido como “IBC temprano”. La activación del desarrollo de cascadas resulta en la maduración de un “IBC medio” parecido a un biofilm. Una pared impermeable envuelve y protege a la *E.coli* en el medio del IBC de un ataque inmune. Eventualmente, la *E.coli* se separa desde el biofilm intracelular, siendo movable (flagelo amarillo) y fluyendo hacia afuera de la célula dentro del lumen vesical. Esto presumiblemente facilita la persistencia bacteriana dependiendo de la especie bacteriana y de la especie del huésped utilizado. Durante la infección con las especies de *E.coli* en el ratón, la primera etapa del desarrollo del IBC generalmente se completa en 24 horas después de la inoculación. Después de algunos días, se desarrolla un reservorio bacteriano en la vejiga, el cual puede producir una infección urinaria recurrente. El biofilm está constituido por tres componentes: la masa de células la cual puede estar formada por una sola especie o por múltiples especies microbiológicas, los espacios intercelulares o canales, los cuales se han comparado con el sistema circulatorio de organismos superiores y la matriz extracelular que lo rodea compuesta por una mezcla de exopolisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y otras sustancias.⁵⁹

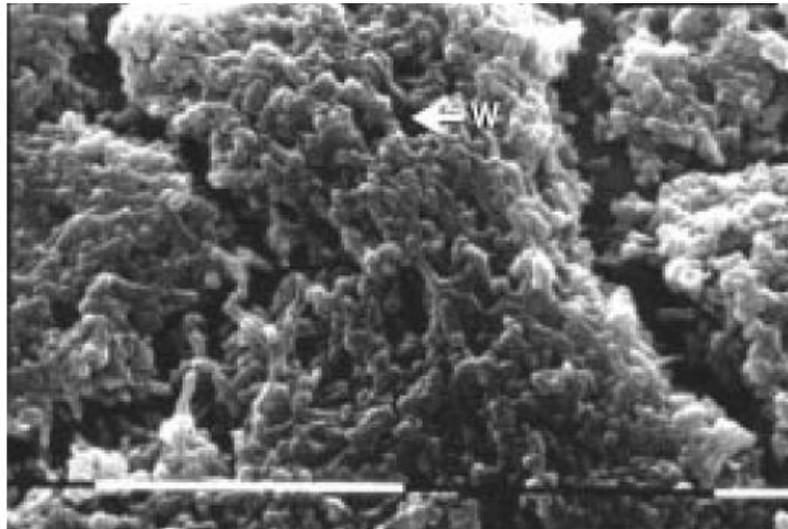


Fuente: Herrera MT. El papel del Biofilm en el proceso infeccioso y la resistencia. Nova, año/vol. 2, número 002. Enero-diciembre. 2004

Se forma cuando la bacteria detecta ciertos parámetros ambientales, disminución o aumento de la disponibilidad de los nutrientes y de hierro, cambios en la osmolaridad y el pH, tensión de oxígeno y temperatura, que disparan la transición de la forma planctónica a un crecimiento sobre una superficie.

Un elemento para la adaptación de las bacterias es su capacidad de posicionamiento en una superficie donde pueda propagarse. De los numerosos mecanismos de posicionamiento, el más comúnmente observado es el movimiento flagelar y los diferentes métodos de translocación superficial incluyendo contracción, deslizamiento y precipitación. El biofilm es la causa de las IVUs repetitivas causadas por *E.coli*.⁶⁰

Microscopia electrónica del biofilm donde se observan la masa de células y los espacios que forman canales envueltos dentro de la matriz celular



Tomada de www.clermont.inra.fr/proteome/images/7jbis.jpg

Los datos que soportan la persistencia del biofilm incluyen las siguientes hipótesis:

1. La dimensión bifásica del biofilm, en el cual gran parte de la población es atacada rápidamente pero una pequeña fracción de células no es afectada aún con un prolongado tratamiento de antibióticos.
2. Los genes que contribuyen a la persistencia codifican proteínas que actúan como circuitos reguladores que determinan la entrada y el éxito de este estado como la buena y específica respuesta protectora. Los genes (hip) para alto nivel de persistencia han sido descritos en *E. coli*.

3. Los antibióticos bacteriostáticos que inhiben el crecimiento paradójicamente contribuyen a la persistencia y preservación del biofilm; la persistencia depende de la dosis del antibiótico y del tiempo de duración del ataque.⁵⁹

La importancia de estas investigaciones ha llevado a concluir que el uso de un antibiótico en su concentración bactericida mínima en el tratamiento de una infección causada por un biofilm resultaría en el decremento del 99.9% de células vivas, lo que clínicamente resultaría satisfactorio ya que generalmente el sistema inmune colabora con el antibiótico limpiando el remanente de la población de células persistentes. Antibióticos como nitrofurantoina y fluoroquinolonas penetran a las membranas de las células del huésped y se acumulan en una concentración intracelular.

Cuadro 3. Determinantes de la virulencia de <i>E.coli</i>		
Adhesinas	Toxinas	Motilidad/Quimiotaxis
CFAI/CFaII Pili P Pili Tipo 1 Pili S Intimina Factor de adherencia EPEC	Toxina LT Toxina ST Toxina Shiga Citotoxinas Endotoxina (LPS) HlyA CNF-1 Sat	Flagelo
Defensa contra respuestas inmunes	Defensa contra reacciones séricas bactericidas	Propiedades antifagocíticas de superficie
Cápsulas Antígenos K LPS Variación antigénica	LPS Antígenos K	Cápsulas Antígenos K LPS
Sideróforos	Proteasas	Invasinas
Aerobactina IroN IreA	Pic Tsh	Hemolisina Invasinas para la invasión intracelular similar a Shigella
Características Genéticas		
Intercambio genético por transducción y conjugación plásmidos transmisibles Factores R y plásmidos de resistencia a medicamentos Toxinas y otros plásmidos de virulencia Sideróforos Patogenicidad aislada		

Otras bacterias que también pueden infectar el tracto urinario son *Klebsiella* spp o *S. saprophyticus*, cuya adhesión mediante fimbrias probablemente también esté involucrada en su patogenia.

Proteus spp., produce ureasa, enzima que desdobra la urea presente en la orina en amonio y dióxido de carbono, determinando una elevación del pH urinario. El medio más alcalino da como resultado la precipitación de sales de calcio y magnesio y la formación de cálculos, que a su vez sirven como reservorio de bacterias. También producen ureasa aunque en menor cantidad, *Klebsiella* spp. y *S. saprophyticus*¹⁴.

Tratamiento

El tratamiento de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas, en la población pediátrica, es comúnmente manejado con antimicrobianos vía oral, las dosis recomendadas se mencionan en el cuadro siguiente¹. (Cuadro 4)

Cuadro 4. Principales antimicrobianos utilizados en infección de vías urinarias no complicadas		
Antimicrobiano	Dosis	Tiempo de administración
Nitrofurantoina	5 – 7 mg/kg	cada 6 hrs
Trimetropin / Sulfametoxazol (TMP-SMX)	6 - 12 mg/kg/día (basado en TMP)	cada 12 hrs
Amoxicilina	20 - 40 mg/kg/día	cada 8 hrs

Las estrategias de tratamiento de las infecciones de vías urinarias se basan en los resultados de los exámenes complementarios como labstix en orina y examen general de orina (Cuadro 5)²:

Cuadro 5. Estrategias de tratamiento en las infecciones de vías urinarias	
Exámenes complementarios	Estrategia de tratamiento
Esterasa leucocitaria positiva y nitritos positivos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospechar Infección de vías urinarias 2. Iniciar tratamiento antibiótico. 3. Realizar urocultivo
Esterasa leucocitaria negativa y nitritos positivos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Iniciar tratamiento antibiótico 2. Realizar urocultivo <p>El manejo subsecuente depende del resultado del urocultivo</p>
Esterasa leucocitaria positiva y Nitritos negativos	<ol style="list-style-type: none"> 3. Realizar urocultivo <p>El tratamiento antibiótico no debe iniciarse A MENOS que exista evidencia clínica compatible con infección de vías urinarias.</p>
Esterasa leucocitaria negativa y Nitritos negativos	<ol style="list-style-type: none"> 1. NO debe hacerse diagnóstico de infección de vías urinarias. 2. NO debe iniciarse tratamiento antibiótico. 3. Buscar otras causas de enfermedad.

Resistencia bacteriana de *E. coli*

De acuerdo al CDC (Centro de Control de Enfermedades) de Estados Unidos, la resistencia bacteriana se presenta cuando un medicamento deja de inhibir el crecimiento o matar a un microorganismo¹⁸. Hay dos tipos de resistencia:

- **Adquirida:** se realiza en el laboratorio a través de las mutaciones o por transferencia de genes, sistemas de conjugación, transducción y transformación.
- **Clínica:** observada en la práctica médica, donde no todos los organismos son igualmente sensibles o igualmente resistentes a cierto antibiótico y requiere la ayuda de técnicas de laboratorio para medir cuantitativamente o cualitativamente dicho proceso.

En la detección de la resistencia bacteriana se han identificado diferentes mecanismos utilizados por las bacterias: destrucción o inactivación enzimática, cambios en la permeabilidad de la membrana interna, alteraciones de los precursores de la pared celular, de la membrana y de los ribosomas. Existen técnicas para saber cómo actúa un antimicrobiano ante una bacteria tanto *in vivo* como *in vitro*^{19,20}.

El médico utiliza un antibiótico adecuado gracias al antibiograma o prueba de susceptibilidad antimicrobiana reportado por el laboratorio. El NCCLS¹⁹ (Comité Nacional de Control de Calidad de los Estándares) tiene aprobadas 2 técnicas^{19,20}: la concentración mínima inhibitoria (MIC) y la técnica de difusión en disco.

MIC (Concentración Mínima Inhibitoria)

La concentración inhibitoria mínima (CIM) de un agente antimicrobiano es la mínima concentración de dicho agente que inhibe la multiplicación y producción de un crecimiento visible de una cepa bacteriana dada en el sistema de prueba. Se determina la concentración en el laboratorio incubando una cantidad conocida de bacterias con diluciones definidas del agente antimicrobiano.

Utilizando los criterios de interpretación del NCCLS los resultados son interpretados como susceptible, intermedio o resistente. Las pruebas de la CIM pueden ser realizadas usando como medios de cultivo en caldo o agar, pero la microdilución en caldo es el método más utilizado en los laboratorios clínicos.

Medios de cultivos en caldos:

La prueba de microdilución en caldo de CIM se realiza en una placa de poliestireno que contiene aproximadamente 96 celdillas. Una placa puede contener de 7 a 8 diluciones de 12 diferentes agentes antimicrobianos. Una celdilla sirve como control positivo (caldo más inóculo), y otro sirve como control negativo (sólo caldo). La mayoría de los sistemas tienen un volumen de 0.1 mL en cada celdilla.

Medios de cultivos en agar:

En el método de dilución en agar, el agente antimicrobiano es incorporado en el medio con cada placa que contenga una concentración diferente del agente antimicrobiano. Los inóculos pueden ser aplicados rápida y simultáneamente a las superficies de agar utilizando un aparato de replicación del inóculo. La mayoría de replicadores disponibles transfieren de 32 a 36 inóculos a cada placa. El documento M7 del NCCLS contiene los criterios de interpretación de CIM (conocidos también como puntos de corte) que se necesitan para la interpretación de los resultados de las pruebas de CIM.

Difusión en disco

El principio de las pruebas de difusión por disco ha sido utilizado por más de 70 años en los laboratorios de microbiología. Alexander Fleming utilizó una variante de esta técnica cuando trabajaba con la penicilina en los años cincuenta. El NCCLS adoptó los pasos básicos del procedimiento descritos en el estudio de Bauer como el método de referencia para difusión por disco. Estos pasos deben seguirse en forma minuciosa para obtener resultados preciso.

Los ensayos típicos de sensibilidad, realizados por la técnica de difusión de disco en placa (Bauer-Kirby), indican que la resistencia de la *E.coli* uropatógena (UPEC) en México es muy rara; en un estudio de aislamientos de niños y mujeres jóvenes, la resistencia reportada fue del 2%²¹. (Cuadro 6).

Cuadro 6. Prevalencia de la resistencia en cultivos de *E.coli* colectados en mujeres sexualmente activas o embarazadas y de *K. pneumoniae* colectados de pacientes pediátricos en la Ciudad de México con IVU no complicada

Antibiótico	<i>E. coli</i> (%) (n=324)	<i>K. pneumoniae</i> (%) (n=93)	Total (n=417)
Ampicilina	236 (73)	91 (98)	327 (78)
Cotrimoxazol	213 (66)	36 (39)	249 (60)
Amoxicilina-clavulanato	74 (23)	52 (56)	126 (30)
Ciprofloxacino	92 (28)	7 (8)	99 (24)
Aztreonam	34 (10)	23 (25)	57 (14)
Ceftazidima	27 (8)	26 (28)	53 (13)
Netilmicina	17 (5)	24 (26)	41 (10)
Ceftizoxima	18 (6)	9 (10)	27 (6)
Nitrofurantoina	8 (2)	15 (16)	23 (6)
Cefepime	14 (4)	0	14 (3)

En otro estudio que incluyó a mujeres de mayor edad, la resistencia de nitrofurantoina a *E.coli* se reportó del 7.4%, con una resistencia intermedia del 4.4%²². (Cuadro 7)

Cuadro 7. Susceptibilidad antibiótica de *E.coli* uropatógena en México

Antibiótico	Resistencia (%)	Intermedia (%)
Ampicilina	74.0	2.1
Amoxicilina-clavulanato	22.7	34.2
Ceftazidima	8.1	1.8
Ceftizoxima	6.2	3.2
Trimetroprin-sulfametoxazol	60.1	2.2
Fluoroquinolonas	32.6	11.4
Nitrofurantoina	7.4	4.4
Netilmicina	5.1	7.4

Un estudio realizado en nuestro país sobre las resistencias bacterianas a *E. coli* reportó una resistencia a nitrofurantoina en mujeres mayores de 15 años del 13.3%²³. (Cuadro 8).

Cuadro 8. Porcentaje de resistencia antimicrobiana de <i>Escherichia coli</i> aislada en urocultivos de pacientes con infección urinaria de la comunidad, mujeres de 15 o más años de edad. Monterrey, Nuevo León, México. 14 de julio 2005-13 de julio 2006.				
Antibiótico	15-50 años N= 237 Resistencia %	>50 años N= 171 Resistencia %	Total N= 408	P
Amikacina	1.7 (4)	5.3 (9)	3.2 (13)	.05
Amoxicilina/ácido clavulánico	12.3 (28)	12.2 (20)	12.3 (48)	NS
Ampicilina	67.1 (159)	59.6 (102)	64 (261)	NS
Cefazolina	33.8 (80)	37.4 (64)	35.3 (144)	NS
Ceftriaxona	3 (7)	5.3 (9)	3.9 (16)	NS
Cefuroxima	11.4 (27)	21.6 (37)	15.7 (64)	<.01
Ciprofloxacino	20.7 (49)	44.4 (76)	30.6 (125)	<.01
Gentamicina	11 (26)	22.2 (38)	15.7 (64)	<.01
* Nitrofurantoina	11 (25)	16.5 (27)	13.3 (52)	NS
Trimetoprim/sulfametoxazol	8 (137)	51.5%(88)	55.1 (225)	NS

*Se estudiaron 227 aislamientos en $\geq 15-50$ años de edad, 163 en >50 ; total aislamientos estudiados para nitrofurantoina, $n=390$. ()= Número de urocultivos resistentes. NS= no significativo.

Estos datos no son exclusivamente nacionales: tasas precisamente en ese intervalo se reportan en otros países latinoamericanos²⁴, mientras que en Estados Unidos de Norteamérica la resistencia es aún menor²⁵. (Cuadro 9)

Cuadro 9. Resistencia antibiótica a <i>E.coli</i> en Estados Unidos de Norteamérica		
Antibiótico	Resistencia (%) Episodios con historia previa de IVU	Resistencia (%) Episodios sin historia previa de IVU
Ampicilina	34.5	45.6
Trimetroprin-sulfametoxazol (TMP-SMX)	26.9	38.6
Ciprofloxacino	11.8	1.8
Nitrofurantoina	No se reportó resistencia	

63.6% de los cultivos resistentes a Ciprofloxacino lo fueron también a Ampicilina y TMP-SMX.

La resistencia a Ciprofloxacino fue en el 2005 10.2%, en el 2006 6.7% y en el 2007 de 5.0%. Se ha reportado en Europa, particularmente en España que la resistencia de *E. coli* a los diferentes antimicrobianos ha ido incrementándose paulatinamente y en algunos casos incluso no ha variado; en el caso de la nitrofurantoina, su sensibilidad, por el contrario, se ha mantenido en el transcurso de los años²⁶. (Cuadro 10)

Cuadro 10. Porcentajes totales de sensibilidad de *E.coli* en urocultivos procedentes de Atención Primaria Castilla La Mancha, España (2003-2007)

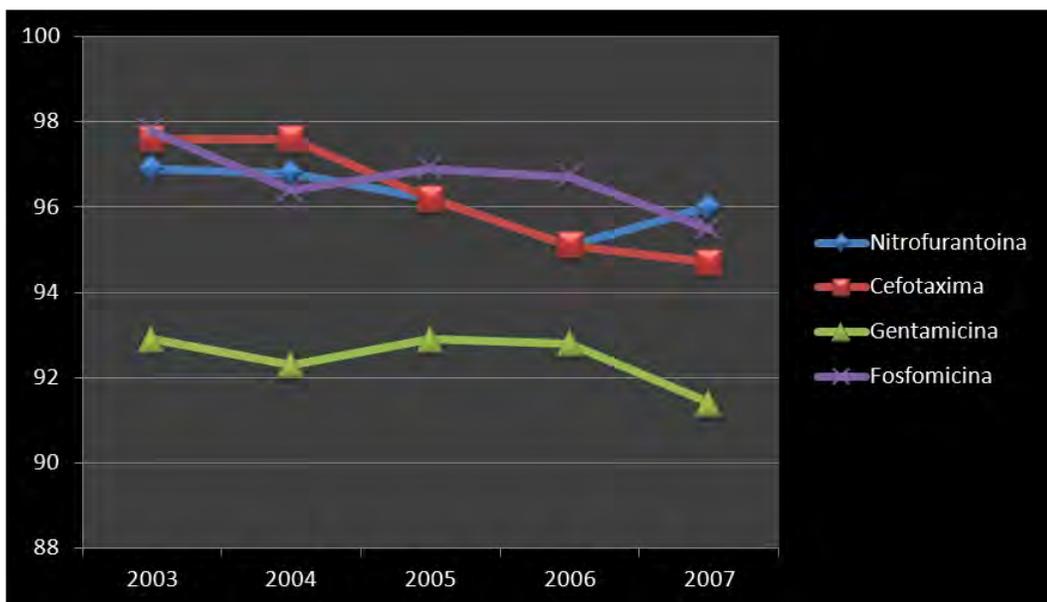
Antibiótico	2003	2004	2005	2006	2007	2003-2007	Prueba Estadística Nivel de Significancia	
	n=6,569	n=7,129	n=5,866	n=6,626	n=7,461	n=33,651	X ² (p)	X ² ^{TL} (p)
Ampicilina	40.4	39.6	37.4	35.3	35.7	37.7	62.1 (<0.001)	55.9 (<0.001)
Amoxicilina- ácido clavulánico	88.5	84.9	87.6	87.4	85.7	86.7	51.3 (<0.001)	5.04 (0.0025)
Cefuroxima	90.4	88.5	86.4	85.1	86.1	87.3	100.2 (<0.001)	80.3 (<0.001)
Cefotaxima	97.6	97.6	96.2	95.1	94.7	96.2	142.6 (<0.001)	133.1 (<0.001)
Ácido nalidíxico	59.7	61.2	60.1	61.5	59.8	60.5	4.7 (NS)	0.001 (NS)
Norfloxacino	77.9	78.4	76.8	71.3	72.2	75.3	115.7 (<0.001)	90.7 (<0.001)
Ciprofloxacina	77	77.4	77.4	73.1	72.3	75.4	93.5 (<0.001)	71.03 (<0.001)
Cotrimoxazol	68.3	68	67.8	66.7	66	67.3	11.9 (0.018)	
Gentamicina	92.9	92.3	92.9	92.8	91.4	92.4	17.1 (0.002)	
Fosfomicina	97.8	96.4	96.9	96.71	95.5	97.6	64.8 (<0.001)	
Nitrofuranto -ina	96.9	96.8	96.2	95.1	96	96.2	41.2 (<0.001)	

N=número de aislados de *E. coli*; NS= No Significativo. X² = Chi cuadrado de Pearson. X²_{TL} = Chi cuadrado de Tendencia Lineal de Mantel - Haenzel

Como se aprecia en el cuadro 8, la sensibilidad de *E. coli* a la nitrofurantoina no ha variado en los últimos 4 años, otros medicamentos que muestran una buena sensibilidad a la bacteria son la cefotaxima, gentamicina y fosfomicina.

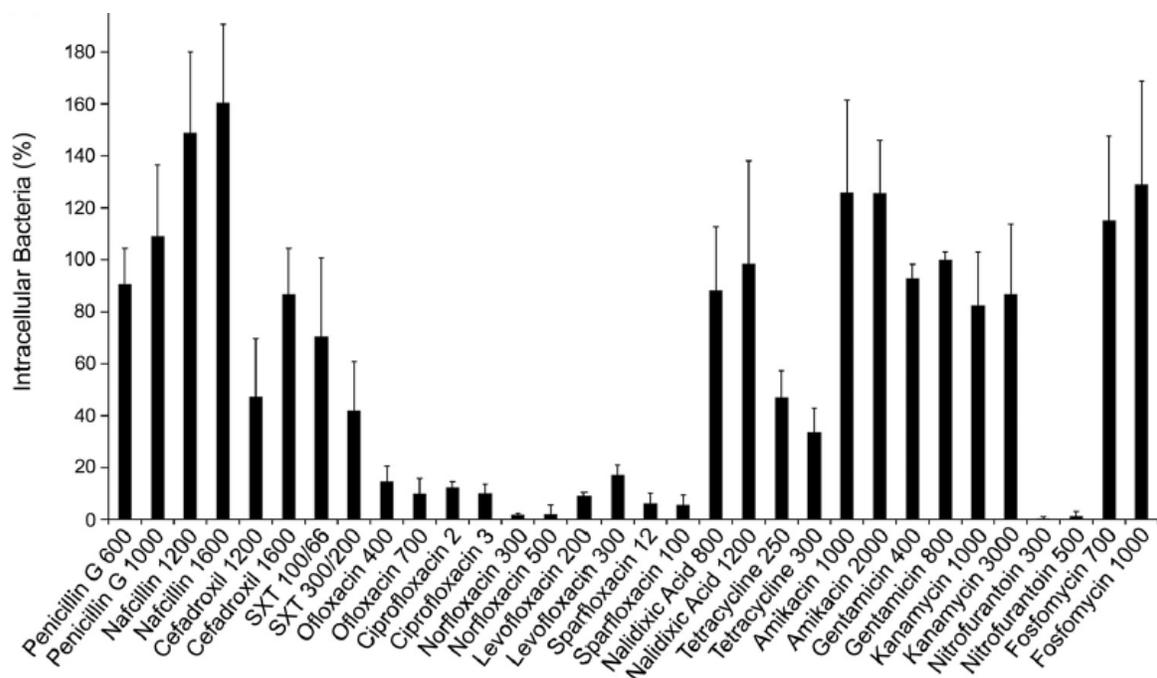
Se presenta a continuación en forma gráfica la comparación de la sensibilidad de estos medicamentos con la nitrofurantoina que se ha mantenido durante los años comentados en el cuadro 9²⁶. (Gráfica 5).

Gráfica 5. Comparación de la sensibilidad a través del tiempo de nitrofurantoina, cefotaxima, gentamicina y fosfomicina



Uno de los estudios publicado en el 2010 muestra el porcentaje de persistencia de *E. coli* frente a múltiples antibióticos. En la siguiente gráfica representan el porcentaje de bacterias intracelulares halladas a las diferentes concentraciones de los antibióticos mencionados. Y se puede observar que el porcentaje de bacterias intracelulares encontradas con la nitrofurantoina son las menores incluso comparadas con las fluoroquinolonas como norfloxacin y ciprofloxacino.⁶⁰ (Gráfica 6).

Gráfica 6. Porcentaje de bacterias intracelulares halladas a diferentes concentraciones de antibióticos



Fuente: Kucers, A, et al. The use of antibiotics, 5th. 1997.

Existen pocos estudios que hayan reportado la sensibilidad en términos de Concentración Inhibitoria Mínima (CIM). En el caso de la nitrofurantoina, la CIM reportada en la mayor parte de la literatura es de 16ug/ml y se considera sensible a un aislamiento con CIM <32ug/ml (CLSI, 2007) de manera que, la concentración urinaria de la Nitrofurantoina, a las dosis descritas, es de 50-250ug/ml³.

En base a estos hallazgos y a lo reportado en la literatura en nuestro país partimos de las siguientes premisas:

- (a) 92-98% de los aislamientos de *E. coli* uropatógena comunitaria en México son sensibles a Nitrofurantoina^{21,22}.
- (b) Una dosis de 7 mg/kg/día, que en el caso del estudio arriba citado corresponderían a 147 mg cada 8 horas, que incrementaría la concentración urinaria.

- (c) La formulación en suspensión permite un ajuste de la dosis en tres administraciones en lugar de cuatro.
- (d) Dosis tan reducidas como 2 mg/kg/día son útiles como profilaxis y en tratamientos prolongados.

La nitrofurantoina es parte de un grupo de fármacos llamados nitrofuranos, caracterizados por la presencia de uno o más grupos nitro o un anillo nitroaromático o nitroheterocíclico. También comprendidos la furazolidona y nitrofurazona. Estos medicamentos juegan un papel importante en la actividad antimicrobiana y son utilizados para tratar diferentes tipos de infecciones²⁷.

Sus características moleculares, farmacocinéticas y farmacodinámicas se detallan en el Anexo I, aquí exponemos un breve resumen^{27,28}:

Se absorbe bien luego de la ingestión oral. La forma macrocristalina se absorbe y se excreta con mayor lentitud. Se biotransforma y se excreta con rapidez, de manera que no tiene efecto antibacteriano sistémico. La vida media plasmática es de 0,3 a una hora. La ligadura proteica es del 62 +/- 4% y el volumen de distribución de 0,58 +/- 0,12 L/kg. Se elimina por la orina, donde el 40% de la dosis administrada se excreta sin modificaciones, siendo la filtración glomerular y la secreción tubular los mecanismos de eliminación renal. El fármaco otorga un color pardo a la orina. La dosis usual permite obtener concentraciones urinarias del fármaco de aproximadamente 200 µg/mL. Los individuos con insuficiencia renal presentan altas concentraciones sanguíneas que pueden producir toxicidad, al mismo tiempo que la actividad antibacteriana en la orina es insuficiente en estos pacientes.^(1,2) Es bacteriostático y bactericida para muchas bacterias Gram positivas y Gram negativas; se sabe que es reducido por enzimas de bacterias susceptibles a intermediarios fuertemente reactivos que constituyen las formas activas del fármaco, las cuales dañan eficientemente el DNA del microorganismo. Es bacteriostática con los organismos sensibles a concentraciones de 32 µg/mL. Su actividad en la orina es mayor a un pH igual o menor a 5,5, es decir, su antibacteriana incrementa en un pH ácido. Esto puede ayudar a reducir las enzimas bacterianas como la flavoproteína a un intermediario activo que inhibe las proteínas de los microorganismos, el DNA,

RNA y la síntesis de la pared celular. Está contraindicado su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 40 mL/min) y en niños menores de un mes de edad. Se desconoce el modelo específico de acción de los nitrofuranos, algunos estudios de extractos de E.coli han mostrado que cepas resistentes y susceptibles a los nitrofuranos difieren en su habilidad para reducir sus componentes sugiriendo que los nitrofuranos necesitan tener una actividad reducida para mostrar sus efectos antibióticos. Sin embargo, esto ha mostrado que hay dos tipos de actividad nitroreductasa en la E.coli un tipo insensible al oxígeno (tipo I) y otro tipo inhibido por oxígeno (tipo II). Los análisis químicos indican que en la nitroreducción del tipo I, la nitro-molécula del componente principal es reducido vía una secuencia de intermediarios, incluyendo un estado nitroso y un estado hydroxilamino a un productivo final biológicamente inactivo cuando uno de los intermediarios se piensa es responsable de la toxicidad. La identidad específica del intermediario bio-reactivo aún no es conocida, pero se une a los fragmentos de DNA y proteínas y se sabe que a la behydroxilamina.

En el cuadro 11 se enlistan los efectos secundarios de la nitrofurantoina reportados en la literatura^{27,28}.

Cuadro 11. Efectos secundarios reportados de la Nitrofurantoina	
Efectos	Características
Reacciones de hipersensibilidad	Escalofrío y fiebre
Efectos respiratorios	Infiltración pulmonar, neumonía aguda, tos, disnea, fibrosis pulmonar (esta última en la administración a largo plazo)
Efectos gastrointestinales	Anorexia, náusea, vómito, diarrea
Efectos hepáticos	Ictericia colestásica y daño hepatocelular, hepatitis crónica activa
Efectos neurológicos	Cefalea, vértigo, somnolencia, nistagmo, polineuropatía periférica
Efectos hematológicos	Leucopenia, granulocitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica (más frecuente en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)
Otros	Exantemas, mialgias

Se han reportado las siguientes interacciones farmacológicas de la Nitrofurantoina (NF) con otros medicamentos²⁷:

- Antagoniza la acción del ácido nalidíxico.
- El trisilicato de magnesio disminuye su absorción si se administra concomitantemente.
- El probenecid y la sulfpirazona pueden inhibir su secreción tubular, lo cual puede incrementar la toxicidad y disminuir la eficacia antibacteriana en la orina.

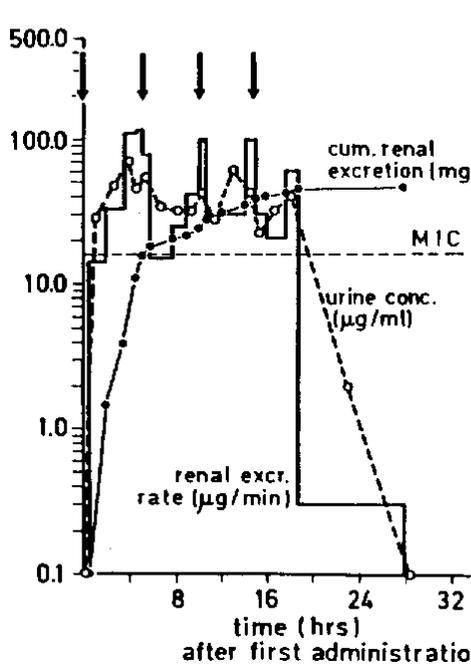
En los pocos casos de sobredosificación aguda de nitrofurantoina reportados, la única reacción adversa que se ha presentado es vómito. Si éste no se presenta luego de la ingestión, es adecuado inducirlo. No existe un antídoto específico, pero es útil mantener una ingesta aumentada de agua para favorecer la eliminación renal del fármaco²⁸.

La dosis recomendada es de 4-7 mg/kg/día, repartida en cuatro administraciones³. Existe una presentación que permite dosificación cada 12hrs, pero ésta no ha arribado al mercado mexicano²⁹. La necesidad de administrar la NF cada 6hrs surge de la farmacocinética urinaria; existe al menos un estudio que sugiere que las concentraciones en orina, al menos luego de la primera dosis, pueden quedar momentáneamente por debajo de la CIM reportada de 16 ug/ml³⁰.

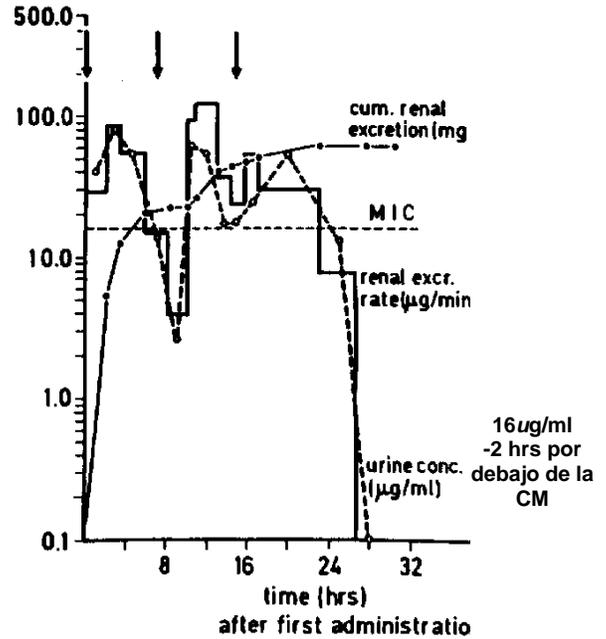
Se administraron 100mg de NF cada 6hrs (Figura 1, Grafica A) o cada 8hrs (Figura 1, Gráfica B) a una mujer de 62.5 kg. El intervalo en el que la administración cada 8hrs deja un intervalo de -2hrs por debajo de la CIM (concentración inhibitoria mínima) reportada de 16ug/ml³⁰. (Figura 1, Gráfica B).

Pese a su actividad antimicrobiana, y a su seguridad ya demostrada, la NF no se emplea en todos los casos en que pudiese recomendarse, esencialmente debido a la necesidad de administrarse cuatro dosis al día, lo que es incómodo para el paciente y contribuye a disminuir el apego al tratamiento.

Figura 1. Farmacocinética urinaria de la Nitrofurantoina



Grafica A.
4 x 100mg



Grafica B.
3 x 100mg

Fuente: Guelen, et al. Comparative human bioavailability study of macrocrystalline nitrofurantoin and two prolonged-action hydroxymethylnitrofurantoin preparations. Drug Inteli Clin Pharm 1988;(22),959-964

En el estudio de Guelen se administró Nitrofurantoina, en dosis de 100 mg cada 6hrs u 8hrs a pacientes adultas, se encontró que con la excepción de un breve intervalo de 2 horas inmediatamente después de la segunda dosis, la administración de 100mg cada 8hrs conduce a concentraciones urinarias de NF por arriba de 16 $\mu\text{g/ml}$, y a valores farmacocinéticos comparables con la dosis de 100mg/6hrs. La dosis del estudio de 100 mg/8hrs equivale a 4.8 mg/kg/día³⁰. Un incremento del 45% llevando la dosis a 7 mg/kg/día muy probablemente cubra este "hueco" de dos horas, manteniendo la concentración urinaria por encima de la CIM reportada de 16 $\mu\text{g/ml}$.⁶

Ensayos Clínicos reportados en la literatura sobre Nitrofurantoina en infecciones de vías urinarias no complicadas

Se realizó una revisión de la literatura, acerca de las infecciones de vías urinarias no complicadas y el tratamiento con nitrofurantoina en población pediátrica. Para la búsqueda e identificación de los ensayos clínicos se siguió la metodología de las revisiones sistemáticas del Manual de Revisores Cochrane.

Son pocos los estudios que se han reportado sobre el estudio de nitrofurantoina en pacientes pediátricos con infección de vías urinarias, de los Ensayos clínicos reportados, sólo dos incluyen población pediátrica. La extracción de la información se muestra en el Anexo II.

A continuación se realiza un descripción de los estudios seleccionados:

De los seis ensayos clínicos encontrados, la Nitrofurantoina fue comparada con otros esquemas antimicrobianos en las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas, cinco de ellos fueron realizados mediante la comparación de la Nitrofurantoina con trimetoprim/sulfametoxazol a diferentes dosis e intervalos de administración^{29,40,41,42,43}; dos estudios administraron la Nitrofurantoina cada 8hrs^{42,43} y en un estudio se administró cada 12 hrs²⁹.

En todos estos estudios la Nitrofurantoina se reportó con una menor resistencia en comparación con el trimetoprim, en algunos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El tamaño de muestra en los estudios varió de 40 a 338 pacientes y la mayoría de ellos fueron realizados en población adulta; E. coli fue el patógeno más comúnmente reportado.

Uno de los ensayos clínicos realizados en población pediátrica realizó la comparación de trimetoprim/sulfametoxazol con nitrofurantoina, con una duración del tratamiento de 10 días en 40 pacientes pediátricos de 5 meses a 15 años de edad con infección de vías urinarias bajas no complicadas, no se reportó una diferencia estadísticamente significativa en el comportamiento entre ambos fármacos; los

resultados de los urocultivos de ambos grupos reportaron una alta incidencia de *E. coli*. En las 72hrs siguientes al inicio del tratamiento todos los urocultivos se reportaron negativos⁴⁰; se consideró que uno de los factores asociados a la ausencia de una diferencia entre ambos fármacos fue el tamaño de la muestra.

El otro ensayo clínico realizado en pacientes pediátricos fue realizado en 130 pacientes de 1 a 15 años de edad; con el tratamiento como profiláctico de Nitrofurantoina comparada con trimetoprim/sulfametoxazol en un periodo de tiempo de administración de seis meses, en el cual se reportó que la Nitrofurantoina como profiláctica tuvo una menor tasa de resistencia y de reinfecciones que el trimetoprim/sulfametoxazol. Este estudio se realizó estudiando el fármaco como profiláctico, pero no en la infección aguda en el paciente pediátrico⁴¹.

No se consideró pertinente realizar meta-análisis debido a la heterogeneidad de la población de estudio, los tratamientos y dosis utilizadas.

Estudios realizados en México sobre nitrofurantoina e infecciones de vías urinarias bajas no complicadas

En nuestro país los estudios que se han realizado han sido básicamente sobre resistencias bacterianas de los antibióticos en infección de vías urinarias, incluyendo la nitrofurantoina. Los reportes de estos estudios coinciden con la literatura mundial en cuanto a la tasa menor de resistencia de la nitrofurantoina comparada con otros antibióticos en las infecciones de vías urinarias no complicadas, por lo que su indicación en este padecimiento continúa siendo la mejor opción.

Los estudios que se han realizado han sido sobre la resistencia antimicrobiana de nitrofurantoina a *E. coli*, siendo la bacteria más comúnmente asociada en nuestro país a la infección de vías urinarias bajas no complicadas.

En el año 2007 se publicó un estudio multicéntrico realizado en nuestro país con el objetivo de analizar las resistencias bacterianas a los antibióticos de primera línea usados en las infecciones de vías urinarias no complicadas en pacientes pediátricos sexualmente activos y en adolescentes embarazadas; se realizó entre enero y junio del año 2006 en los hospitales Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Nacional de

Perinatología, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”²¹. Se realizaron pruebas de susceptibilidad a 10 antibióticos por medio del método de difusión de disco; los antibióticos analizados fueron beta lactámicos, ampicilina, amoxicilina/clavulanato, aztreonam, ceftazidima, ceftizoxima y cepefime; netilmicina, ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol y nitrofurantoina. Se reportó una resistencia importante de *E.coli* y *K.peunomiae* a los antibióticos de primera línea utilizados en las IVU no complicadas, (ampicilina, cotrimoxazol y ciprofloxacino), mientras que fueron altamente susceptibles a la nitrofurantoina y cefepime (cefalosporina de cuarta generación)²¹.

En otro estudio sobre resistencias bacterianas que se realizó en México en pacientes sexualmente activas o embarazadas, se obtuvieron 907 aislamientos; los antibióticos analizados fueron: ampicilina, amoxicilina-clavulanato, ceftazidima, ceftizoxima, ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, netilmicina y nitrofurantoina²². El medicamento menos efectivo in vitro resultó ser la ampicilina, mientras que la nitrofurantoina fue el medicamento de administración oral más efectiva, con sólo un 7.4% de resistencia, por lo que se continúa recomendando en el tratamiento de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas²².

Otro estudio realizado en nuestro país fue publicado en el 2009; realizado en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León, en el cual se incluyeron 652 urocultivos provenientes de dos hospitales, de los cuales 303 (46.5%) fueron de un hospital de 2º nivel y 349 (53.5%) de un hospital de 3er nivel; incluyendo mujeres 580 (89%), con un promedio de edad de 36.19 años para ambos sexos (\pm 26.3); 197 (30.2%) tuvieron menos de 14 años, 248 (38%) de 15 a 50 años y 207 (31.8%) más de 50 años²³. Los medicamentos comparados fueron amoxicilina/clavulanato, ampicilina, cefuroxima, gentamicina, cefazolina, ciprofloxacino, trimetoprim/sulfametoxazol, ceftriaxona y nitrofurantoina; reportándose una alta resistencia a trimetropin/sulfametoxazol y con una baja resistencia de la nitrofurantoina del 13.2%, considerándola una buena opción terapéutica²³.

Como se comentó anteriormente, los estudios realizados de nitrofurantoina en la población pediátrica son escasos y el tamaño de la muestra ha sido pequeña; sin embargo, tanto estos estudios como los realizados en población adulta han reportado una menor resistencia de la nitrofurantoina en estas infecciones y se ha considerado una buena opción terapéutica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La actividad antimicrobiana de la Nitrofurantoina sobre *Escherichia coli* se exploró activamente hasta antes de 1980, en que la resistencia permanecía baja, pero nuevos antimicrobianos, de posología más cómoda (cada 12 - 24hrs), ingresaron al arsenal terapéutico de las infecciones urinarias. Sin embargo, la resistencia a estos nuevos antimicrobianos surgió y creció con rapidez, especialmente a las fluoroquinolonas²².

Ello ha devuelto el interés hacia la nitrofurantoina, para las que se han descrito prevalencias aún muy bajas de resistencias.

En este estudio, estudiamos la eficacia clínica de la nitrofurantoina en la dosis de 7 mg/kg/día, comparando tres vs cuatro administraciones diarias, en pacientes pediátricos. Las razones por las que se ideó este estudio son las siguientes:

1. La farmacocinética urinaria conocida para la NF permite predecir que las concentraciones se mantienen por encima de las inhibitorias, si se emplea la dosis de 7 mg/kg/día.
2. Las CIM de UPEC son menores a las reportadas de 16ug/ml.
3. La administración en suspensión permite el ajuste fino de las dosis facilitando la administración cada 8hrs.
4. La disminución del número de dosis puede conducir a una mejor aceptación del medicamento y a un mayor apego al tratamiento, así como a reducir el uso de otros antimicrobianos que seleccionan resistencia con mayor facilidad.

La farmacocinética urinaria de la Nitrofurantoina que hace el intervalo de dosis clínicamente efectivo, sumado a la variación farmacocinética individual, indica que las concentraciones urinarias son usualmente inhibitorias en un rango amplio de dosis³⁰.

Las ventajas de reducir el número de dosis al día de un tratamiento farmacológico usualmente se asocia a un mayor apego de los pacientes al tratamiento y en muchas ocasiones a una menor incidencia de efectos adversos³¹. La posibilidad de administrar sólo 3 dosis diarias, en lugar de 4 de NF probablemente conduzca a un mayor apego al tratamiento, así como a un incremento en la prescripción de NF en el

manejo de infecciones urinarias. Este incremento desplazaría a otros antimicrobianos que enfrentan altas tasas de resistencia y no conduciría a un incremento de resistencia a la propia NF, dado que los organismos resistentes a este fármaco están en desventaja competitiva³².

JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones de las infecciones de vías urinarias en los pacientes pediátricos contribuyen al mal rendimiento escolar, al ausentismo escolar y laboral de los padres así como la merma de la economía familiar y alteraciones en la calidad de vida del paciente.

Con el propósito de contribuir en la identificación de un mejor tratamiento para los pacientes pediátricos, se han explorado diversas formulaciones de liberación prolongada, o variaciones moleculares que prolonguen la vida media de los fármacos; ejemplos de estas estrategias en el caso de los antibióticos que incluyen a las tabletas de liberación prolongada de ciprofloxacino, en la primera; o el desarrollo de macrólidos de vida media extendida (*i.e.*, claritromicina, azitromicina), en la segunda.

Los factores que se deben considerar al seleccionar los fármacos para el tratamiento de la infección de vías urinarias no complicada incluyen la actividad antimicrobiana del agente farmacológico, si la farmacocinética permite intervalos de dosis más amplios, la prevalencia de resistencia antimicrobiana entre los agentes patógenos urinarios locales, la duración de niveles urinarios antimicrobianos adecuados, el efecto sobre la flora fecal y vaginal en el caso de las mujeres, la posibilidad de efectos secundarios indeseables y el coste del régimen de tratamiento.

Consideramos que la nitrofurantoina cumple estos requisitos, ya que se ha demostrado que la resistencia a los patógenos urinarios locales es aún baja en comparación con otros medicamentos como las sulfas.^{21,22,23,26}

Por otra parte, los efectos secundarios a la nitrofurantoina que si bien se han reportado no han ameritado que el tratamiento se suspenda en esos casos, han sido tolerables e incluso han cedido de manera espontánea en los pacientes y el costo del medicamento aún sigue siendo menor en comparación con algunos otros medicamentos. Por lo que representa una buena opción de tratamiento en los pacientes pediátricos.

Por lo queremos demostrar que incluso su farmacocinética nos permite ampliar el intervalo de dosis lo cual hará mucho más fácil su administración en los pacientes.

En este estudio se propone explorar la posología de la nitrofurantoina, comparando la eficacia de la misma dosis total diaria, pero dividiéndola en tres (cada 8 horas), en lugar de las típicas cuatro administraciones diarias (cada 6 horas), con el objetivo de probar la eficacia clínica de una dosis de 7 mg/kg/día dividida en 3 administraciones, en el manejo de infecciones no complicadas del tracto urinario.

Ya que se ha demostrado que la disminución del número de dosis al día de un tratamiento farmacológico, usualmente se asocia a un mayor apego de los pacientes al tratamiento, y en muchas ocasiones a una menor incidencia de efectos adversos.

Se ha utilizado la nitrofurantoina en diversos ensayos clínicos aleatorizados, introducidos en seis revisiones sistemáticas Cochrane, publicadas en la Biblioteca Cochrane BIREME. OPS. OMS entre los que destacan:

- Antibióticos para la prevención de la infección urinaria recurrente en mujeres que no están embarazadas³³;
- Duración del tratamiento antibacteriano para la infección urinaria no complicada en mujeres³⁴; duración del tratamiento antibiótico para las infecciones urinarias bajas sintomáticas no complicadas en ancianas³⁵;
- Duración del tratamiento para la bacteriuria asintomática durante el embarazo³⁶;
- Estrógenos para prevenir la infección urinaria recurrente en mujeres postmenopáusicas³⁷; intervenciones para el reflujo vesicoureteral primario (Hodson et al);
- Normas para el uso de sondas vesicales para el drenaje vesical prolongado³⁸;
- Tratamientos para las infecciones urinarias sintomáticas durante el embarazo.³⁹

De acuerdo a la política pública de investigación actual, en el Programa de Acción Específico Investigación para la Salud (PAEIPS)⁴⁴ no está considerada la infección de vías urinarias como enfermedad de prioridad nacional en salud.

Pese a la existencia de estas revisiones sistemáticas y a la ausencia de una política pública en nuestro país explícita sobre las infecciones de vías urinarias, no se ha realizado algún ensayo clínico aleatorizado controlado sobre el uso de la nitrofurantoina en pacientes pediátricos y su dosificación.

Los autores del estudio, basados en la información presentada en este protocolo, identificamos un escenario de oportunidad para evaluar la eficacia de la administración de nitrofurantoina cada 8hrs en la población pediátrica con infección de vías urinarias bajas no complicadas.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Comparar la eficacia en la administración de Nitrofurantoina cada 8h contra la habitual cada 6h.

Objetivos Primarios:

1. Comparar la erradicación de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas con la administración de Nitrofurantoína cada 8hrs versus cada 6hrs, a través de los resultados de urocultivos seriados.
2. Comparar el cambio y remisión de la sintomatología clínica y la modificación de los marcadores biológicos de acuerdo con la administración de Nitrofurantoína cada 8h versus cada 6h, mediante la realización de tira reactiva (labstix^{MR}) y examen general de orina seriados.

Objetivos Secundarios:

1. Identificación del tipo y frecuencia de los agentes patógenos en los urocultivos.
2. Describir los efectos adversos en ambos grupos de tratamiento.

HIPÓTESIS

1. La administración de Nitrofurantoina cada 8h es equivalente a la administración cada 6h en la erradicación de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas en pacientes pediátricos.
2. El cambio y remisión de la sintomatología clínica y la modificación de los marcadores biológicos en la administración de Nitrofurantoina cada 8h es equivalente a su administración cada 6hrs en los pacientes pediátricos con infección de vías urinarias bajas no complicadas.

MATERIAL Y MÉTODO

Población objetivo:

Pacientes pediátricos con una infección de vías urinarias bajas no complicada.

Población elegible:

Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría de noviembre de 2010 a febrero de 2012.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

Pacientes de 2 a 17 años

Cualquier sexo

Que los padres acepten y firmen la Carta de Consentimiento Informado

Aceptación y firma de la Carta de Asentimiento Informado para los pacientes de 12 a 17 años

Criterios de exclusión:

Pacientes con anomalías de vías urinarias o renales

Pacientes con alguna patología que curse con inmunodeficiencias primarias o secundarias.

Criterios de eliminación:

Pacientes que hayan abandonado el estudio durante el desarrollo del mismo.

Diseño del estudio

Se trata de un Ensayo Clínico Aleatorizado Controlado, de grupos paralelos, simple ciego.

Técnica de aleatorización

La técnica de aleatorización utilizada se realizó mediante el programa random.com⁴⁶. La aleatorización de los grupos se detalla en el Anexo IX. El proceso de aleatorización fue realizado con apoyo del departamento de metodología del Instituto Nacional de Pediatría. Los investigadores del estudio realizaron seleccionaron a los pacientes acorde a los criterios de selección, y asignaron a cada sujeto de estudio al grupo de intervención correspondiente según la aleatorización.

Técnica de cegamiento

El personal de laboratorio encargado del procesamiento y análisis de las muestras de orina desconocía a qué paciente y a qué grupo pertenecían las muestras.

Definición de enfermedad:

La definición y clasificación que se adopta en este estudio sobre infección de vías urinarias no complicadas está sustentada en la clasificación internacional de enfermedad Cie-10 con el código N30, y N39.0⁷.

Características de la Intervención Principal y de la Intervención(es) con las que se compara

- Farmacológicas: las características del medicamento se encuentran detalladas en el ANEXO I.
- Composición del producto Nitrofurantoina
- Sustancia activa:
 - Nitrofurantoina monohidratada equivalente a 0.50 g de Nitrofurantoina
 - Vehículo c.b.p. 100 ml.
 - Cada 5 ml equivalen a 25 mg de nitrofurantoina
- Vía de administración: Oral
- Producto control: El mismo
- Presentación: Suspensión
- Institución que patrocina, otorga y surte el fármaco: Fundación Lusara para la Investigación Científica

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La forma adecuada de estimar el cálculo del tamaño de la muestra en un estudio de equivalencia con variables cualitativas viene dado por la siguiente formula⁵⁰:

$$N = \frac{2 \cdot P \cdot (1-P) \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{d^2}$$

El cálculo del tamaño de muestra comprendió diferentes escenarios metodológicos resumidos en el Anexo 3.

Escenario diferencia = 0.15		
Z_{α}	valor de Z correspondiente al riesgo α fijado	
Z_{β}	valor de Z correspondiente al riesgo β fijado	10%
Potencia	$1 - \beta$	0.90
P	proporción de éxitos esperada	90
D	diferencia máxima entre la eficacia de ambos tratamientos que se tolerará para concluir que son equivalentes	15%
Número de sujetos en cada grupo de estudio de equivalencia = 84		

Para la factibilidad de estudio, se utilizó el escenario con una diferencia del 15%, quedando como **tamaño de muestra 168 sujetos, es decir 84 por grupo de estudio.**

VARIABLES DE ESTUDIO

Estas variables fueron identificadas y seleccionadas de acuerdo a la literatura científica, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y la guía de práctica clínica. Así como a las recomendaciones de laboratorio de los coautores del estudio, mismos que se corresponden con los estudios revisados tanto en población adulta como pediátrica^{51,52}. (Cuadro 12)

La variable que se utilizará para evaluar eficacia es el resultado del urocultivo al final del tratamiento de cada sujeto.

Las variables que utilizaremos para medir seguridad eventos adversos son las relacionadas al medicamento: náusea, vómito y dolor abdominal.

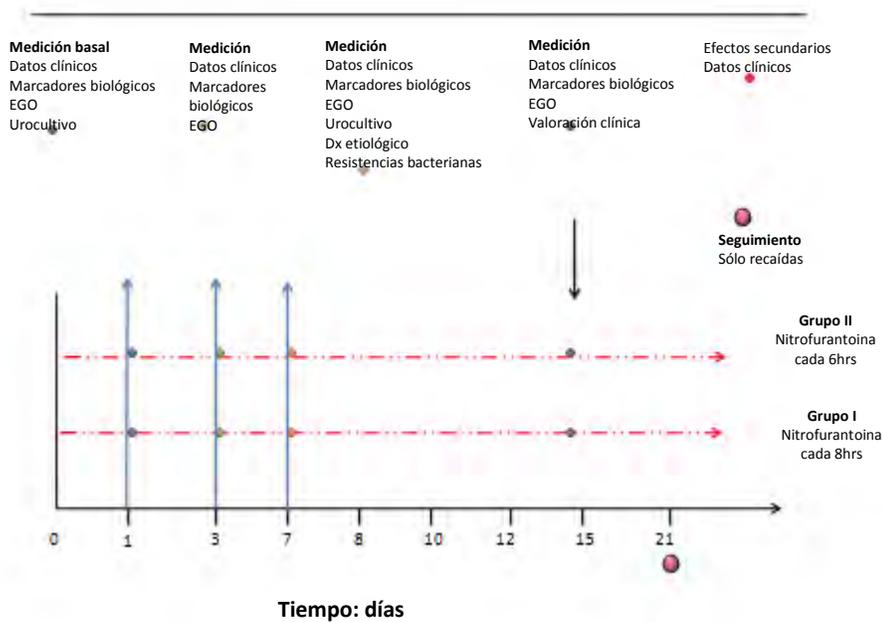
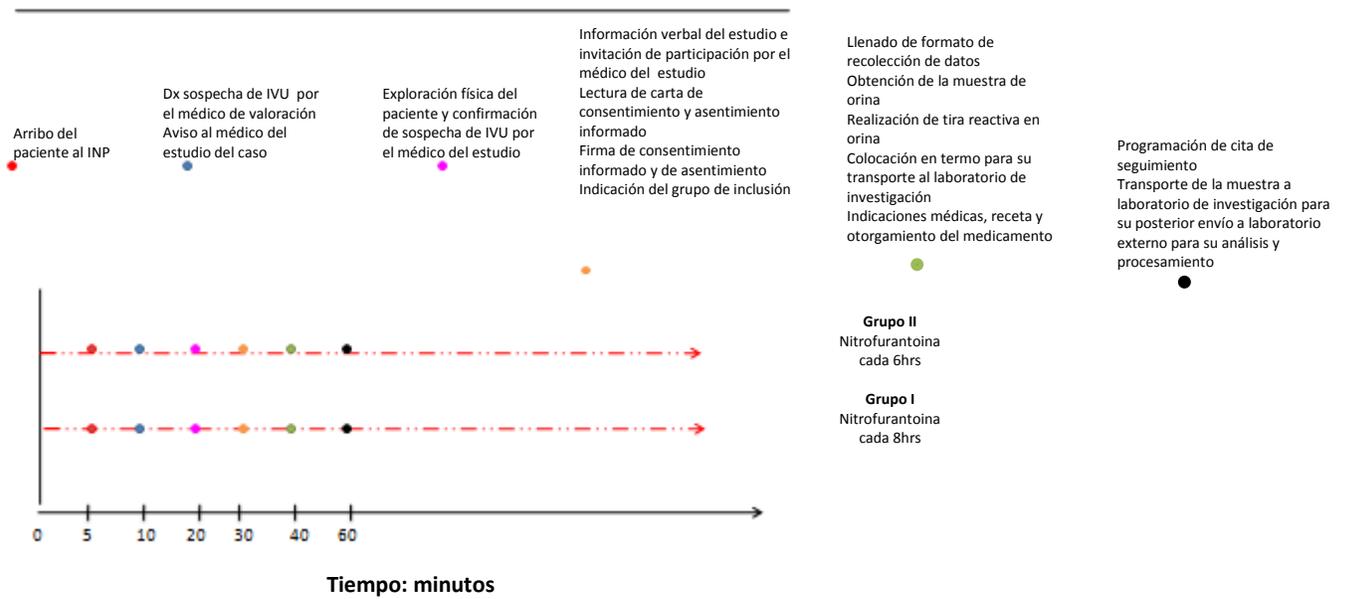
Cuadro 12. Definiciones conceptuales y operacionales, y escala de medición de las Variables a analizar			
Variables de Estudio	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable
Características Sociodemográficas			
Edad	Intervalo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha del estudio	Años y meses	Cuantitativa discreta
Género	Expresión fenotípica de los seres vivos	Masculino, Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Peso corporal	Parámetro cuantitativo para la valoración del crecimiento, desarrollo y estado nutricional de los individuos	Kilos y gramos	Cuantitativa continua

Cuadro 12. Definiciones conceptuales y operacionales, y escala de medición de las Variables a analizar			
Definición conceptual	Definición operacional	Definición operacional	Tipo de variable
Características Clínicas			
Hacinamiento	Relación entre el número de personas en una vivienda o casa y el espacio o número de cuartos disponibles	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Infección de Vías Urinarias, (IVU)	Invasión, colonización y multiplicación de gérmenes en el tracto urinario y/ o la presencia de un urocultivo positivo significativo según el método de obtención de orina utilizado, en conjunto a sintomatología clínica específica y concordante	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Temperatura	Magnitud física descriptiva de la transferencia de calor	Grados Centígrados (°C)	Cuantitativa
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal por encima de sus valores normales	Unidad de expresión: Grados Centígrados (°C)	Cuantitativa
Irritabilidad	Respuesta exagerada a los estímulos	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Disuria	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real, que se presenta al momento de la micción. Indica irritación o inflamación del cuello vesical o la uretra, generalmente debida a una infección bacteriana	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Poliaquiuria	Micción frecuente sin incremento del volumen urinario. Síntoma de una menor capacidad de llenado de la vejiga	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Dolor Abdominal	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada una lesión tisular potencial o real que se produce en el área abdominal	Localizado, Generalizado, Difuso	Cualitativa nominal dicotómica

Cuadro 12. Definiciones conceptuales y operacionales, y escala de medición de las Variables a analizar			
VARIABLES DE ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Características Clínicas			
Ataque al Estado General	Sensación inespecífica de incomodidad corporal	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Hiporexia	Pérdida parcial del apetito del apetito	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Artralgias	Experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a lesión tisular potencial o real que se puede presentar en las articulaciones o en una región anatómica	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Marcadores Biológicos			
Examen General de Orina	Estudio microscópico del sedimento urinario con evaluación cualitativa de ciertos parámetros en la orina como pH, glucosa, cetonas, sangre, nitritos, esterasa leucocitaria.	Patológico Normal	Cualitativa nominal dicotómica
Nitritos en orina	Se basa en la capacidad de las bacterias para convertir en nitritos los nitratos urinarios procedentes de la alimentación	Positivos Negativos	Cualitativa nominal dicotómica
pH urinario	Cantidad de hidrogeniones que aparecen en la orina en el microscopio.	Ácido o alcalino	Cuantitativa numérica continua
Esterasa leucocitaria	Enzima que se encuentra en los gránulos azurófilos o primarios del neutrófilo. Su detección indica la presencia de leucocitos y se considera indicativa de bacteriuria	Positiva Negativa	Cualitativa nominal dicotómica

Cuadro 12. Definiciones conceptuales y operacionales, y escala de medición de las Variables a analizar			
VARIABLES DE ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Marcadores Biológicos			
Densidad urinaria	Determinada con un urinómetro o calculada con el índice de refracción, con cierta correlación entre su valor y la osmolalidad.	Normal Anormal	Cuantitativa numérica continua
Urocultivo	Estudio en el que se cultiva la orina para detectar crecimiento de algún patógeno	Positivo Negativo	Cualitativa nominal dicotómica
Tratamientos			
Nitrofurantoina	Pertenece al grupo de los nitrofuranos	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Trimetropin/sulfametoxazol	Pertenece al grupo de las sulfas	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Amikacina	Pertenece al grupo de macrólidos	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Cuadro 12. Definiciones conceptuales y operacionales, y escala de medición de las Variables a analizar			
VARIABLES DE ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE
Efectos Adversos			
Vómito	Expulsión espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Cefalea	Sensación dolorosa y desagradable que afecta la cabeza por estímulo de los receptores nociceptivos extracerebrales situados fuera del parénquima cerebral	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Diarrea	Presencia de heces líquidas o acuosas, en número > 3 en 24hrs	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica
Náusea	Situación de malestar en el estómago, asociada a la sensación de tener necesidad de vomitar	SI, NO	Cualitativa nominal dicotómica

PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN



Como complemento a los esquemas anteriores, el seguimiento de los pacientes se reportó de acuerdo lo dispuesto por el Grupo CONSORT⁵³

Todo niño con sospecha de infección de vías urinarias que solicitó atención en el Departamento de Urgencias o en el servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Pediatría y cumplió con los criterios de inclusión se les invitó a participar. Se le solicitó al padre o madre acompañante la autorización mediante consentimiento informado y/o asentimiento a participar en el estudio. Una vez firmado el consentimiento informado y en su caso asentimiento, se procedió a realizar el llenado de Formato de recolección de datos que incluyó anamnesis y exploración clínica del paciente. Se realizó la colección de la muestra de orina con técnica estandarizada (ver Anexo 9) para el procesamiento del examen general de orina y urocultivo en el laboratorio clínico.

En aquellos pacientes en quienes se determinó por sus características clínicas y resultados de examen de orina presentaron infección de vías urinarias bajas no complicadas, se inició el manejo con tratamiento con Nitrofurantoina eligiendo a los pacientes mediante aleatorización de los mismos, de manera que se contó con dos grupos, en el grupo I se inició manejo con Nitrofurantoina en dosis cada 6hrs y el grupo II con la administración de Nitrofurantoina a dosis cada 8hrs. Se instruyó al familiar responsable en la administración del medicamento y se le citó a los 3 días a los pacientes de ambos grupos para su revisión por el personal estandarizado para la revisión clínica del paciente. Al momento de la revisión, se correlacionaron los datos reportados en el formato de recolección de datos durante la evaluación inicial con los síntomas reportados por la madre, para asegurar que el seguimiento de los síntomas haya sido congruente, se realizó así mismo la medición de marcadores biológicos mediante la toma de labstix y de Examen General de Orina.

Para evitar sesgo debido a pérdidas y abandonos (sesgo de desgaste) a lo largo del estudio, así como su exclusión del análisis estadístico, y asegurar el apego al tratamiento se realizaron por parte del personal asignado al estudio, llamadas telefónicas previo a la cita concertada, para recordarles la fecha y hora de su cita próxima, así como recordarles el consumo adecuado del medicamento, y para

verificar que se administró de acuerdo a las indicaciones médicas.

Se citaron a los pacientes a los 7 días de in inicio del protocolo para realizar la revisión clínica y de marcadores biológicos así como para la toma de la muestra urinaria para la realización de urocultivo y se consignaron en la hoja de recolección de datos la presencia de efectos secundarios al medicamento. Posteriormente se citó a los pacientes a los 15 días para una última revisión clínica y toma de muestra urinaria así como para revisar resultado de urocultivos realizados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Toda la información fue capturada en una base de datos previamente diseñada. Inicialmente se procedió a verificar la consistencia de la información entre la base de datos y los cuestionarios. Sólo se realizó una captura.

El análisis univariado comprendió un reporte de frecuencias simples de las variables sociodemográficas (género, edad, estrato de procedencia y hacinamiento) y clínicas (disuria, ataque al estado general, dolor abdominal, poliaquiuria, hiporexia, fiebre, artralgias, irritabilidad, antecedente de infección de vías urinarias previas, tratamiento antimicrobiano en infección previa y resultado de urocultivo) en la fase basal del estudio.

La variable que se utilizará para evaluar eficacia es el resultado del urocultivo al final del tratamiento de cada sujeto, dado que el presente ensayo es un estudio de equivalencia, esperamos que se cumpla la hipótesis planteada de que la nitrofurantoina es equivalente cada 8h versus cada 6h, por lo que el desenlace es el mismo para los dos grupos de estudio: la erradicación de la infección, que se interpreta a través de la negativización del urocultivo.

Las variables clínicas disuria, ataque al estado general, dolor abdominal, poliaquiuria, hiporexia, fiebre, artralgias e irritabilidad en los días de seguimiento 3, 7, y 15 se analizaron mediante análisis bivariado con prueba de Chi cuadrada, dado que su remisión está asociada a la erradicación de la infección.

Todos los sujetos participantes en el ensayo clínico fueron analizados, de acuerdo al grupo al que fueron asignados, dado que no hubo pérdidas al seguimiento de los sujetos incluidos, se analizaron los 24 sujetos.

La base de datos fue analizada con el paquete estadístico Statistical Package Social Science (SPSS) versión 12.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio siguió rigurosamente los principios de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas⁵⁴, así como de la Declaración de Helsinki⁵⁵ y de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud⁵⁶, en su Capítulo II artículo 65, en su Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, considerando que es una investigación con riesgo mayor que el mínimo (categoría III), lo que refiere a aquellos estudios (que tienen las probabilidades de afectar al sujeto significativamente, como son los ensayos con los medicamentos...los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos entre otros)

Por ningún motivo, los autores de este trabajo han revelado la identidad de los pacientes y siempre se respetó la confidencialidad de las mismas como parte de las Buenas Prácticas Clínicas y de Investigación.

Se presentó para su aprobación al Comité de Investigación y al Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría con número de registro 087/2010.

Fecha de aprobación por el Comité de Investigación: 26 de octubre de 2010

Fecha de aprobación por el Comité de Ética: 12 de noviembre de 2010.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores de este estudio declaramos no tener NINGÚN CONFLICTO DE INTERÉS y certificamos no tener una relación o participación pasado o presente en cualquier organización o entidad que tenga un interés económico en el tema, de tal forma que sea capaz de influir en nuestro juicio, incluyendo conflictos personales, políticos, académicos, de tipo económico o de cualquier índole⁵⁷.

SEGURIDAD DEL PACIENTE, EFECTOS ADVERSOS

En caso de efectos adversos directamente relacionado con el medicamento, se seguirían los procedimientos normados en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2002 sobre la Instalación y Operación de la Farmacovigilancia⁵⁸.

De acuerdo a la NOM-220-SSA1-2002 se define efecto adverso en el caso de que un paciente presente resistencia antimicrobiana a la Nitrofurantoina o que su respuesta inhibitoria a la misma fuera ineficaz, en estos casos se decidió como tratamiento alternativo el Ceftibuten, que es una cefalosporina de tercera generación, cuyas propiedades farmacológicas se detallan en el Anexo 4^{47,48}.

RECURSOS PARA LA INVESTIGACIÓN

Para la realización de este estudio, se contó con el apoyo de la Fundación Lusara para la Investigación Científica quien procesó las muestras de orina (urocultivo y examen general de orina). Los costos estuvieron a cargo de la Fundación mencionada. Contacto responsable de Fundación Lusara: Dr. Carlos Amábile Cueva

Recursos Materiales	
Instituto Nacional de Pediatría	
Se trabajó con la infraestructura instalada del servicio de urgencias	
Material	Cantidad
Estetoscopio pediátrico	1
Estetoscopio de adulto	1
Báscula con estadímetro	1
Fundación Lusara para la Investigación Científica	
Material	Cantidad
Tiras reactivas para orina	200
Bolsas colectoras de orina	200
Recipiente de boca ancha con tapa de rosca hermético y estéril	200
Termo para guardar y transportar las muestras de orina al laboratorio	2
Guantes estériles	100 pares
Gasas estériles	100
Jabón	2 frascos
Agua inyectable	10 frascos
Sanitas	200
Nitrofurantoina frasco suspensión 25mg/5ml	200
Material	Cantidad
Laboratorio Clínico para el procesamiento de las muestras de orina	1
Recursos Humanos	
	Cantidad
Médico Pediatra	1
Técnico de Laboratorio	1
Mensajero	1

RESULTADOS

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de noviembre de 2010 a febrero de 2012. Se incluyeron en el estudio a los pacientes que acudieron al Servicio de Urgencias de la Institución con un cuadro clínico compatible con Infección de Vías Urinarias bajas no complicadas, que cumplieron los criterios de selección.

Se realizó escrutinio a 40 sujetos, sin embargo, se excluyeron 16 pacientes por no cumplir con los criterios de selección, y se aleatorizaron 24 pacientes, de los cuales previamente se obtuvo firma de consentimiento informado y asentimiento en el caso de mayores de 12 años de edad.

Se realizó una aleatorización en bloques balanceados donde al término de este estudio quedaron 12 pacientes por grupo de intervención. Siendo el Grupo 1 el grupo de estudio con administración de nitrofurantoina cada 8h y el grupo 2 con administración de nitrofurantoina cada 6h. Los pacientes incluidos en ambos grupos tuvieron un periodo de seguimiento de 15 días, durante los cuales se realizaron examen general de orina, reporte de seguimiento de síntomas así como obtención de urocultivo. No se reportaron pérdidas al seguimiento, ningún paciente fue excluido del estudio, por lo que el análisis de los datos se basó en los pacientes inicialmente asignados. (Ver Diagrama de flujo del proceso de los sujetos de estudio)

La edad de los participantes se reportó con un promedio de 7.9 años (min-máx 2- 17) \pm 4.4. En cuanto al género, se incluyeron en el grupo 1 una mujer y 11 hombres, en el grupo 2 se incluyeron 10 mujeres y 2 hombres.

En relación a las características sociodemográficas 11 pacientes del grupo 1 proceden de estrato urbano y 1 paciente de estrato rural; en el grupo 2, los 12 pacientes proceden de estrato urbano. Se reporta hacinamiento en 5 pacientes del grupo 1 y 6 pacientes del grupo 2.

Todos los pacientes incluidos son previamente sanos, no cuentan con ninguna patología agregada y al momento de su inclusión contaron con esquema de vacunación completa de acuerdo a la edad presentada.

El antecedente de al menos una infección de vías urinarias no complicada previa diagnosticada fue reportado en 7 pacientes del grupo 1 y 10 pacientes del grupo 2. El tratamiento mencionado por el familiar responsable que se administró en ese evento previo en los pacientes incluidos en el grupo 1 fueron cefuroxima, amikacina, azitromicina y cefixime; tres familiares no recordaron el tratamiento; en el grupo 2 se reportó la administración de cefuroxima, ceftriaxona, amoxicilina, trimetropim con sulfametoxazol y ciprofloxacino, dos familiares no recordaron el tratamiento antimicrobiano y un paciente no recibió tratamiento.

Mediciones basales

En relación a las características clínicas presentadas por los pacientes, la sintomatología más común reportada en ambos grupos fue disuria, ataque al estado general, dolor abdominal, poliaquiuria, hiporexia, fiebre, artralgias e irritabilidad. En el cuadro 12 se resumen los datos sociodemográficos y clínicos obtenidos en ambos grupos.

Al inicio del tratamiento sólo se tomaron 22 muestras para examen general de orina en el mismo número de pacientes, ya que en 2 pacientes no fue posible recabar la muestra por ser muy escasa, a lo que se prefirió tomar la muestra para el urocultivo.

Los resultados del examen general orina basal reportaron la presencia de leucocitos, nitritos positivos, sedimento urinario, eritrocitos, y bacterias. (Datos resumidos en el cuadro 13).

El germen que con mayor frecuencia se aisló en los urocultivos fue *E. coli*, seguido de *P. mirabilis* y *S. saprophyticus*. (Gráfico 7)

Seguimiento del día 1 al día 15.

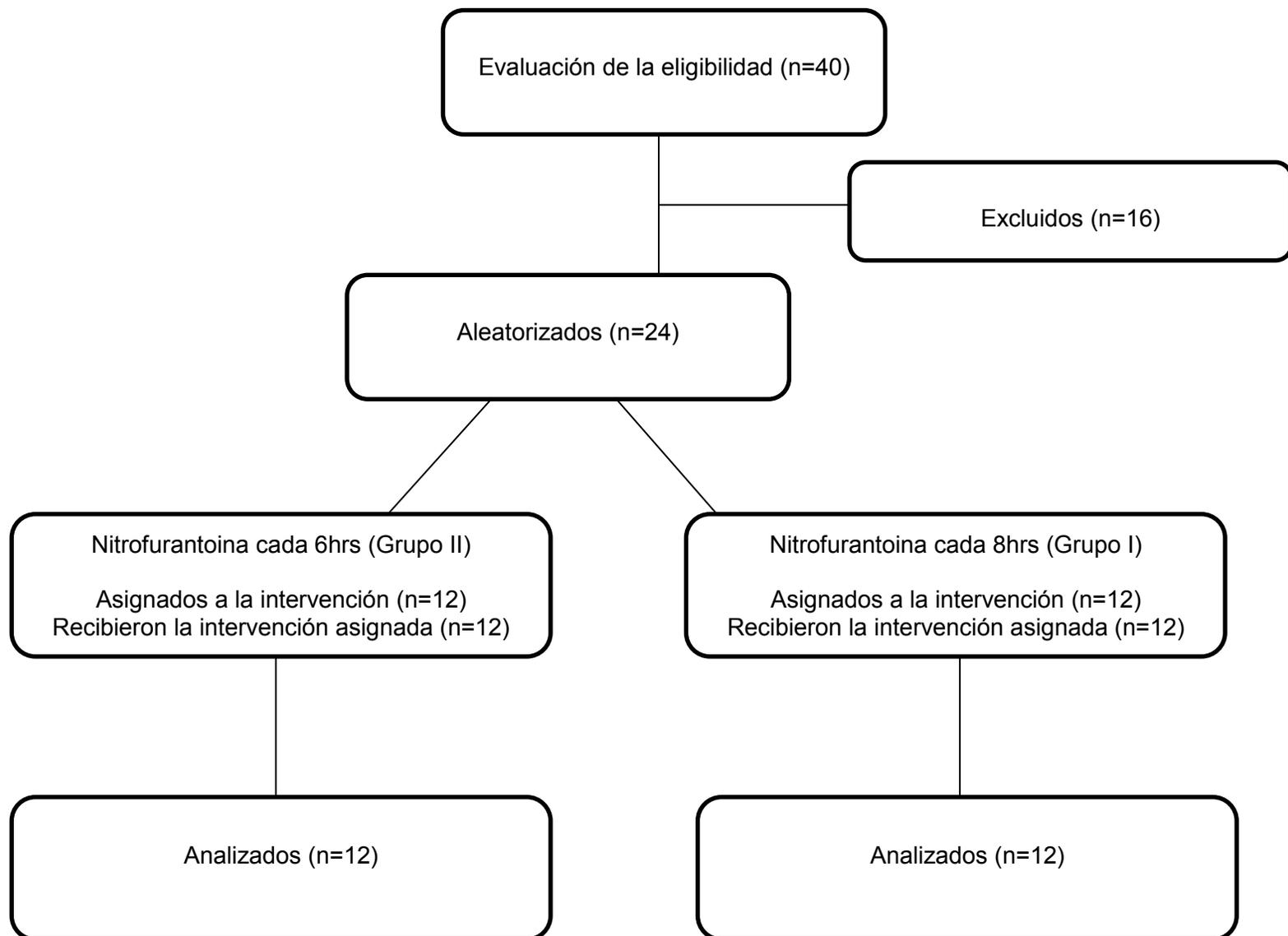
Los síntomas clínicos y su desenlace se reportaron de la siguiente manera:

En la presentación y evolución de los síntomas clínicos, no se observaron diferencias significativas en cuanto al número de pacientes por síntoma y por grupo de estudio así como por número de sujetos y grupo de intervención.

En el desenlace de los síntomas clínicos interpretados como su remisión no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio. (Cuadro 14.)

Al término del tratamiento de ambos grupos, todos los sujetos de estudio tuvieron remisión completa de los síntomas y urocultivos sin desarrollo de patógenos.

Diagrama de flujo del proceso de los sujetos a través de las fases del estudio



Cuadro 12. Características demográficas y clínicas en 24 sujetos al inicio del estudio (medición basal)			
Sintomatología	Grupo 1 (nitrofurantoina cada 8h) n=12	Grupo 2 (nitrofurantoina cada 6h) n=12	p
Género			
Mujeres	1	10	NS
Hombres	11	2	
Zona de procedencia			
Urbano	11	12	NS
Rural	1	0	
Hacinamiento ^a			
Sí	5	6	NS
No	7	6	
Infección de vías urinarias previas al estudio			
Sí	7	10	NS
No	5	2	

Cuadro 12. Características demográficas y clínicas en 24 sujetos al inicio del estudio (medición basal)			
Sintomatología	Grupo 1 (nitrofurantoina cada 8h) n=12	Grupo 2 (nitrofurantoina cada 6h) n=12	p
Tratamiento antimicrobiano en IVU previa			
Sí	7	9	NS
No	5	3	
Disuria			
Sí	7	6	NS
No	5	6	
Ataque al Estado General			
Sí	7	8	NS
No	5	4	
Dolor abdominal			
Sí	8	6	NS
No	4	6	
Polaquiuria			
Sí	7	5	NS
No	5	7	

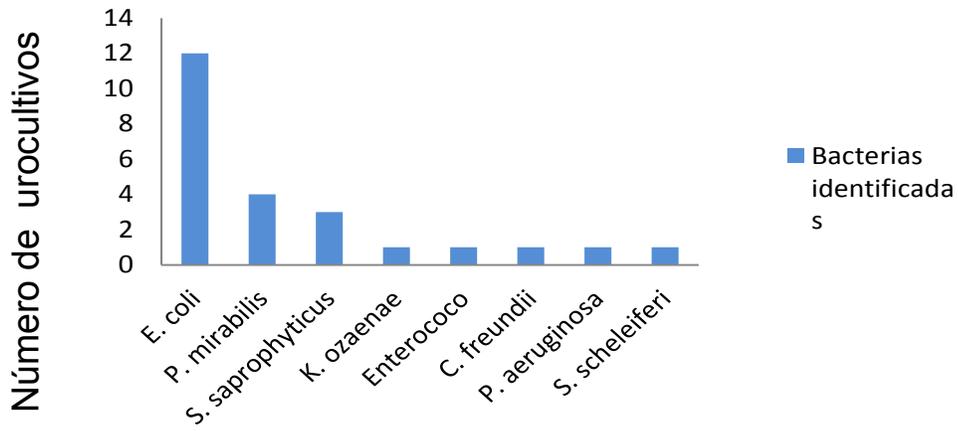
Cuadro 12. Características demográficas y clínicas en 24 sujetos al inicio del estudio (medición basal)			
Sintomatología	Grupo 1 (nitrofurantoina cada 8h) n=12	Grupo 2 (nitrofurantoina cada 6h) n=12	p
Hiporexia			
Sí	6	5	NS
No	6	7	
Fiebre			
Sí	6	3	NS
No	6	9	
Artralgias			
Sí	4	3	NS
No	8	9	
Irritabilidad			
Sí	3	1	NS
No	9	11	

^aHacinamiento: Número de personas / Número de cuartos dormitorio

Cuadro 13. Datos obtenidos en el examen general de orina basal			
VARIABLES DE ESTUDIO	Grupo I (cada 8h)	Grupo II (cada 6h)	
	Numero de sujetos	Numero de sujetos	p
Leucocituria			
Sí	6	6	NS
No	6	6	
Eritrocituria			
Sí	1	2	NS
No	11	10	

Cuadro 13. Datos obtenidos en el examen general de orina basal			
VARIABLES DE ESTUDIO	Grupo I (cada 8h)	Grupo II (cada 6h)	p
Nitritos			
Positivos	5	6	NS
Negativos	7	6	
Sedimento			
Abundante	4	6	NS
Moderado	3	1	
Bacterias			
Abundante	7	8	NS
Moderado	1	0	

Gráfico 7. Distribución del tipo de bacterias en los urocultivos en 24 pacientes al inicio del estudio (medición basal)



Cuadro 14. Seguimiento de síntomas							
Variable de estudio	Período de Seguimiento en pacientes que presentaron síntomas						
	Día 3		Día 7		Día 15		
	Grupo 1 N	Grupo 2 N	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	p
Disuria							
Tuvo	5	2	2	2	0	2	NS
No tuvo	2	4	2	2	0	0	
Ataque al estado general							
Tuvo	4	6	2	1	0	0	NS
No tuvo	3	2	2	5	2	1	
Dolor abdominal							
Tuvo	2	5	0	1	0	0	NS
No tuvo	6	1	2	4	0	1	

Cuadro 14. Seguimiento de síntomas

Variable de estudio	Período de Seguimiento en pacientes que presentaron síntomas						
	Día 3		Día 7		Día 15		
	Grupo 1 N	Grupo 2 N	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	p
Poliaquiuria							
Tuvo	2	2	0	2	0	0	NS
No tuvo	5	3	2	0	0	2	
Hiporexia							
Tuvo	3	4	2	1	0	0	NS
No tuvo	3	1	1	0	2	1	
Fiebre							
Tuvo	1	1	0	0	0	0	NS
No tuvo	5	2	1	1	0	0	

Cuadro 14. Seguimiento de síntomas

Variable de estudio	Período de Seguimiento en pacientes que presentaron síntomas						
	Día 3		Día 7		Día 15		
	Grupo 1 N	Grupo 2 N	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	p
Artralgias							
Tuvo	2	3	0	1	0	0	NS
No tuvo	2	0	2	2	0	1	
Irritabilidad							
Tuvo	1	1	0	0	0	0	NS
No tuvo	2	0	1	1	0	0	

DISCUSIÓN

La discusión de nuestro estudio, se realiza acorde a la Declaración CONSORT, acorde a los Criterios de Publicación del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas 2010.⁶²

El presente estudio se realizó con el objetivo de comparar la eficacia en la administración de Nitrofurantoina cada 8hrs vs contra la habitual cada 6hrs, dada la hipótesis estructurada de que la administración de la nitrofurantoina cada 8hrs es igualmente eficaz que su administración cada 6hrs para erradicar la infección de vías urinarias no complicadas en la población pediátrica.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado controlado, se llevó a cabo siguiendo el rigor metodológico establecido por los autores, en el cual no se realizaron cambios en la metodología después de haberlo iniciado, no se realizó ninguna enmienda del protocolo ante los Comités de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Pediatría en donde se llevó a cabo.

Se incluyeron en el estudio 24 sujetos, se formaron dos grupos de intervención con la administración de nitrofurantoina a dosis de cada 6hrs y cada 8hrs comparando su eficacia en ambos grupos. Los sujetos de estudio se incluyeron de acuerdo a los criterios de selección determinados: pacientes pediátricos de cualquier sexo, de rango de edad entre los 2 y 18 años con síntomas clínicos y /o de laboratorio compatibles con una infección de vías urinarias bajas no complicadas, de cualquier nivel socioeconómico, que no presentaran ninguna patología de base cuyo manejo y tratamiento interfiriera con la enfermedad a estudiar. Se incluyeron a los sujetos que acudieron al servicio de urgencias del Instituto Nacional de Pediatría. Al ejecutar rigurosamente la metodología planteada y el cumplimiento de los criterios de selección de los sujetos de estudio eliminamos la posibilidad de tener sesgos de selección.

La intervención principal fue la administración de nitrofurantoina administrada cada 8hrs en el grupo 1 de sujetos y su administración cada 6hrs en el grupo 2 a la dosis de 7mg/kg/día durante 7 días, previa historia clínica compatible con infección de vías urinarias, así como la obtención de muestra de orina para la realización de examen

general de orina y urocultivo basal. Los datos basales de los sujetos de estudio se registraron en un formato de recolección de datos diseñado expresamente por los autores del estudio. La intervención en ambos grupos se realizó con el mismo medicamento, nitrofurantoina, sólo se hizo diferencia en el tiempo de administración, en el grupo 1 se administró cada 8hrs y en el grupo 2 se administró cada 6hrs.

El seguimiento de los sujetos se realizó en los días 3, 7 y 15 posteriores a la inclusión al estudio; durante el seguimiento se registraron los datos clínicos y de laboratorio en un formato de recolección de datos diseñado expresamente.

Las variables de desenlace fueron la erradicación de la infección de vías urinarias interpretada como negativización del urocultivo al término del tratamiento, así como la desaparición de los síntomas clínicos. La desaparición de los síntomas clínicos se evaluó durante el seguimiento de los días 3, 7 y 15. Los resultados de los urocultivos se evaluaron al finalizar el tratamiento de cada sujeto. No hubo cambios en las variables de respuesta después de haber iniciado el estudio.

Para la obtención del tamaño de muestra se calcularon tres escenarios de trabajo en función de posibles diferencias, clasificándose en un escenario de mayor precisión (diferencia=0.05), escenario de mediana precisión (diferencia=0.10) y escenario de baja precisión (diferencia=0.15); para la factibilidad del estudio, se utilizó el escenario con una diferencia del 15%, quedando 168 sujetos.

La técnica de aleatorización se realizó mediante el programa random.com, con 14 bloques balanceados de 12 casillas. El proceso de aleatorización fue realizado con apoyo del departamento de metodología del Instituto Nacional de Pediatría. Los investigadores del estudio seleccionaron a los pacientes acorde a los criterios de selección, y asignaron a cada sujeto de estudio al grupo de intervención correspondiente según la aleatorización.

En cuanto al cegamiento, después de asignar las intervenciones, se mantuvo cegado al personal de laboratorio encargado del procesamiento y análisis de las muestras de orina.

Para el análisis estadístico se realizó un análisis univariado que comprendió frecuencias simples de las variables sociodemográficas y clínicas en la base inicial del estudio. Para las variables obtenidas durante el seguimiento del estudio se

realizó un análisis bivariado con prueba de t de student. Los datos obtenidos de todos los sujetos incluidos en el estudio fueron analizados de acuerdo al grupo al que fueron asignados. No se presentaron pérdidas al seguimiento de los sujetos. Todos los sujetos completaron la fase inicial, de seguimiento y de terminación del estudio. Se analizaron todos los sujetos incluidos en el estudio. La base de datos en la que se capturó la información de los sujetos de estudio fue diseñada exprofeso, en la cual se realizó una sola captura, y los datos obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico Statistical Package Social Science (SPSS) versión 12. No se realizaron análisis secundarios.

Para cada grupo se asignaron de manera aleatoria 12 sujetos por grupo los cuales recibieron el tratamiento al intervalo de tiempo asignado y todos se incluyeron en el análisis principal, por lo que dicho análisis se basó en los grupos inicialmente asignados. No hubo pérdidas ni exclusiones después de la aleatorización e inicio del estudio. Se realizó la inclusión de los pacientes en el periodo comprendido de noviembre de 2010 a febrero de 2012. El estudio fue finalizado debido a que el flujo de pacientes se redujo y ya no se captaban más pacientes. Se presenta en una tabla las características basales demográficas y clínicas de cada grupo.

No se presentaron eventos adversos en los sujetos incluidos en el estudio.

El estudio fue registrado y aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Pediatría con el número 087/2010. Con fecha de aprobación por el Comité de Investigación: 26 de octubre de 2010 y fecha de aprobación por el Comité de Ética: 12 de noviembre de 2010. Se puede acceder al protocolo completo del ensayo en los registros de los Comités mencionados anteriormente y en la Biblioteca central de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Este estudio siguió rigurosamente los principios de las Normas de Buenas Prácticas Clínicas, la Declaración de Helsinki del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud⁵⁶, en su Capítulo II artículo 65, en su Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17.

Por ningún motivo, los autores de este trabajo han revelado la identidad de los pacientes y siempre se respetó la confidencialidad de las mismas como parte de las Buenas Prácticas Clínicas y de Investigación.

Los autores de este estudio declaramos no tener NINGÚN CONFLICTO DE INTERÉS y certificamos no tener una relación o participación pasado o presente en cualquier organización o entidad que tenga un interés económico en el tema, de tal forma que sea capaz de influir en nuestro juicio, incluyendo conflictos personales, políticos, académicos, de tipo económico o de cualquier índole.

Para la realización de este estudio, se contó con el apoyo de la Fundación Lusara para la Investigación Científica quien procesó las muestras de orina (urocultivo y examen general de orina). Los costos estuvieron a cargo de la Fundación mencionada.

La principal limitación del estudio es el tamaño de muestra, dado que se incluyeron 24 sujetos; no fue posible cumplir el tamaño de muestra calculado al inicio del estudio; dentro de las estrategias para poder incluir al mayor número de sujetos al estudio, fue hacer contacto en la jurisdicción de los centros de salud de la delegación a la cual pertenece la institución en la que se llevó a cabo el estudio, con el objetivo de solicitar su apoyo para la referencia de los pacientes candidatos al estudio, sin embargo, por cuestiones administrativas y de reglamento, no fue posible que se nos refirieran los pacientes candidatos de los centros de salud, dado que la infección de vías urinarias bajas no complicadas es considerada una patología a de primer nivel de atención que debe ser atendida en los centros de salud, por lo que no se tuvo éxito en lograr la referencia de los pacientes al Instituto Nacional de Pediatría.

Los hallazgos obtenidos en este estudio son aplicables a la práctica clínica, dado que el medicamento estudiado es un medicamento seguro, la tolerancia al medicamento fue constante y no se presentaron eventos adversos y a pesar de que los datos analizados no fueron estadísticamente significativos, la administración de nitrofurantoina en los pacientes con infección de vías urinarias bajas no complicadas tuvo un efecto positivo en ambos grupos erradicando la infección en todos los sujetos de estudio.

Las variables sociodemográficas encontradas y el antecedente de infección de vías urinarias previas no tuvieron significancia estadística para la presentación y evolución de la enfermedad. No existieron factores de riesgo en los sujetos que pudieran ser considerados variables confusoras.

E. coli continúa siendo en la población pediátrica estudiada la principal bacteria causante de las infecciones de vías urinarias, dato que continúa siendo similar a lo reportado en la literatura nacional y mundial.

La presentación clínica de los pacientes pediátricos con infección de vías urinarias fue similar a lo reportado en la literatura y sigue demostrándose que la características clínicas que presentan los niños varían dependiendo de su edad.

Clínicamente la desaparición de los síntomas fue igualmente eficaz en ambos grupos y en el grupo 1 desaparecieron en menor tiempo que el grupo 2, sin embargo, al analizar los datos obtenidos en todos los sujetos de estudio, los resultados estadísticos no fueron significativos.

Los resultados estadísticos obtenidos sugieren que la administración de nitrofurantoina cada 8 horas versus cada 6 horas en pacientes pediátricos con infección de vías urinarias bajas no complicadas es igualmente eficaz.

Se menciona en la literatura la prevalencia de las infecciones de vías urinarias en los pacientes pediátricos varía de acuerdo a la edad y sexo, (después del año de edad, 3% en niños y de 5 a 8% en niñas)¹, sin embargo, en este estudio no se mostró reflejada esta diferencia, dado que de todos los sujetos incluidos se presentaron 11 mujeres y 13 hombres, sin embargo, hay que tomar en cuenta que el tamaño de muestra es la mayor limitante para establecer diferencias en la edad y sexo.

Los datos clínicos de infección de vías urinarias que presentan los pacientes pediátricos varían con la edad, siendo en la mayoría de ellos inespecíficos, los datos clínicos más comunes reportados en la literatura de acuerdo a los diferentes grupos de edad; en mayores de tres meses se mencionan como los más comunes poliaquiuria, incontinencia y dolor abdominal, y los menos comunes vómito, hematuria y orina turbia². En este estudio los síntomas clínicos más comúnmente presentados de acuerdo a la frecuencia presentada fueron ataque al estado general, dolor abdominal, disuria, poliaquiuria, hiporexia, fiebre, artralgias e irritabilidad.

Se realizó una revisión exhaustiva de la literatura con respecto a infección de vías urinarias en población pediátrica y el uso de nitrofurantoina al inicio de este estudio, para la búsqueda e identificación de los ensayos clínicos se siguió la metodología de las revisiones sistemáticas del Manual de Revisores Cochrane.

Se obtuvieron de los Ensayos clínicos reportados, sólo dos que incluyeron población pediátrica. En uno de ellos se realizó comparación de trimetoprim/sulfametoxazol con nitrofurantoina, con una duración del tratamiento de 10 días en 40 pacientes pediátricos de 5 meses a 15 años de edad con infección de vías urinarias bajas no complicadas, no se reportó una diferencia estadísticamente significativa en el comportamiento entre ambos fármacos; los resultados de los urocultivos de ambos grupos reportaron una alta incidencia de *E. coli*. En las 72hrs siguientes al inicio del tratamiento todos los urocultivos se reportaron negativos⁴⁰; se consideró que uno de los factores asociados a la ausencia de una diferencia entre ambos fármacos fue el tamaño de la muestra.

El otro ensayo clínico realizado en pacientes pediátricos fue realizado en 130 pacientes de 1 a 15 años de edad; con el tratamiento como profiláctico de Nitrofurantoina comparada con trimetoprim/sulfametoxazol en un periodo de tiempo de administración de seis meses, en el cual se reportó que la Nitrofurantoina como profiláctica tuvo una menor tasa de resistencia y de reinfecciones que el trimetoprim/sulfametoxazol. Este estudio se realizó estudiando el fármaco como profiláctico, pero no en la infección aguda en el paciente pediátrico⁴¹.

Existen ensayos clínicos controlados en donde se compara la nitrofurantoina con otros esquemas antimicrobianos, principalmente con trimetoprim, en donde se reportó con una menor resistencia bacteriana. La mayoría de estos estudios se realizaron en población adulta y *E.coli* fue el patógeno más comúnmente reportado^{29,40,41,42,43}.

En nuestro país los estudios que se han realizado sobre esta patología y nitrofurantoina han sido sobre resistencias bacterianas de los antibióticos en infección de vías urinarias, los sujetos de estudio han sido población adulta, pacientes sexualmente activas o embarazadas, y en uno de ellos se incluyeron pacientes menores de 14 años^{21,22,23}.

La importancia de este estudio es la intervención realizada exclusivamente en pacientes pediátricos, sobre la administración de nitrofurantoina a intervalos de tiempo distintos, son pocos los estudios que se han reportado acerca de nitrofurantoina en pacientes pediátricos con infección de vías urinarias, cuyo tema de investigación es la resistencia bacteriana, ninguno de los estudios han evaluado la eficacia.

CONCLUSIONES

A pesar de que la muestra obtenida es pequeña, los datos sugieren que el tratamiento administrado cada 8hrs es comparable al tratamiento administrado cada 6hrs, mostrando ambos ser eficaces para la erradicación de las infecciones de vías urinarias en los pacientes pediátricos.

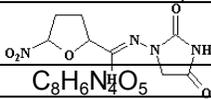
En la literatura no está reportado un ensayo clínico controlado que se realice exclusivamente en la edad pediátrica con nitrofurantoina en infecciones de vías urinarias bajas no complicadas por lo que es necesario la continuidad en esta línea de investigación para comprobar los datos que se sugieren en este estudio, ya que esta enfermedad continúa siendo multitratada con antimicrobianos que hemos comprobado presentan tasas altas de resistencia, perpetuando la infección en los pacientes pediátricos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consenso Mexicano en Infecciones de Vías Urinarias en Pediatría. Acta Pediatr Mex 2007;28(6):289-93.
2. Urinary tract infection in children - diagnosis, treatment and long-term management Clinical Guideline. August 2007. Funded to produce guidelines for the NHS by NICE.
3. Kucers, A., Crowe, S.M., Grayson, M.L., and Hoy, J.F. The use of antibiotics, 5th. 1997. Eds. Oxford, Butterworth-Heinemann.
4. Petri, W.A. Sulfonamides, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, and agents for urinary tract infections. In The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed, L.L. Brunton, J.S. Lazo, and K.L. Parker, Eds. New York, McGraw-Hill.2006. pp. 1111-1126.
5. CLSI (2007).Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, seventeenth informational supplement, document M100-S17. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute.
6. Guelen, P.J.M., Boerema, J.B.J., and Vree, T.B. Comparative human bioavailability study of macrocrystalline nitrofurantoin and two prolonged-action hydroxymethylnitrofurantoin preparations. Drug Inteli Clin Pharm 1988;(22),959-964
7. CIE-10. <http://www.revmed.unal.edu.co/obro/subpages/cie10>.
8. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (SUIVE). Número 51 Volumen 26 Semana 51 Del 20 al 26 de diciembre de 2009.
9. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (SUIVE). Número 52 Volumen 26 Semana 52 Del 27 de diciembre de 2009 al 2 de enero de 2010.
10. Zorc J, Levine D, Platt S et al. Clinical and demographic factors associated with urinary tract infections in young febrile infants. Pediatrics 2005;116:644-48.
11. Practice Parameter: The Diagnosis, Treatment, and Evaluation of the Initial Urinary Tract Infection in Febrile Infants and Young Children. Committee on Quality Improvement Subcommittee on Urinary Tract Infection. PEDIATRICS Vol. 103 No. 4 April 1999; 843-852.
12. FUENTE: Archivo Clínico, Instituto Nacional de Pediatría
13. Temas de Bacteriología y Virología Médica. M. Torres, a. Mattera. Capítulo 11; 189.196.
14. Naveen R, Mathai E. Some virulence characteristics of uropathogenic *Escherichia coli* in different patient groups. J Med Res 122, August 2005, pp 143-147.
15. Rodríguez AG. Principales características y diagnóstico de los grupos patógenos de *Escherichia coli*. Salud Pública de México, vol.44, no.5; septiembre-octubre de 2002, 464-475.
16. Blanco M, Blanco J, Blanco JE, Alonso MP, Abalia I, Rodríguez E, Bilbao JR, Umaran A. Factores de virulencia y serogrupos O de *Escherichia coli* causantes de infecciones urinarias comunitarias. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995; 13: 236-241.
17. Valeria Souza, Martha Rocha, Luisa Sander y Luis E. Eguiarte Historia natural, ecología y evolución de la patogenicidad en *Escherichia coli*. Departamento de Ecología Evolutiva, Instituto de Ecología, Universidad Nacional Autónoma de México.
18. CDC <http://www.cdc.gov>
19. Clinical Laboratory Technical Procedure Manuals; Approved Guideline, GP02-A5 . Lucia M. Berte, Fifth Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute / 14-Mar-2006. CLSI/NCCLS GP02A5
20. Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana. Stephen J. Cavalieri. American Society for Microbiology. 2005
21. Arredondo JL, Soriano D, Solórzano F, Arbo A, Coria R, Arzate P. Resistance of uropathogenic bacteria to first-line antibiotics in Mexico City: a multicenter susceptibility analysis. Curr Ther Res 2007;68;120-126.
22. Arredondo JL, Amábile CF. High resistance prevalence towards ampicilin, co-trimoxazole and ciprofloxacin, among uropathogenic *Escherichia Coli* isolates in Mexico City. J Infect Developing Countries 2008;2;350-353.
23. Guajardo CE, González PM, Ayala JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar?. Salud Publica Mex 2009;51:155-158

24. Guzmán M, Istúriz RE. Antimicrobial drug resistance in Latin America and the Caribbean. Antimicrobial resistance in developing countries. A Sosa DK, Byarugada CF, Amábile-Cueva I, Oikeke SK, and Hsueh. Eds New York Springer, pp 331-345.
25. Olson, RP, Harrell LJ, Kaye KS. Antibiotic resistance in urinary isolates of *Escherichia Coli* from college women with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemoter* 2009;(53):1285-1286.
26. Tena D, González A, González JC, Heredero E, Illescas S, Sáinz C, Seseña G. Evolución del patrón de sensibilidad de *Escherichia coli* en infecciones del tracto urinario diagnosticadas en la comunidad durante el periodo 2003-2007. Estudio multicéntrico en Castilla la Mancha. *Rev Esp Quimioter* 2010;23(1):36-42.
27. Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Médica*. Joel G Hardman, Lee E. Limbird. Editor consultor Alfred Goodman Gilman. Sección VIII Quimioterapia de las Enfermedades Microbianas. Capítulo 44, Antimicrobianos. McGrawHill. Décima Edición Páginas 1202-1023.
28. IPCS INCHEM Home. Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations. Enlace <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/pim377.htm>
29. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;(167); 2207-2212.
30. Guelen, P.J.M., Boerema, J.B.J., and Vree, T.B. (1988). Comparative human bioavailability study of macrocrystalline nitrofurantoin and two prolonged-action hydroxymethylnitrofurantoin preparations. *Drug Inteli Clin Pharm* 1988,(22);959-964
31. Buxton IL. Principles of prescription order writing and patient compliance. En the pharmacological basis of therapeutics LL Brunton, JS Lazo and KL Parker eds (New York McGraw-Hill) 2006. pp 1777-1786.
32. Sandegren, L, Lindqvist A, Kahlmeter G, Andersson DI. Nitrofurantoin resistance mechanisms and fitness cost. *J Antimicrob Chemother* 2008,(62);495-503.
33. Albert X, Huertas I, Pereiró I, Sanfélix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibióticos para la prevención de la infección urinaria recurrente en mujeres que no están embarazadas. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
34. Milo G, Katchman EA, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L Duración del tratamiento antibacteriano para la infección urinaria no complicada en mujeres. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
35. Lutters M, Vogt N Duración del tratamiento antibiótico para las infecciones urinarias bajas sintomáticas no complicadas en ancianas. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
36. Villar J, Widmer M, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM, Roganti A. Duración del tratamiento para la bacteriuria asintomática durante el embarazo. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
37. Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Estrógenos para prevenir la infección urinaria recurrente en mujeres postmenopáusicas. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
38. Hodson EM, Wheeler DM, Vimalchandra D, Smith GH, Craig JC. Intervenciones para el reflujo vesicoureteral primario (Hodson et al); Normas para el uso de sondas vesicales para el drenaje vesical prolongado. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
39. Vazquez JC, Villar J. Tratamientos para las infecciones urinarias sintomáticas durante el embarazo. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 2.
40. González E, Cairanza Q, Soto C, Romero P. Estudio Comparativo Sobre la Actividad de Trimetoprim—Sulfametopirazina y Nitrofurantoina en Infecciones Urinarias del Niño. *Rev. Chil. Pediatr* 1985,56(5): 341-344.
41. Brendstrup L, Hjelt K, Petersen K, Petersen S, Andersen E, Daugbjerg P, Stagegaard B, Nielsen O, Vejlsgaard R, Schou G. Nitrofurantoin versus Trimethoprim Prophylaxis in Recurrent Urinary Tract Infection in Children. A randomized, Double-blind study. *Acta Paediatr Scand* 1990,79:1225-1234.
42. Panella P, Pepe P, Serrao A. Terapia delle infezioni del tratto urinario con nitrofurantoina macrocristalli. *Minerva Urol Nefrol* 1995;47:99-102.
43. Abadi T, Pino J, Razeto L, Kojchen L, Pallavicini M. Dosis única de Sulfametoxazol-Trimetoprim versus nitrofurantoina por siete días en el tratamiento de la infección urinaria aguda no complicada en la mujer. *Rev Méd Chile*,1987;115:1166-1169.

44. Programa de Acción Específico Investigación para la Salud PAEIPS. 200-2012. Secretaría de Salud. Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad
45. Small Clinical Trials. Issues and Challenges. Charles H. Evans, Jr., and Suzanne T. Ildstad, *Editors*. Committee on Strategies for Small-Number-Participant. Chapter 2, Design of Small Clinical Trials. Pages 19-59. Clinical Research Trials. Board on Health Sciences Policy. INSTITUTE OF MEDICINE NATIONAL ACADEMY PRESS. Washington, D.C. 2003
46. <http://www.random.com>
47. IPCS INCHEM Home Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations. <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm>
48. The Internet Drug Index <http://www.rxlist.com/script/main>
49. Figueroa R, Arredondo JL. Comparison of the clinical and microbiologic efficacy of single-dosis ceftibuten, 3-dose ceftibuten, and 7-day trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of uncomplicated cystitis. *Current Therapeutic Research*. Vol 60, No.7. July 1999: 371-378.
50. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. Joseph Ma Argimon Pallás, Josep Jiménez Villa. Tamaño de la muestra. Tercera edición. Editorial Elsevier. 2004: 140-150 y 384.
51. <http://www.inegi.org.mx>
52. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas. 13ª Edición. Masson.
53. Moher D, Schulz K, Altman D. La Declaración CONSORT: Recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. *Rev Sanid Milit Mex*. 2002;56(1) Ene-Feb: 23-28.
54. Normas de Buenas Prácticas Clínicas. Conferencia Internacioal de armonización (CIARM) sobre requerimietnos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso en humanos. Guía Tripartita amrmonizada de la conferencia internacional de armonización.
55. Declaración de Helsinky.
56. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
57. Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: The Cochrane Library, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente).
58. Norma Oficial Mexicana NOM-220-ssa1-2002, Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. Enlace <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/220ssa102.html>
59. Anderson GG, Dodson KW, Hooton TM, Hultgren, SJ. Intracelular bacterias communities of uropathogenic Escherichia coli in urinary tract pathogenesis. *TRENDS in Microbiology*. Vol. 12 No. 9 September 2004.
60. Herrera Mendoza María Teresa. El papel del Biofilm en el proceso infeccioso y la resistencia. *Nova*, año/vol. 2, número 002. Enero-diciembre. 2004.
61. Blango MG, Mulvey MA. Persistence of Uropathogenic Escherichia coli in the Face of Multiple Antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, May 2010, p.1855-1863.
62. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to BiomedicalJournals: Writing and Editing for Biomedical Publicatio. Update April 2010. www.icmje.org
63. Boletín Epidemiológico del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Número 12, Volumen 31, Semana 12, del 16 al 22 de marzo de 2014.
64. Subsistema de Notificación Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades. Marzo 2013.
65. SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/ Estados Unidos Mexicanos 2012.

ANEXO 1. Características farmacológicas de la nitrofurantoina	
Nitrofurano sintético derivado producido por la condensación de 5-nitro-2-furaldehido con 1-aminohidantoina ^{27, 28}	
Propiedades Generales	
Antiséptico urinario Antimicrobiano	
Propiedades Biomoleculares	
Nombre estructural	1-(5-nitrofurfurilideneamino) hidantoina
Fórmula estructural	
Forma molecular	C ₈ H ₆ N ₄ O ₅
Peso molecular	238.2,
Propiedades Físicas	
Color	Amarillo limón
Forma	Cristales sólidos
Solubilidad	Agua 1:5000 Alcohol 1:2000 en etanol 1:16 dietilformamida
Descomposición	Se acelera cuando está en contacto con metales (hierro, aluminio)
Conservación	Contenedor de aire comprimido Protegido de la luz
Indicaciones	
Tratamiento inicial o recurrente de infecciones de vías urinarias	
Bacterias más susceptibles	E. coli, Enterobacter, Klebsiella
Bacterias menos susceptibles	Pseudomona, Proteus
No es efectiva en infecciones bacterianas sistémicas o algunos otros tejidos fuera del tracto urinario	
Administración	
Vía oral	
Indicaciones de administración	
Administrar con leche para minimizar la anorexia, náusea y vómito	
Dosis	
Niños	5 - 7mg/kg/día cada 6hrs
Adultos	50 a 100 mg cada 6hrs
Profilaxis	50 a 100 mg por la noche
Contraindicación Absoluta	
Pacientes hipersensibles al medicamento Derivados de nitrofuranos	
Contraindicación Relativa	
Deterioro renal (aclaramiento de creatinina <40ml/min) Diabetes mellitus Desequilibrio electrolítico Deficiencia de vitamina B Pacientes con riesgo de incremento de neuropatía periférica	
Farmacocinética	
Absorción	Desde el tracto gastrointestinal, principalmente en el intestino delgado
Biodisponibilidad	Estómago 87% * Incrementa hasta un 94% cuando se ingiere con comida

ANEXO 1. Características farmacológicas de la nitrofurantoina	
Farmacocinética	
Concentración plasmática	Seguida de una dosis oral de 100mg usualmente llega de 1 a 2hrs posteriores a su ingestión y es un promedio de 1ug/ml
Unión a proteínas plasmáticas	Del 25 al 90%
	Cruza la placenta y se excreta por la leche materna
Volumen de distribución	0.6L/kg
Vida media plasmática	20 a 60 minutos *se prolonga en pacientes con función renal alterada
Metabolismo	2/3 de la dosis es metabolizada en hígado Una pequeña fracción se reduce a aminofurantoina
Excreción	20-44% sin cambios en la orina en las primeras 24hrs 1% es excretada como aminofurantoina Es dializable
Toxicodinamia	
Daño hepático	Agudo y crónico a través de mecanismos inmunológicos o metabólicos Elevación de FA y aspartato transaminasa
Inmunológico	Desarrollo de anticuerpos antinucleares y antimúsculo liso
Daño pulmonar	Daño oxidativo mediante reclutamiento de neutrófilos activados
Neuropatía periférica	En pacientes con deterioro renal pre-existente o en pacientes con diabetes mellitus
Farmacodinamia	
Bacteriostática o bactericida	Dependiendo de las concentraciones y la susceptibilidad a los microorganismos
Actividad antibacteriana y el pH	Incrementa en un pH ácido
Toxicidad	
Exposición tóxica aguda	No ha sido reportada la exposición tóxica aguda del medicamento Las ingestiones agudas no han causado la muerte Los niveles no tóxicos o letales han sido determinados.
Duración de la exposición	Antes de la presentación de los síntomas de toxicidad pulmonar aguda varía desde 2 ó 3 días a varias semanas
Carcinogenicidad	
No parece ser carcinogénica Hay un incremento en el cáncer de ovario en ratones con antecedente de una administración crónica o en altas dosis del medicamento	
Teratogenicidad	
No hay evidencia de la relación del medicamento a defectos al nacimiento en animales o en humanos	
Interacciones	
Comida	Mejora significativamente la biodisponibilidad y duración de las concentraciones terapéuticas
Probenecid y sulfapyrazona	Inhibe su excreción renal Incrementa sus niveles plasmáticos
Antiácidos (Trisilicato de magnesio)	Disminuye la velocidad de absorción

ANEXO 1. Características farmacológicas de la nitrofurantoina	
Farmacocinética	
Quinolonas	La Nitrofurantoina antagoniza la actividad antibactericida de las quinolonas in vitro, lo que es posible que suceda en la célula viva
Acidificantes de la orina	Disminuyen su excreción
Efectos adversos	
Relacionados a la dosis	Anorexia Náusea Vómito
Polineuropatía periférica Neuritis óptica Daño hepático	Pueden ocurrir especialmente en pacientes con deterioro renal y por la deficiencia de vitamina B * Polineuropatía periférica ha sido reportada en niños de 10 meses a 18 años * El daño hepático es reversible con la suspensión de la administración de la Nitrofurantoina
Reacciones dermatológicas	Síndrome de Stevens Johnson Rash
Efectos hematológicos	Anemia hemolítica* Leucopenia Granulocitopenia Agranulocitosis Trombocitopenia Anemia aplásica * asociada con pacientes con deficiencia de G-6-FD
Antídoto	
No existe antídoto	

ANEXO 2						
Características de los Ensayos Clínicos que evalúan el efecto de la Nitrofurantoina						
AUTOR	Número de Sujetos			EDAD	Intervenciones	
	TOTAL	CASO	CONTROL		Tratamiento 1 mg/kg	Tratamiento 2 mg/kg
Gupta 2007	338	171	167	18 a 45	Nitrofurantoina 100 12 hrs 5 días	TMP/SMX 12 hrs 3 días
Panella 1995	101	50	51	49 a 52	Nitrofurantoina 100 8 hrs 7 días	TMP/SMX 100 6 hrs
Brendstrup 1990	130	60	60	1 a 15	Nitrofurantoina 1 a 1.5 6 meses	TMP/SMX 2 a 3 6 meses
Abadi 1987	100	50	50	> 15	Nitrofurantoina 300 8 hrs 7 días	TMP/SMX 160 – 320 Dosis única
González 1985	40	20	20	5 meses a 14 años	Trimetropin 3.2 12 hrs 10 días	Nitrofurantoina 5 6 hrs 10 días
Klastersky 1971	46	25	21	-	Eritromicina + Bicarbonato de Na 500 8 hrs	Nitrofurantoina 80 6 hrs

ANEXO 2
Características de los Ensayos Clínicos que evalúan el efecto de la Nitrofurantoina

AUTOR	Intervenciones		Resultados Principales
	Tratamiento 1 mg/kg	Tratamiento 2 mg/kg	
Gupta 2007	Nitrofurantoina 100 12 hrs 5 días	TMP/SMX 12 hrs 3 días	El patógeno más frecuente en los urocultivos fue E. coli. Sólo se analizaron los datos de 308 mujeres (148 con TMP y 160 con Nitrofurantoina). Las historias de infección de vías urinarias y sexual fue similar entre los dos grupos.
Panella 1995	Nitrofurantoina 100 8 hrs 7 días	TMP/SMX 100 6 hrs	60.5% E.coli; 12.7% S. faecalis; 5.6% S. aureus. Eliminación de la infección: Grupo A 85.3%; Grupo B 93.9%. Remisión de disuria: Grupo A: 84.6%; Grupo B 89%
Brendstrup 1990	Nitrofurantoina 1 a 1.5 6 meseS	TMP/SMX 2 a 3 6 meses	Las infecciones recurrentes con administración de Nitrofurantoina fueron 5-6 veces menos frecuentes que en los grupos A y B que en el grupo C. IVU ocurrió en 10 pacientes de 0.3 a 6 meses (media 1.6m) 21 pacientes 0.6 a 5.9m (media 2.9m). 5 pacientes con profilaxis de NTF tuvieron IVU y 2 reinfecciones. 10 pacientes tomaron TMP después de la 1era IVU, teniendo un total de 16 reinfecciones. El porcentaje de resistencia de E.coli a TMP fue antes de la profilaxis de 6% a 65% (p<0.0001) durante la profilaxis y declinó después a 11% (p<0.001). Sólo 20% de los pacientes del grupo C que recibieron Nitrofurantoina fueron resistentes al medicamento, mientras que el 76% de los pacientes que recibieron TMP mostraron resistencia al mismo. Las IVU presentadas en los grupos A y B fueron resistentes a la Nitrofurantoina profiláctica. Los niveles de hemoglobina incrementaron durante la profilaxis con ambos medicamentos posterior a 36 meses de profilaxis, mientras que la fórmula blanca, plaquetas y la creatinina no presentaron ningún cambio en sus valores.

ANEXO 2
Características de los Ensayos Clínicos que evalúan el efecto de la Nitrofurantoina

AUTOR	Intervenciones		Resultados Principales
	Tratamiento 1 mg/kg	Tratamiento 2 mg/kg	
Abadi 1987	Nitrofurantoina 300 8 hrs 7 días	TMP/SMX 160 – 320 Dosis única	<p>30% de las pacientes tratadas con TMP-SMX mostraron resistencia inicial al medicamento. 12% de las pacientes tratadas con Nitrofurantoina mostraron resistencia inicial al medicamento</p> <p>La diferencia entre ambos resultó estadísticamente significativa (p=0.03). De las 15 pacientes tratadas con TMP-SMX con resistencia inicial al antibiótico, curaron 20%. De las 6 pacientes tratadas con Nitrofurantoina con resistencia inicial al antibiótico, curaron 50%. La diferencia no fue estadísticamente significativa p=0.08.</p> <p>No se observó diferencia en cuanto a la distribución de los gérmenes reportados en los urocultivos. 45.9% resistente a ampicilina, 31.6% a TMP-SMX, 6.1% a Nitrofurantoina.</p> <p>Con TMP-SMX curaron 31 (62%), con Nitrofurantoina curaron 37 (74%).</p>
Klastersky 1971	Eritromicina + Bicarbonato de Sodio 500 8 hrs	Nitrofurantoina 80 6 hrs	<p>Principales microorganismos asociados: E.coli y Klebsiella</p> <p>5 pacientes que recibieron Nitrofurantoina no presentaron cura con el tratamiento</p> <p>Pacientes tratados con Nitrofurantoina 62% de cura</p> <p>Pacientes con eritromicina más alcalinización de la orina 76% de cura.</p> <p>La eritromicina más la alcalinización fue más efectiva que la Nitrofurantoina en el tratamiento de la bacteriuria y en infección de vías urinarias</p> <p>A un pH de 7.2 ambos tratamientos presentaron la misma susceptibilidad bacteriológica cuando fueron consideradas concentraciones similares. A un ph de 8.5, ocurrió una considerable potenciación de la eritromicina.</p> <p>Se observó una relación significativa entre el pH y la acción inhibitoria en la orina.</p> <p>Las concentraciones de eritromicina administradas 1gr cada 8hrs fue de 100 y 200mcg/ml, con o sin alcalinización de la orina. El nivel de Nitrofurantoina fue a una dosis usual, con una concentración aproximada de 100 y 200mcg/ml en orina.</p> <p>La eritromicina más alcalinización es efectiva en la erradicación de las bacterias de la orina en el 71% de los pacientes con IVU.</p> <p>La bacteriuria fue erradicada en el 76% de los casos estudiados, mientras que la Nitrofurantoina fue activa en el 62% de los casos.</p>

ANEXO 3
Cálculo del tamaño de muestra

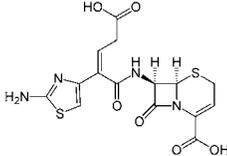
La forma adecuada de estimar el cálculo del tamaño de la muestra en un estudio de equivalencia con variables cualitativas viene dado por la siguiente fórmula⁵⁰:

$$N = \frac{2 \cdot P \cdot (1-P) \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2}{d^2}$$

Se calcularon tres escenarios de trabajo en función de posibles diferencias, clasificándose de la siguiente manera:

Escenario de mayor precisión (diferencia = 0.05)		
Z_{α}	valor de Z correspondiente al riesgo α fijado	0.05 Hipótesis Bilateral
Z_{β}	valor de Z correspondiente al riesgo β fijado	10%
Potencia	$1 - \beta$	0.90
P	proporción que se espera en el grupo control	90
D	diferencia máxima entre la eficacia de ambos tratamientos que se tolerará para concluir que son equivalentes	5%
Número de sujetos en cada grupo de estudio de equivalencia = 757		
Escenario de mediana precisión (diferencia = 0.10)		
Z_{α}	valor de Z correspondiente al riesgo α fijado	0.05 Hipótesis Bilateral
Z_{β}	valor de Z correspondiente al riesgo β fijado	10%
Potencia	$1 - \beta$	0.90
P	proporción que se espera en el grupo control	90
D	diferencia máxima entre la eficacia de ambos tratamientos que se tolerará para concluir que son equivalentes	10%
Número de sujetos en cada grupo de estudio de equivalencia = 189		
Escenario de baja precisión (diferencia = 0.15)		
Z_{α}	valor de Z correspondiente al riesgo α fijado	0.05 Hipótesis Bilateral
Z_{β}	valor de Z correspondiente al riesgo β fijado	10%
Potencia	$1 - \beta$	0.90
P	proporción que se espera en el grupo control	90
D	diferencia máxima entre la eficacia de ambos tratamientos que se tolerará para concluir que son equivalentes	15%
Número de sujetos en cada grupo de estudio de equivalencia = 84		

Para la factibilidad de estudio, se utilizó el escenario con una diferencia del 15%, quedando como **tamaño de muestra 168 sujetos, es decir 84 por grupo de estudio.**

ANEXO 4	
Características farmacológicas del Cefitibuteno ^{28, 48}	
Cefalosporina de 3ª generación	
Propiedades Generales	
Antimicrobiano Inhibidor de síntesis de pared celular bacteriana	
Propiedades Biomoleculares	
Nombre estructural	Acido [6R-[6α,7β(z)]] -7- [[2- (2-amino-4-tiazolil) -4- carboxi-1-oxo-2-butenil] amino] -8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-eno-2- carboxílico; dihidratado
Fórmula estructural	
Forma molecular	C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₆ S ₂ •2H ₂ O
Peso molecular	446.43
Propiedades Físicas	
Color	Suspensión: Blanco nacarado a crema Cápsulas: Blanco opaco
Forma	Polvo cristalino
Solubilidad	
Descomposición	
Conservación	2° and 25°C
Una vez reconstituída, la suspensión oral es estable por 14 días si se mantiene en el refrigerador entre 2 y 8°C	
Indicaciones	
Tratamiento de infecciones de vías urinarias en niños y en adultos Infecciones de Vías Respiratorias Superiores Infecciones de Vías Respiratorias Inferiores en adultos Enteritis y Gastroenteritis	
Bacterias más susceptibles	<p>Grampositivos: Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae.</p> <p>Gramnegativos: Haemophilus influenzae (cepas positivas y negativas a betalactamasas), Haemophilus parainfluenzae (positivos y negativos a betalactamasas), Moraxella (Branhamella) catarrhalis (la mayoría de las cuales son sensibles a betalactamasas), Escherichia coli, Klebsiella sp (K. pneumoniae y K. oxytoca); Proteus sp, indolpositivos (entre ellos, Proteus vulgaris), así como otras especies de Proteus como Providencia (P. rettgeri y P. mirabilis), Enterobacter sp (E. cloacae y E. aerogenes), Salmonella sp y Shigella sp</p>
Bacterias menos susceptibles	<p>Ha demostrado actividad <i>in vitro</i> frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, pero su eficacia clínica no ha sido firmemente establecida:</p> <p>Microorganismos grampositivos: Estreptococos grupo C y G.</p> <p>Microorganismos gramnegativos: Brucella, Neisseria, Aeromonas hydrophila, Morganella morganii, Citrobacter freundii, especies de Serratia (entre ellas, S. marcescens), Hafnia alvei, Edwardsiella tarda, Yersinia enterocolitica.</p>

ANEXO 4
Características farmacológicas del Cefitibuteno ^{28, 48}

No presenta actividad significativa contra estafilococos, enterococos especies de *Acinetobacter*, *Listeria*, *Flavobacterium* y *Pseudomonas*

Administración

Vía oral

Indicaciones de administración

La suspensión debe administrarse una a dos horas antes o después de los alimentos, ya que su absorción se ve afectada

Dosis

Niños	9 mg/kg/día (máximo de 400 mg por día)
Adultos	400 mg cada 24hrs

Pacientes pediátricos de más de 45kg deben tomar un máximo de 400mg por día

Contraindicación Absoluta

Pacientes con alergia conocida a las cefalosporinas

Contraindicación Relativa

Pacientes con alergia confirmada o sospechada a las penicilinas

Farmacocinética

Absorción	90% vía oral
Biodisponibilidad	Mayor del 85%
Concentración plasmática	2-3hrs posteriores a su administración
Unión a proteínas plasmáticas	62 al 64%
Volumen de distribución	Adultos: 0.21 L/kg (\pm 1 SD = 0.03 L/kg) Niños: 0.5 L/kg (\pm 1 SD = 0.2 L/kg)
Vida media plasmática	2 a 4 horas
Metabolismo	Ninguno
Excreción	10% del cefitibuteno que se recupera en la orina corresponde a su metabolito isomérico <i>trans</i>

Toxicodinamia

Exantema
Fiebre
Náusea
Vómito
Diarrea

Farmacodinamia

Bactericida	Resultado de la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana
Estabilidad	Estable frente a la actividad de betalactamasas Muy estable frente a las penicilinasas mediadas por plásmidos y a las cefalosporinasas No es estable frente a algunas cefalosporinasas mediadas por cromosomas en microorganismos como <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> y <i>Bacteroides</i>

Se combina preferentemente con la proteína que conjuga penicilina-3 (PBP-3) de *Escherichia coli*, y le produce daño con la cuarta parte o la mitad de la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) y lisis con el doble de la CIM.

La Concentración Bactericida Mínima (CBM) para *Escherichia coli* sensible y resistente a la ampicilina, es casi igual a la CIM.

ANEXO 4
Características farmacológicas del Cefitibuteno ^{28, 48}

Toxicidad	
Exposición tóxica aguda	Edema cerebral Crisis convulsivas
Carcinogenicidad	
No se ha reportado hasta la fecha	
Teratogenicidad	
No se ha reportado hasta la fecha	
Interacciones	
Comida	La administración de cápsulas no se ve afectada con los alimentos Se afecta la absorción de la suspensión con la administración de los alimentos Las comidas ricas en calorías y grasas reducen su efectividad hasta en un 20%
Protrombina	Puede prolongar el tiempo de protrombina, especialmente en pacientes con terapia estable de anticoagulantes
Antagonistas de los receptores H ₂	150 mg de ranitidina c/12hrs por 3 días incrementó la Cmax del cefitibuten en un 23%. La relevancia clínica de este incremento es aún desconocida.
Efectos adversos	
Gastrointestinales	Dispepsia Gastritis Vómitos Dolor abdominal
Hematológicos	Reducción de hemoglobina Leucopenia Eosinofilia Trombocitosis
Antídoto	
No existe antídoto	

Nombre de la persona responsable del menor

Antecedentes Heredo-familiares

Antecedentes Personales No-Patológicos

Antecedentes perinatales

No. De Hijo	
Características de embarazo 1= Normal 2= Anormal, especifique:	
Tipo de Nacimiento 1= Parto 2= Cesárea	
Lugar de nacimiento 1= Clínica u Hospital 2=Hogar	
Edad gestacional (semanas)	
Peso al nacer(gr.)	
Talla (cm.)	
Calificación de Apgar	
Calificación de Silverman	

Inmunizaciones

Vacuna	0= No 1= Si	Eventos adversos (especifique)
Completas para su edad		
Especifique faltante		

Antecedentes personales patológicos

Diagnóstico	0= No 1= Si	Fecha	Secuelas/medicamentos
Enfermedades exantemáticas			
Infección de vías urinarias previa			
Otras			

Exploración física

Signos vitales

Temperatura axilar	Frecuencia respiratoria
Frecuencia cardiaca	Tensión arterial

Somatometría

Indices de crecimiento	Medida
Peso (Kilo gramos)	
Talla (centímetros)	

Exploración física por segmentos corporales

Aparato/sistema	0=Normal 1=Anormal	
Cráneo/Cara/Faringe		
Cuello		
Tórax		
Abdomen		
Genitales		
Extremidades		
Dorso		
Piel y anexos		
Neurológico		

Sintomatología

Fiebre (0:No, 1:Si) |_|

Fecha de Inicio: _____ Fecha de Término: _____
(dd/mm/aaaa) (dd/mm/aaaa)

Día 1 Temp. Máxima Mat. (°C) _____ Vesp. (°C) _____ Noct. (°C) _____

Día 2 Temp. Máxima Mat. (°C) _____ Vesp. (°C) _____ Noct. (°C) _____

Día 3 Temp. Máxima Mat. (°C) _____ Vesp. (°C) _____ Noct. (°C) _____

Día 4 Temp. Máxima Mat. (°C) _____ Vesp. (°C) _____ Noct. (°C) _____

Irritabilidad (0:No, 1:Si)

Fecha de Inicio (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de Término (dd/mm/aaaa): _____

Disuria (0:No, 1:Si)

Fecha de Inicio (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de Término (dd/mm/aaaa): _____

Poliaquiuria (0:No, 1:Si)

Fecha de Inicio (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de Término (dd/mm/aaaa): _____

Dolor abdominal (0:No, 1:Si)

Fecha de Inicio (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de Término (dd/mm/aaaa): _____

a. Localizado 0:No, 1:Sí

b. Generalizado 0:No, 1:Sí

c. Difuso 0:No, 1:Sí

Características de la Orina

d. Concentrada (0:No, 1:Si)

e. Amarilla (0:No, 1:Si)

f. Fétida (0:No, 1:Si)

g. Con sedimento (0:No, 1:Si)

h. Con sangre (0:No, 1:Si)

Ataque al estado general (0:No, 1:Si)

Fecha de Inicio (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de Término (dd/mm/aaaa): _____

Artralgias (0:No, 1:Si)

Fecha de Inicio (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de Término (dd/mm/aaaa): _____

i. Localizadas 0:No, 1:Sí

j. Generalizadas 0:No, 1:Sí

Hiporexia (0:No, 1:Si)

Fecha de Inicio (dd/mm/aaaa): _____ Fecha de Término (dd/mm/aaaa): _____

Características labstix en orina	
pH urinario	
Densidad urinaria	
Leucocitos	
Nitritos	0:Postivos 1: Negativos <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Bilis	
Glucosa	
Sangre	
Cetonas	
Proteínas	

Características examen general de orina	
pH urinario	
Densidad urinaria	
Leucocitos	
Nitritos	0:Positivos 1: Negativos <input type="checkbox"/>
Bilis	
Glucosa	
Sangre	

Tratamiento

Medicamento	Dosis kg/peso	Intervalo de administración

Nombre Completo del Entrevistador

Firma

Observaciones:

Características labstix en orina	
82. pH urinario	
83. Densidad urinaria	
84. Leucocitos	
85. Nitritos	0:Postivos 1: Negativos __
86. Bilis	
87. Glucosa	
88. Sangre	
Características examen general de orina	
82. pH urinario	
83. Densidad urinaria	
84. Leucocitos	
85. Nitritos	0:Postivos 1: Negativos __
86. Bilis	
87. Glucosa	
88. Sangre	

Tratamiento

Medicamento	Dosis kg/peso	Intervalo de administración

Nombre Completo del Entrevistador

Firma

Observaciones:



ANEXO 7

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Comparación de la eficacia en la administración de Nitrofurantoina cada 8hrs versus su administración cada 6hrs en niños con infección de vías urinarias bajas no complicadas

Se le ha invitado a su hijo (a) a participar como voluntario del presente estudio que es un proyecto de investigación que realiza el Instituto Nacional de Pediatría con el objetivo de evaluar la eficacia del uso de Nitrofurantoina en su administración cada 8hrs en comparación con su administración cada 6hrs en niños con infecciones de vías urinarias bajas no complicadas.

Este documento le proporcionará la información necesaria para ayudarlo a decidir si desea participar en este estudio. Si cualquier parte o palabra del documento no le resulta clara, o si tiene preguntas o desea solicitar información adicional, puede pedir en cualquier momento a alguno de los miembros del equipo del estudio mencionados en este documento.

Si su hijo (a) presenta una infección de vías urinarias no complicada (cistitis, uretritis) es candidato a participar en el estudio.

¿Qué es una infección de vías urinarias?

Una infección de vías urinarias es la presencia en la orina de gérmenes que causan daño.

Estas infecciones de vías urinarias en los niños en nuestro país son muy frecuentes y los factores de riesgo para que una infección de vías urinarias se vuelva a presentar en un niño son: la falta de atención inmediata a la enfermedad y la falta de apego al tratamiento antibiótico (no darlo a la dosis o los días indicados o no terminar su tratamiento).

La infección de vías urinarias se sospecha por la presencia de síntomas en los niños, dependiendo de su edad, así como en la alteración de los estudios de orina (labstix o tira reactiva, examen general de orina) y se confirma con el cultivo de la orina), motivo por el cual a su hijo (a) se le tomará una muestra de orina para realizar estos análisis.

¿Cuál es la importancia de dar tratamiento médico a un niño con infección de vías urinarias?

Las infecciones de vías urinarias que no son tratadas, contribuyen a la aparición de complicaciones posteriores, que van desde infecciones de vías urinarias de repetición hasta infecciones de vías urinarias altas que llegan a afectar la función de los riñones y a la aparición de insuficiencia renal crónica (como la pielonefritis).

La importancia del diagnóstico a tiempo de una infección de vías urinarias radica en: identificar al niño en riesgo de daño renal, identificar a la bacteria responsable y el iniciar el tratamiento médico (antibiótico) adecuado para eliminar la infección.

La mayoría de las infecciones de vías urinarias no complicadas responden bien al tratamiento antibiótico, siempre y cuando éste sea el adecuado. El objetivo del tratamiento es quitar los síntomas y eliminar a la bacteria del tracto urinario.

¿Por qué se ha elegido a la Nitrofurantoína como el tratamiento de las infecciones de vías urinarias no complicadas en los niños?

En nuestro país se sabe que de las bacterias más comunes que causan una infección de vías urinarias en los niños es Escherichia coli, la cual es eliminada del tracto urinario de una manera efectiva por la Nitrofurantoína, que es un antibiótico que actúa a nivel del tracto urinario; se han realizado estudios en nuestro país en niños y adultos mexicanos en los cuales se ha reportado que la Nitrofurantoína sigue siendo efectiva en la eliminación de las bacterias en la infección de vías urinarias en los niños, causadas sobre todo por E.coli.

Basados en esta experiencia nos aseguramos de eliminar de manera efectiva la bacteria del tracto urinario y quitar la infección en los niños. Además de que su administración vía oral y en suspensión facilita su dosificación exacta en los niños.

Por otra parte, este medicamento, como todos los medicamentos, puede presentar ciertos efectos secundarios, entre los que se han reportado en la literatura médica han sido náusea, vómito y diarrea, pero hasta la actualidad no han sido motivo de no darlo a los pacientes.

¿Cuál es la finalidad de este estudio?

La finalidad de este estudio es comparar que la dosis de la Nitrofurantoína en las infecciones de vías urinarias no complicadas en los niños es eficaz dándola tres veces al día al igual de cuatro como se ha administrado hasta la actualidad, ya que se ha demostrado que su administración cada 8hrs tiene el mismo efecto que cada 6hrs.

En este estudio queremos comparar la eficacia del medicamento en ambas dosis, con el objetivo de iniciar su administración tres veces al día en lugar de cuatro, para hacer más fácil su administración en los niños y que su aceptación sea mejor, para que los papás lo puedan administrar sin problema.

¿Cómo se realizará este estudio?

En este estudio participarán niños y niñas entre los 2 y los 17 años 11 meses de edad, que presenten una infección de vías urinarias bajas no complicadas; se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700. Colonia Insurgentes Cuicuilco, C.P. 04350 México, D.F.

Habrán dos grupos de sujetos. A usted se le asignará al azar uno de estos grupos.

Un grupo recibirá el medicamento antibiótico (Nitrofurantoína) cada 8hrs (tres veces al día y el otro grupo recibirá el mismo medicamento cada 6hrs (cuatro veces al día). Ni usted ni el médico del estudio podrán elegir el grupo en el que será incluido su hijo (a). Es importante que usted sepa que en cualquier grupo que a su hijo (a) le sea asignado para la administración del medicamento, este es seguro y efectivo para el tratamiento de su infección de vías urinarias.

Se le pedirá acudir al Instituto tres veces durante el estudio.

Se le tomará una muestra de orina en cuatro ocasiones (una vez en su primera consulta, al 3er, 5º, 7º y 15º día del inicio del antibiótico). El volumen de orina de cada muestra será aproximadamente entre

15 y 20ml. La toma de la muestra se hará por personal entrenado y capacitado y no causará ninguna molestia a su hijo (a).

En su primera visita el médico le informará sobre la naturaleza del estudio, el medicamento y el derecho y obligaciones que tiene como participante. Se le pedirá que firme el formato de consentimiento informado adjunto a la presente para confirmar que acepta participar en el estudio.

Se le realizará una exploración física detallada así como la toma de signos vitales.

Visitas de seguimiento.

En cada visita de seguimiento, el médico le examinará, le tomará sus signos vitales y recopilará información sobre la disminución y /o desaparición de los síntomas de la infección.

¿Qué sucede con las muestras de orina?

Como parte del estudio, se toman muestras de orina ya comentadas para determinar la presencia de una infección de vías urinarias en su hijo(a) saber el agente que la está causando, detectar si este agente se va a eliminar de manera efectiva con la Nitrofurantoína y asegurarnos al término del tratamiento que hubo eliminación de la infección. Estas muestras se enviarán a un laboratorio fuera del Instituto, por lo que se refrigerarán hasta que se realicen las pruebas.

¿Cuáles son los riesgos y posibles efectos no deseados de la administración de la Nitrofurantoína?

Todos los procedimientos que se le realizarán a su hijo(a) no implican riesgo alguno. Es posible que la administración del medicamento (Nitrofurantoína) provoque en su hijo alguno de los siguientes síntomas; náusea, vómito, diarrea y/o reacciones alérgicas que pueden presentarse con la administración de cualquier medicamento.

Si el medicamento le causara algún problema que amerite que lo cambiemos por otro, o bien el resultado del cultivo de orina reporta que es resistente a la Nitrofurantoína, también se cambiará por otro que sea el indicado para eliminar la bacteria si así lo amerita en su caso particular; esto se hará con el objetivo de asegurarnos que se le quite la infección de vías urinarias que presenta.

Uno de los medicamentos que se utilizarán como alternativa en estos casos será el ceftibuten, que es una cefalosporina de tercera generación, cuyos efectos adversos pueden ser gastritis, vómito, dolor abdominal y en menor frecuencia alteraciones en la sangre como disminución de la hemoglobina, leucopenia (disminución de los glóbulos blancos) eosinofilia (aumento de eosinófilos) y trombocitosis (aumento de las plaquetas).

En el caso de que su hijo (a) presente alguno de estos síntomas o cualquier otro relacionado con la participación en el estudio contará con la atención médica en forma inmediata en el INP, llamando directamente a la Dra. Juliana Estévez Jiménez al 044 55 40 98 38 58 ó 10 84 09 00 extensión 1137.

En caso de que su hijo (a) sea evaluado por personal médico diferente a los investigadores deberá notificarnos de manera inmediata.

Si su hijo (a) tiene que hospitalizarse por un efecto indeseable, relacionado con el estudio, ¿quién pagará la cuenta del Hospital?

Hasta el momento no existe información en la literatura disponible de efectos secundarios asociados a

la Nitrofurantoína que requieran hospitalización. En caso de que esto sucediera, solicitaríamos su ingreso ante la Institución y los gastos que deriven serán a cargo del paciente.

¿Cuáles son los beneficios para su hijo(a)?

Nos aseguramos de realizar una valoración de calidad en su hijo(a), determinar la presencia de una infección de vías urinarias, identificar el germen causante de la misma, y eliminarlo con el objetivo de evitar una recaída de la enfermedad que pueda condicionar un daño a largo plazo en sus riñones. El medicamento se le otorgará de manera gratuita y los exámenes que se le realicen serán también gratuitos para su hijo.

¿Quién tendrá acceso a la información personal y médica?

El nombre de su hijo (a) será codificado mediante un número, la finalidad es proteger su privacidad cuando la información recolectada durante el estudio sea utilizada. Los registros que lo identifiquen serán confidenciales y no serán accesibles públicamente. Los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones o en publicaciones. En estas presentaciones, no se revelará la identidad de su hijo (a). Los datos personales de su hijo sólo los conocerán los investigadores y el personal de salud que los investigadores consideren necesarios para la atención de su hijo (a).

¿Qué ocurre si usted se niega a participar en e estudio o si cambia de idea después de haber aceptado?

Su participación en este estudio es voluntaria, por lo que si usted no desea participar, no está obligado a hacerlo. Así mismo, si acepta participar pero luego cambia de idea, tiene pleno derecho de hacerlo puede retirarse del estudio en cualquier momento. Si abandona del estudio, sus muestras recolectadas antes de su retiro serán utilizadas a menos que usted especifique lo contrario. Si decidiera retirarse del estudio, lo puede hacer sin tener que dar explicaciones, sin que esto repercuta en los cuidados médicos de su hijo (a), sin que tenga algún costo para usted.

El investigador o patrocinador podrá retirarlo del estudio por cualquier motivo en cualquier momento, aún sin su consentimiento, por ejemplo sino sigue las instrucciones del estudio, que no acuda regularmente a sus citas o que no siga el tratamiento indicado; o que necesite algún otro tratamiento para su enfermedad.

Si su hijo (a) tiene más de 12 años de edad, nos firmará una carta de asentimiento en donde se menciona que participa de manera voluntaria en este estudio, con usted como responsable de su hijo (a).

Contacto con los Investigadores responsables:

Todas las dudas que usted tenga con respecto de la participación de su hijo (a) serán contestadas por los responsables del estudio: **Dr. José Luis Arredondo García y la Dra. Juliana Estévez Jiménez.** Unidad de Apoyo a la Investigación. Instituto Nacional de Pediatría. Planta Baja. Teléfono 10-84-09 00, extensión 1137. En caso de que tenga duda sobre los derechos del paciente debe llamar al Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría teléfono 10 84 09 00 extensión 1581.

Los gastos del estudio serán sufragados por la Fundación Lusara para la Investigación Científica.

Declaración de consentimiento informado para participar en el estudio

Nombre completo del paciente

- He leído la hoja de información en su totalidad y comprendo lo que se me hará y lo que se me pide que haga
- Acepto participar en este estudio
- He recibido información suficiente sobre el estudio
- He tenido la posibilidad de hacer preguntas y entiendo que recibiré una copia firmada de este formulario de consentimiento informado
- Entiendo que puedo hacer preguntas adicionales sobre este estudio en cualquier momento
- Entiendo que tengo la libertad de retirarme del estudio en cualquier momento sin justificar mi decisión de hacerlo ni afectar mi atención médica
- Entiendo que si retiro mi consentimiento, las muestras recolectadas antes del retiro se utilizarán a menos que especifique lo contrario
- Autorizo el envío de mis muestras al laboratorio del patrocinador para las pruebas relacionadas con el estudio

FIRMAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo

(Nombre y apellidos del padre o tutor)

Protesto de conformidad para que mi hijo (a) participe en el estudio.

México, D.F. a de de 20 .

Nombre y apellidos Testigo 1 Firma Fecha

Dirección Parentesco

Nombre y apellidos Testigo 2 Firma Fecha

Dirección Parentesco

Investigador que obtuvo el consentimiento:

Nombre y apellidos Firma Fecha

Recibí copia del consentimiento informado:

Firma del padre o tutor Fecha



ANEXO 8
CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
CARTA DE ASENTIMIENTO

Comparación de la eficacia en la administración de Nitrofurantoina cada 8hrs versus su administración cada 6hrs en niños con infección de vías urinarias bajas no complicadas

Para ser firmado por niños de más de 12 años de edad

Es importante que leas todo el formulario antes de decidir si quieres formar parte de este estudio de investigación. Si algo de este formulario no te resulta claro, pregunta a tus padres o tutores o al médico del estudio y te lo explicarán.

Estamos realizando este estudio para comprobar que la administración del antibiótico Nitrofurantoina es eficaz en su administración tres veces al día para la eliminación de las infecciones de vías urinarias en los niños. La infección de vías urinarias es una enfermedad muy frecuente en los niños y causa fiebre, dolor al orinar, ardor al orinar, debilidad en el cuerpo, vómito y dolor abdominal, se deben tomar medicamentos para eliminar los agentes que las causan. En los casos que no son tratados o que son repetidos, la infección puede causar daño en los riñones y ser tan grave y causar insuficiencia renal crónica.

Queremos probar la dosis de la Nitrofurantoina que actualmente se administra cuatro veces al día, con el objetivo de hacer más fácil su aceptación y administración en los niños para que cumplan con el tratamiento adecuado para eliminar de manera definitiva la infección en la orina.

En este estudio formaremos dos grupos, se te asignará uno de estos grupos al azar. Ni tú ni tus padres ni el médico del estudio podrán elegir el grupo en el que serás incluido. Un grupo recibirá el medicamento Nitrofurantoina cada 8hrs (tres veces al día), el otro grupo recibirá el mismo medicamento pero cada 6hrs (cuatro veces al día). Es importante que sepas que en cualquier grupo que te toque participar, para que tomes el medicamento, es seguro y efectivo para tu tratamiento y eliminación de tu infección de vías urinarias.

Este estudio dura aproximadamente un mes y participarán niños desde los 2 años hasta los 17 años 11 meses de edad. Se deberán realizar varias visitas al hospital, se te tomarán en cuatro ocasiones muestra de orina, la cantidad de la muestra será entre 15 y 20ml, la toma de la muestra no te causará ninguna molestia; durante las visitas, el médico del estudio también te tomará los signos vitales y te examinará, haciendo preguntas sobre los síntomas que presentes y sobre tu salud a ti, a tus padres o tutores. El objetivo de tomar esta muestra es comprobar la presencia de la infección de tu orina así como la identificación del agente que la está causando.

La administración del medicamento Nitrofurantoina es segura, aunque se reportan en la literatura algunos efectos no deseados como la presencia de náusea, vómito, diarrea. Si presentas alguno de estos síntomas, o te sientes mal durante el estudio, debes informarlo a tus padres para que se pongan en contacto con el médico del estudio y revisarte oportunamente.

Si es necesario suspenderte el medicamento, te daremos otro que se haya demostrado sea efectivo para la eliminación de la infección o si tenemos un resultado del cultivo de orina que apoye que algún otro medicamento sea más efectivo para la eliminación de tu infección en particular.

Cuando este estudio finalice te comunicaremos tanto a ti como a tus padres o tutores lo que hemos descubierto acerca de tu infección de vías urinarias.

Si no quieres participar en este estudio, no estás obligado a hacerlo. Formar parte del estudio no sólo depende de ti y nadie se enfadará si no aceptas o incluso si cambias de opinión más tarde y quieres abandonarlo en cualquier momento.

Puedes hacer todas las preguntas que desees sobre el estudio. Si tienes una pregunta que no se te había ocurrido antes puedes llamar al médico del estudio al 044 55 40 98 38 58 ó al 10 84 09 00 extensión 1137 ó bien puedes pedir a tus padres que llamen o preguntarle al médico del estudio en tu siguiente visita.

También puedes preguntar al presidente del Comité de Ética y del Comité de Investigación del Instituto.

Si firmas con tu nombre al final de este formulario, significa que estás de acuerdo en formar parte del estudio. Tú y tus padres o tutores recibirán una copia de este formulario después de que lo hayas firmado.

Asentimiento para participar en el estudio

- He leído toda la hoja de este formulario
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- Se han respondido todas mis preguntas y estoy satisfecho con las respuestas que he recibido
- Sé que puedo hacer preguntas más adelante si tengo alguna
- Nadie se enfadará conmigo si no quiero participar en el estudio
- Soy consciente de que se me comentará cualquier cambio
- Si cambio de opinión después de haber aceptado participar en el estudio, se lo diré al médico del estudio enseguida
- Acepto participar en este estudio

Nombre y apellidos del paciente	Firma	Fecha
Nombre y apellidos del padre o tutor	Firma	Fecha
Nombre y apellidos del investigador	Firma	Fecha

Recibí copia de la carta de asentimiento:

Nombre o Firma del paciente	Fecha
-----------------------------	-------

ANEXO 9

Recolección, transporte y procesamiento de las muestras de orina

Procedimiento de toma de muestra, recolección, envío y procesamiento de la orina	
Material	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gasas estériles ▪ Jabón neutro ▪ Recipiente de boca ancha con tapa de rosca hermético y estéril ▪ Bolsa colectora de orina
Técnica en Mujeres	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lavado de manos con agua y jabón, enjuagar con agua y secar con una toalla limpia 2. Separar los labios mayores y menores, mantenerlos separados hasta que se haya recogido la orina 3. Enjabonar una gasa, lavar la vulva pasándola de delante hacia atrás, repitiendo el proceso un total de 4 veces 4. Enjuagar cuidadosamente con agua para eliminar los restos de jabón 5. Indica a la paciente que orine desechando el primer chorro, tras lo cual y sin interrumpir la micción, se recogerá el resto de la orina en el recipiente 6. Cerrar el recipiente inmediatamente después de la obtención de la muestra 7. Sujetar el frasco para que no tome contacto con pierna, vulva o ropa de la paciente 8. No se debe tocar el borde del frasco o su superficie interior
Técnica en Hombres	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lavado de manos con agua y jabón 2. Retraer completamente el prepucio, manteniéndolo hasta que se haya recogido la orina 3. Limpiar el glande con jabón neutro 4. Eliminar los restos de jabón enjuagándolo con agua <p>Pedir al paciente que orine desechando el primer chorro, y sin interrumpir la micción, recoger el resto de la orina en el recipiente estéril</p>
Volumen Mínimo de la muestra	5-10 ml
Transporte de la muestra	<ol style="list-style-type: none"> 1. Colocar la muestra en un termo con congelantes asignado para este fin 2. Enviar al laboratorio de Investigación ubicado en planta baja del INP 3. Colocar la muestra en el refrigerador asignado para el proyecto y refrigerar a 4°C 4. Enviar al laboratorio de la Fundación Lusara para la Investigación Científica
Procesamiento de la muestra	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Centrifugación a 1.500-2.000 rpm de 10ml de la muestra de orina previamente homogeneizada, durante 5-10 minutos ▪ Se desechan los restantes 9ml del sobrenadante ▪ Se realiza el examen microscópico del sedimento obtenido ▪ Se realiza la inoculación en los medios de cultivo del sedimento obtenido para la incubación de las placas

Anexo 10
Aleatorización de los grupos

Random Sequence Generator.

Timestamp: 2010-05-21 13:38:08 UTC

GRUPO I	GRUPO II						
225	27	132	10	111	9	11	177
213	240	12	34	48	180	198	64
81	76	109	108	324	78		166
32	23	199	224	117	135	244	196
178	93	141	211	72		208	167
232	88	49	74	113	209	97	238
172	102	205	161	176	38	243	46
50	156	236	133	94	96	86	235
160	59	17	80	188	181	234	56
1	95	31	62	7	58	112	105
155	101	35	104	146	68	60	110
147	150	73	291	47	123	214	124
26	77	22	5	173	30	152	143
41	114	100	245	200	118	84	144
264	21	43	61	29	164	40	163
39	70	16	134	248	67	129	4
193	187	3	206	304	137	227	237
239	168	127	215	121	162	154	185
83	75	24	63	14	107	153	149
119	85	179	54	228	203	207	138
71	106	136	18	145	183	186	
231	222	171	190	140	194	92	
249	201	189	20	130	6	158	
247	36	157	212	55	44	218	
192	125	151	246	131	204	207	
8	25	69	226	170	223	221	
169	233	195	28	19	99	122	
116	120	165	45	57	51	184	
115	2	242	217	79	174	250	
202	175	87	53	159	255	33	
90	15	66	82	230	128	126	
182	103	197	191	139	13	98	
219	216	42	89	91	65	220	
229	52	148	210	241	37		