

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA NITROFURANTOÍNA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS NO COMPLICADAS

AUTORES: Corina Mancuso* & Daniel H. Bagilet**.

CENTRO: Servicio de Guardia del Hospital Escuela "Eva Perón". San Martín 1645. (2152) Granadero Baigorria (Gran Rosario). Argentina. Teléfono 0341-4715050. 2^{da} Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica. Facultad de Ciencias Médicas. UNR.

*Alumna de la Carrera de Postgrado de Especialización en Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Médica de Guardia del Hospital Escuela "Eva Perón".

**Profesor Titular de la II Cátedra de Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas. UNR. Jefe de la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Escuela "Eva Perón".

INTRODUCCION

Las infecciones urinarias no complicadas (IUNC) se encuentran entre las infecciones bacterianas más frecuentes de la mujer. La importancia de las mismas reside en el enorme impacto que representa en la población, ya que constituyen entre el 2 y el 5% del total de las consultas de atención primaria. ¹

Los antimicrobianos utilizados actualmente para el tratamiento empírico de las IUNC dentro del área de influencia del Hospital Escuela "Eva Perón" son: Trimetoprima-Sulfametoxazol (TMS), Cefalosporinas de primera generación y Quinolonas. Sin embargo, el aumento de la resistencia a dichos antibióticos, ha generado cierta preocupación sobre la eficacia de los mismos.

Este trabajo fue diseñado para estudiar la frecuencia de los patógenos involucrados en las IUNC y su sensibilidad a los antimicrobianos habitualmente utilizados; y evaluar la eficacia y seguridad de la Nitrofurantoina (NTF), un fármaco de bajo costo y disponible en el hospital, para el tratamiento empírico de las IUNC.

MATERIAL Y METODOS

Este proyecto se realizó con la aprobación del Comité de Docencia del Hospital Escuela "Eva Perón".

Criterios de Inclusión

- Pacientes mujeres, mayores de 18 años que consultaron a la Guardia o Consultorio Externo por síndrome miccional agudo (disuria, polaquiuria, tenesmo vesical y urgencia miccional) y sedimento urinario patológico evaluado en forma cuantitativa (≥ 10 leucocitos por campo) o cualitativa (3 cruces o más, abundantes o campo cubierto).

Criterios de Exclusión

- Negativa a participar en el estudio.
- Hipersensibilidad conocida a la droga.
- Embarazo o lactancia.
- Patología estructural del tracto urinario.
- Diabetes.
- HIV.
- Insuficiencia renal conocida (clearance de creatinina < 60 ml/min).
- Insuficiencia hepática conocida.
- Deficiencia conocida de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.
- Gastrectomía parcial o total.
- Infecciones urinarias recurrentes (2 episodios en seis meses o ≥ 3 en un año).
- Fiebre, dolor abdominal y puño percusión positiva.
- Sospecha de otra patología con síntomas similares.
- pH urinario alcalino.

Recolección de Datos

Los datos recolectados en los diferentes tiempos (T) fueron los siguientes:

- T0 (Ingreso):
 - Edad.
 - Síntomas y duración de los mismos.

- Antecedentes.
- Examen físico.
- Análisis de orina completo y cultivo.

Firmado el consentimiento para participar en el estudio y realizada la recolección de datos al ingreso, se le indico a los pacientes la siguiente pauta: *Nitrofurantoína 100mg cada 6hs durante 7 días*.

- T1 (a los 7 días mediante entrevista personal o telefónica):
 - Respuesta clínica (positiva o negativa).
 - Efectos adversos (leves o graves).
 - Abandono del tratamiento y la razón del mismo.

A los pacientes que presentaron síntomas luego del tratamiento completo, se les repitió el urocultivo.

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 04-06-2010 y el 10-03-2011 se incluyeron en el estudio 78 pacientes y 6 fueron excluidos (2 por presentar urocultivo negativos, 3 por abandono del tratamiento y 1 por pérdida de seguimiento).

De las 72 pacientes estudiadas, el 89% provenían de la Guardia y 11% de Consultorio Externo. Las mismas tenían una edad media de 32,28 años (r 18-70). Los síntomas tuvieron una duración de 2,3 días (r 1-5), y la frecuencia de cada uno de ellos se puede observar en la tabla 1.

Síntoma	Frecuencia %
Polaquiuria	89
Disuria	92
Tenesmo vesical	78
Urgencia miccional	53

Tabla 1. Frecuencia de los síntomas.

La frecuencia de los patógenos aislados se detalla en la tabla 2.

	Frecuencia	
	n	%
<i>Escherichia coli</i>	57	79,2
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	6	8,3
<i>Klebsiella</i>	5	6,9
<i>Proteus</i>	0	0
<i>Enterococcus</i>	1	1,4
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0	0
Otros	3	4,2
Total	72	100

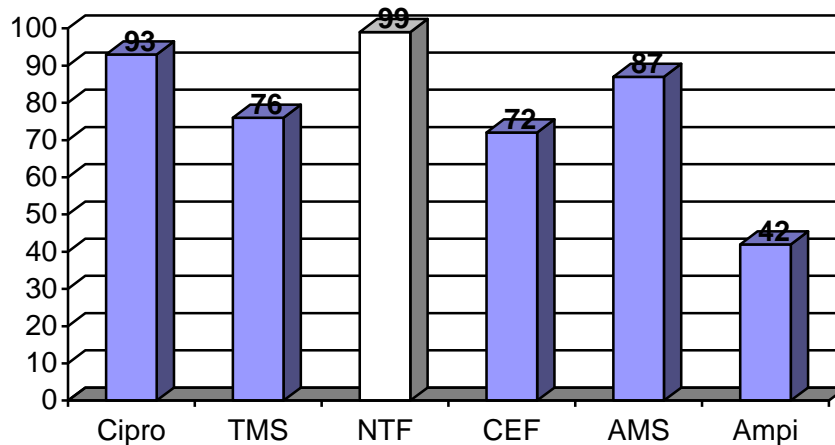
Tabla 2. Frecuencia de los patógenos aislados.

La sensibilidad de cada patógeno aislado se observa en la tabla 3.

Patógeno	Sensibilidad %					
	Ampi	Ams	Cef	Tms	Ntf	Cpx
<i>Escherichia coli</i>	43	86	64	73	98	91
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	33	100	100	83	100	100
<i>Klebsiella</i>	0	80	100	100	100	100
<i>Proteus</i>	----	----	----	----	----	----
<i>Enterococcus</i>	0	100	100	100	100	100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	----	----	----	----	----	----

Tabla 3. Sensibilidad de los patógenos.

La eficacia global de cada antibiótico independientemente del germen causal se puede ver en el grafico 1.



El 8,3% de las pacientes sufrieron efectos adversos, una paciente debió abandonar el tratamiento debido a intolerancia gástrica. La frecuencia y la severidad de los efectos adversos se detallan en la tabla 4.

Efecto adverso	Frecuencia n (%)	Severidad	
		Leve (n)	Moderados (n)
Anorexia	1 (1,38)	1	0
Nauseas	3 (4,16)	3	0
Vómitos	1 (1,38)	0	1
Dispepsia	2 (2,77)	2	0
Cefalea	1 (1,38)	1	0

Tabla 4. Frecuencia y severidad de los efectos adversos.

De los 72 pacientes incluidos en este trabajo, 71 (98,6%) se encontraban asintomáticos al momento del control clínico. La paciente que realizó tratamiento incompleto por intolerancia oral persistía con síntomas urinarios bajos.

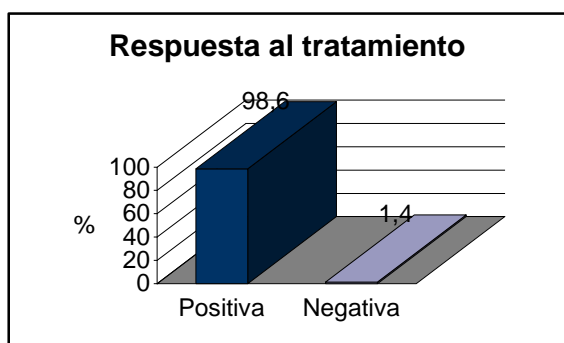


Figura 2. Respuesta al tratamiento.

DISCUSIÓN

Dentro del amplio capítulo de las infecciones urinarias, la cistitis aguda no complicada en la mujer es una de las situaciones con las que el clínico se encuentra con mayor frecuencia.

Aproximadamente del 25% al 35% de las mujeres de entre 20 y 40 años, ha tenido algún episodio de infección urinaria durante su vida.¹

El tratamiento empírico de la IUNC es una práctica habitual, por lo tanto el conocimiento del patrón de sensibilidad antibiótica de los gérmenes más comunes en una población determinada es fundamental para orientar adecuadamente el mismo.⁶

Como era de esperar; en este estudio, al igual que en la bibliografía universal, *Escherichia coli* fue el germen más frecuentemente aislado (79,2%) con una sensibilidad al fármaco en estudio del 98%.^{1,2,3,4,6,7,10}

La NTF es un nitrofurano sintético que se utiliza para evitar y tratar las infecciones del tracto urinario. Este medicamento es bacteriostático contra casi todos los microorganismos sensibles, a concentraciones de 32 ug/ml o menos. La actividad antibacteriana es mayor en orinas ácidas, razón por la cual se excluyeron de este estudio las orinas con pH alcalino.

El mecanismo de acción aún no está bien esclarecido, se cree que luego de la reducción del grupo Nitro en el metabolismo bacteriano, se forman productos intermedios fuertemente reactivos que son los que explicarían la capacidad que tiene la NTF para lesionar el ácido desoxirribonucleico celular.

Este fármaco es activo contra la mayoría de los gérmenes responsables de infecciones urinarias, como *Escherichia coli*, enterococos (inclusive los resistentes a vancomicina) y otros Gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*.

Existen tasas de resistencia relativamente elevadas en especies como *Proteus*, *Providencia* y *Serratia*, mientras que otros gérmenes causantes de infecciones urinarias más severas como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*, casi siempre son resistentes.

Aunque los tratamientos antibióticos durante tres días son similares a las terapias más prolongadas para lograr la cura sintomática de las IUNC, el tratamiento prolongado es más eficaz para obtener la cura bacteriológica.¹¹

La escasa información existente sobre terapias breves con NTF, su corta vida media (20 minutos) y reportes sobre fallo terapéutico con tratamientos de tres días, no la hace recomendable para esta modalidad terapéutica.^{1,9,12}

La mayor parte de la bibliografía consultada sugiere pautas más prolongadas en el uso de este fármaco. En nuestro estudio se obtuvieron resultados satisfactorios luego de 7 días de tratamiento con erradicación de los síntomas urinarios en el 98,6% de los pacientes.^{1,5,8,10,13}

El fármaco en estudio fue generalmente bien tolerado, los efectos adversos más frecuentes fueron leves y se produjeron sólo en el 8,3% de los pacientes. Solo una paciente debió abandonar el tratamiento por intolerancia oral.

En la actualidad la Sociedad Argentina de Infectología recomienda el empleo de TMS o fluoroquinolonas como drogas de primera elección para el tratamiento empírico de las IUNC. En nuestro caso la recomendación de TMS no sería aconsejable ya que la resistencia hallada fue superior al 20%.¹

Debido a que la NTF conserva bajos niveles de resistencia a pesar de su empleo por más de 25 años, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en el reporte de diciembre de 2010 recomienda su administración a razón de 100 mg cada 12 horas durante 5 días para el tratamiento de primera elección de las IUNC.¹³

En nuestro estudio, de manera similar a lo comunicado por otros autores, la NTF fue eficaz y segura para el tratamiento de las IUNC. Debido a esto y a su bajo costo, podría ser una alternativa válida para el tratamiento inicial de las mismas.

CONCLUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que la administración de Nitrofurantoína, 100 mg cada 6 horas durante 7 días, constituye una terapia eficaz, segura y accesible en el tratamiento de las IUNC en la población estudiada.

AGRADECIMIENTOS

A la Bioquímica Laura Colombo por su asesoramiento constante sobre los datos microbiológicos. Al Jefe del Servicio de Guardia Dr. Hector Hoet por su colaboración en el proyecto y por permitirme la realización del trabajo.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Consenso intersociedades para el manejo de las infecciones del tracto urinario. 2006. Sociedad Argentina de Infectología. www.sadi.org.ar
- 2- Pigrau C, Horcajada JC, Cartón JA, Pujol M. IV Protocolo Clínico. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. www.seimc.org
- 3- Fihn SD. Acute Uncomplicated Tract Infection in Women. N Engl J Med 2003; 349:259-266.
- 4- O'Brien K, Hillier S, Simpson S, Hood K, Butler Christopher. An observational study of empirical antibiotics for adult women with uncomplicated UTI in general practice. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) 59, 1200–1203.
- 5- Mendoza-Valdes A, Rosete A, Rios Bueno E, Frentzel A, Trapp S, Kirch W, Mueller E. Antimicrobial and clinical efficacy of nitrofurantoin in the treatment of acute lower urinary tract infections in adults. Med Klin (Munich). 2010 Oct;105(10):698-704
- 6- Navío S, Gómez V, Clemente L. Epidemiología y bases farmacológicas de las infecciones del tracto urinario. Patología urológica infecciosa. Madrid: Aula Médica, Ediciones; 1999:1-13.
- 7- Bretones Alcaraz J, Del Pino y Pino M, Morales Torres M, Abad Vivas-Pérez J, Molina Aparicio M, Viciano Garófano D. Estudio observacional de los urocultivos y antibiogramas realizados ambulatoriamente en un área de salud Medifam v.12 n.7 Madrid jul. 2002
- 8- Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na Ed. Vol II. Pag: 1136-1137
- 9- T C M Christiaens, M De Meyere, G Verschraegen, W Peersman, S Heytens and J M De Maeseneer. Randomised controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women, Br J Gen Pract. 2002 Sep; 52(482):729-34.
- 10- Mandel, Douglas y Bennett. Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica. 5ta ed. Vol.I. Sección D. Pág. 935-972

- 11- Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Three-day vs longer duration of antibiotic treatment for cystitis in women: systematic review and meta-analysis *Am J Med.* 2005 Nov; 118(11):1196-207.
- 12- Kalpana Gupta, Thomas M. Hooton, Pacita L. Roberts, Walter E. Stamm. Short-Course Nitrofurantoin for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis in Women *Arch Intern Med.* 2007; 167(20):2207-2212.
- 13- K. Gupta, T. M. Hooton, K. G. Naber, B. Wullt, R. Colgan, L. G. Miller, G. J. Moran, L. E. Nicolle, R. Raz, A. J. Schaeffer, D. E. Soper. IDSA GUIDELINES. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2011 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *CID* 2011; 52: e103-e120.