

Uso racional del medicamento en el tratamiento de infecciones urinarias en el Área de Talavera de la Reina

E. León González^a, J. Calderón Úbeda^b, P. Hernández Martín^b, B. Rodríguez Martínez^a, R. Merino Segovia^a y M. Gil García^b

Objetivos. Principal: fomentar el uso racional del medicamento en el tratamiento de cistitis agudas no complicadas (CANC).

Secundarios: conocer los gérmenes más frecuentes en nuestra zona y sus sensibilidades, antimicrobianos más utilizados, edad de la paciente y evaluar el ahorro aplicando una política de uso racional del medicamento.

Diseño. Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

Emplazamiento. Centro de Salud La Solana, en colaboración con el Laboratorio de Bioquímica del Área de Talavera.

Participantes. Muestreo sistemático probabilístico de historias clínicas de mujeres de entre 20-80 años con episodios de CANC desde el 01 de octubre de 1995 hasta el 1 de octubre de 2000, obteniéndose 349 episodios.

Mediciones y resultados. Consta de dos partes: a) evaluación en el laboratorio de 591 urocultivos de infecciones del tracto urinario (ITU) complicadas/no complicadas entre el 1 de enero de 2000 hasta el 1 de octubre del mismo año, estudiando gérmenes implicados y sensibilidades. Se aislaron 373 positivos: *Escherichia coli* (78,3%) con mayor sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico, fosfomicina, nitrofurantoína y cefixima; *Proteus* (7,2%), y estreptococo D (5,8%), y b) análisis en historias clínicas de antibióticos (los más usados, norfloxacino y ciprofloxacino); duración de tratamiento (media de 6,5 ± 2,34 días); edad de la paciente (mayor número en menores de 65 años).

Conclusiones. *E. coli* es el germen más frecuente en ITU, con alta sensibilidad a amoxicilina-ácido clavulánico, nitrofurantoína, fosfomicina y cefixima. El índice de resistencias a ciprofloxacino y norfloxacino comienza a ser significativo. En las CANC en la mujer joven se debe fomentar la pauta de tres días, recomendando 7 días en mayores de 65 años. Con un uso más racional del medicamento se aumentaría la eficacia y supondría un ahorro económico importante en nuestra área.

Palabras clave: Infecciones del tracto urinario. Cistitis aguda. Antibióticos.

RATIONAL USE OF MEDICINES IN THE TREATMENT OF URINARY INFECTIONS

Objectives. Main: to encourage the rational use of medication in the treatment of uncomplicated acute cystitis (UAC).

Secondary: to find the most common germs in our area and their sensitivity to medication, the most common anti-microbials used and patients' age, and to evaluate the savings made through a policy of rational use of medication.

Design. Retrospective, descriptive, observational study.

Setting. La Solana Health Centre jointly with the biochemistry laboratory of the Talavera Area.

Participants. Probabilistic randomised sampling of clinical histories of women between 20 and 80 with episodes of UAC (349 in all) between 01/10/95 and 01/10/00.

Measurements and results. First, the laboratory evaluated 591 urine cultures of complicated/uncomplicated UTI from 01/01/00 to 01/10/00, with study of the germs involved and their sensitivities. 373 positives were isolated: *E. coli* (78.3%), which had the greatest sensitivity to amoxicillin/clavulanic acid, fosfomicin, nitrofurantoin and cefixime; *Proteus* (7.2%) and *Streptococcus D* (5.8%). Second, clinical records were analysed for the following: antibiotics (norfloxacin and ciprofloxacin, the most common); length of treatment (average of 6.5±2.34 days); age of patient (greater number in under-65s).

Conclusions. *E. coli* is the most common germ in UTI and is highly sensitive to amoxy/clavulanic acid, nitrofurantoin, fosfomicin and cefixime. Resistance to ciprofloxacin and norfloxacin are starting to be significant. In UAC the three-day model should be encouraged for young women; and 7 days is recommended for the over-65s. More rational use of medication would increase efficacy and suppose a considerable economic saving in our area.

Key-words: Urinary tract infections. Acute cystitis. Antibiotics.

^aResidentes de MFyC de tercer año. ^bMédicos de MFyC. Centro de Salud La Solana. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Talavera de la Reina (Toledo).

Este trabajo ha recibido el primer premio en las Jornadas del IV Premio de Investigación en Atención Primaria de Talavera de la Reina, celebradas en marzo de 2001.

Correspondencia: Elena León González.
C/Camino de las Cruces, 13-B,
2.º C.
28044 Madrid.
Correo electrónico:
david.rodriguez@grupo-sm.com

Manuscrito aceptado para su publicación el 26-XI-2001.

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) representa en nuestro medio la segunda causa de enfermedad infecciosa tras las infecciones respiratorias de las vías altas^{1,2}. La mayor parte de ITU se diagnostican y tratan en asistencia primaria, por lo cual es necesario un conocimiento actualizado de estas infecciones³. La incidencia de la enfermedad varía en relación con la edad y el sexo. Sólo en el primer año de vida la incidencia es mayor en el varón que en la mujer, siendo en edades medias de la vida hasta 30 veces superior en ésta respecto al varón^{1,2,4}. Del 10 al 30% de las mujeres tendrán al menos un episodio de ITU a lo largo de su vida^{1,5-8}. En España se calcula que se producen casi 3.000.000 de casos al año¹.

Para el Área de Talavera se calculan aproximadamente 7.873 casos anuales (5.582 en mujeres y 2.291 en varones), y para el Área de Salud de La Solana se contabilizan aproximadamente 765 casos anuales (592 en mujeres y 173 en varones).

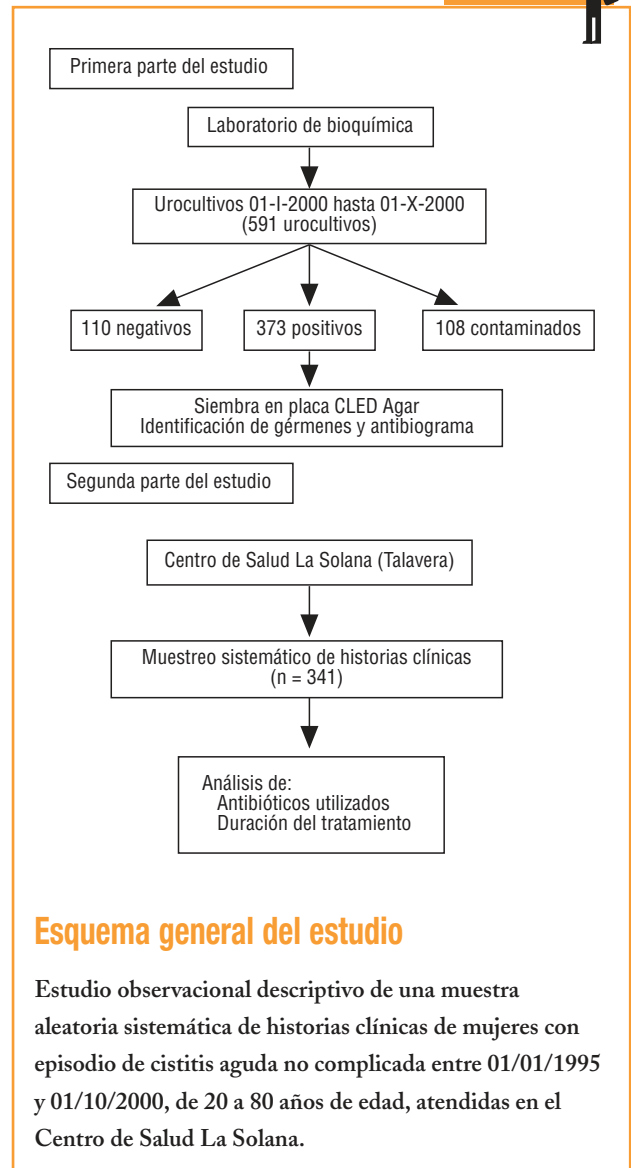
Todo esto representa un gran consumo de recursos económicos y de antibióticos, con el problema añadido de creación de resistencias frente a dichos antibióticos⁹. Dentro de los distintos tipos de ITU el más frecuente es sin duda la cistitis aguda no complicada de la mujer (CANC), que es aquella cistitis que ocurre en mujeres sin ninguna anomalía anatómica de la vía urinaria, no diabéticas, sin inmunosupresión ni infección recidivante (entendiendo por ésta la que padece 4 o más episodios anuales)¹. La elección del antibiótico más adecuado tendría que basarse en la etiología más frecuente del cuadro, en la sensibilidad esperada de los patógenos más frecuentes y en los resultados de los patrones de sensibilidad del entorno^{3,9}. Generalmente esto no es así y el tratamiento de las cistitis suele ser empírico, tras un diagnóstico basado en un síndrome miccional típico y la ayuda de tiras reactivas³.

En cuanto a la duración del tratamiento, la mayoría de los autores recomienda la pauta de tres días para la CANC de la mujer hasta los 65 años y pautas de 7 días para la mujer mayor de esta edad. No se recomienda la pauta de un día en mujeres jóvenes por el alto índice de recurrencias^{1,10,11}.

El objetivo principal del estudio es fomentar el uso racional del medicamento en el tratamiento de CANC. Como objetivos secundarios proponemos:

- *En nuestra zona*: conocer los gérmenes más frecuentes productores de ITU; conocer sus sensibilidades.
- *En nuestro Centro de Salud para casos de CANC en mujeres*: conocer los antimicrobianos más usados, la duración de los tratamientos y la edad más frecuente de aparición de estos episodios; conocer el ahorro que se produciría en el área aplicando una política de uso

Material y métodos Cuadro resumen



racional del medicamento en el tratamiento de estas infecciones.

Material y métodos

Estudio realizado en el Centro de Salud La Solana, con la colaboración del Laboratorio de Bioquímica del Área de Talavera de la Reina, que sólo procesa muestras pertenecientes al ámbito de la atención primaria. Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo, que consta de dos partes.

En la primera parte del estudio se analiza el número de gérmenes implicados en todas las ITU extrahospitalarias de los urocultivos recibidos en el Laboratorio de Bioquímica entre el 1 de enero de 2000 y el 1 de octubre del mismo año; en total 591 urocultivos, de los cuales 373 fueron cultivos positivos (> de 10⁴ ufc/ml en orina), 110 negativos y 108 muestras contaminadas.

TABLA 1
Sensibilidades de *Escherichia coli*, *Proteus* y *Streptococcus D* a distintos antibióticos

Antibióticos	<i>E. Coli</i> (%)	<i>Proteus</i> (%)	<i>Streptococcus D</i> (%)
Amoxicilina	41	30	100
Amoxicilina-ácido clavulánico	93	85	100
Cefalosporinas primera generación	55	81	15
Cefalosporinas tercera generación (cefixima)	99	100	25
Quinolonas primera generación (ácido nalidixico)	59	56	0
Quinolonas segunda generación (norfloxacino)	75	81	50
Quinolonas segunda generación (ciprofloxacino)	76	74	50
Nitrofurantoina	94	4	100
Cotrimoxazol	64	48	90
Fosfomicina	98	85	95

Con los 373 urocultivos positivos se procede a la identificación y antibiograma mediante sistemas automatizados (ATB, Biomerieux, Francia) para conocer sus sensibilidades. Se consideran cultivos contaminados los que presentaron varios gérmenes y cultivos negativos que presentaron menos de 10^4 ufc/ml.

En la segunda parte se estudian los fármacos usados en el tratamiento de las ITU, la duración del tratamiento, edad de la paciente y fecha de la ITU mediante el análisis de historias clínicas disponibles en el Centro de Salud de La Solana. Para ello se analizan los episodios de CANC desde el 1 de enero de 1995 hasta el 1 de octubre de 2000 en mujeres de 20 a 80 años. En estos rangos, teniendo en cuenta la edad e incidencia, se estiman durante este período para nuestro Centro de Salud un número total de cistitis de 3.030. De este total se obtuvo una muestra aleatoria de 349 episodios para un nivel de confianza del 95% y una precisión del 5%, con $p = q = 0,5$ (caso más desfavorable). La muestra es mayor de la necesaria (341), en previsión de posibles pérdidas. El muestreo fue sistemático, revisando todas las historias clínicas del archivo de mujeres nacidas entre 1920 y

1980, analizando uno de cada tres años empezando en 1920 y terminando en 1980, hasta alcanzar el número de casos necesarios.

Los criterios de inclusión para esta segunda parte del estudio son: tener CANC y ser mujer de entre 20 y 80 años de edad. Los criterios de exclusión son: ser varón, no tener una edad comprendida entre los 20 y 80 años para las mujeres, padecer otro tipo de ITU distinta de la CANC. Se excluyen también embarazadas, ITU recidivantes (mujeres con 4 o más episodios de ITU anuales), portadores de sonda, personas con anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria, mujeres diabéticas, inmunosupresión o que presentaran alergia a algún antibiótico.

El análisis de los resultados se ha realizado mediante estimación porcentual e intervalo de confianza (IC) del 95% de las variables cualitativas estudiadas, estimación de la media e intervalo de confianza para las variables numéricas, comparación de dos medias para datos independientes mediante el test de la t de Student (variancias homogéneas) y comparación de dos proporciones mediante el test de la Z.

TABLA 2
Porcentaje de antibióticos usados en cistitis agudas no complicadas

	N.º de casos	Proporción (%)	IC del 95%	Significación
Norfloxacino	198	56,73	51,35-61,97	$p < 0,001$
Ciprofloxacino	46	13,18	9,9-17,29	$p < 0,01$
Ofloxacino	17	4,87	2,95-7,83	$p < 0,01$
Amoxicilina-ácido clavulánico	23	6,59	4,32-9,86	$p = 0,12$
Fosfomicina	19	5,44	3,40-8,52	$p < 0,05$
Ácido pipemídico	21	6,02	3,85-9,19	$p = 0,05$
Cefuroxima-acetilo	7	2,01	0,88-4,27	$p < 0,001$
Nitrofurantoina	9	2,58	1,26-5,01	$p < 0,001$
Amoxicilina	2	0,57	0,10-2,28	$p < 0,001$
Cefixima	4	1,15	0,37-3,11	$p < 0,001$
Cotrimoxazol	3	0,86	0,22-2,70	$p < 0,001$
Total	349	100		

IC: intervalo de confianza.

TABLA 3
Distribución por días de los tratamientos

Días	Frecuencia absoluta	Proporción absoluta (%)	IC del 95%	Proporción > 65 años (%)	Proporción < 65 años (%)
1	8	4	1,87-8,01	3,13	4,17
2	12	6	3,28-10,50	6,25	5,95
3	12	6	3,28-10,50	3,13	6,55
5	20	10	6,37-15,23	3,13	11,31
6	6	3	1,23-6,72	3,13	2,98
7	104	52	44,86-59,06	56,25	51,20
8	7	3,50	1,54-7,37	0	4,17
10	31	15,50	10,93-21,44	25	13,70
Total	200	100		100	100

IC: intervalo de confianza.

Resultados

Tras la realización del antibiograma de los 373 urocultivos positivos el análisis de los resultados indica que *Escherichia coli*, *Proteus* y *Streptococcus* representan el 91,3% del total de ITU (de éstos, *E. coli* obtiene el 78,3% de los gérmenes analizados), mientras que *Klebsiella*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Serratia* y otros microorganismos representan el 8,7% restante. Las sensibilidades antimicrobianas de *E. coli*, *Proteus* y *Streptococcus* del grupo D se detallan en tabla 1.

Con respecto al análisis de los tratamientos en nuestro Centro de Salud para casos de CANC en mujeres, se obtiene un total de 349 episodios, de los cuales 269 corresponden a mujeres < 65 años y 80 a > 65 años.

Se han usado en total 11 antibióticos distintos, de los cuales las quinolonas de segunda generación representan el 74,78% de los tratamientos (tabla 2).

La duración media del tratamiento ha sido de 6,5 ± 2,34 días (IC del 95%, 6,17-6,82). Desglosando por edades, obtenemos una duración media en mayores de 65 años de 7,03 ± 2,40 (IC del 95%, 6,16-7,89) y en menores de 65 años de 6,38 ± 2,33 (IC del 95%, 6,03-6,74). Estas diferencias no son estadísticamente significativas (p = 0,15). De los 349 tratamientos analizados, en 149 de ellos no se refleja en la historia la duración del tratamiento, en los 200 restantes ha sido la pauta de 7 días la más usada tanto en mayores como en menores de 65 años (tabla 3).

Se analiza también la distribución mensual de los casos de CANC. La distribución es bastante homogénea, no habiendo diferencias estadísticamente significativas (p > 0,05) entre los distintos meses.

Para el Área de Talavera, teniendo en cuenta datos de incidencia (en relación con la edad y sexo), se pueden calcular aproximadamente unos 3.650 episodios de CANC al año. Usando como primera opción nitrofurantoína, amoxicilina-ácido clavulánico y fosfomicina, y con una

duración de tratamiento correcta, podríamos ahorrarnos casi 6 euros por tratamiento con respecto a norfloxacino y ciprofloxacino (que son los más usados y tienen peor perfil de eficacia). Eso supondría un ahorro cercano a los 24.000 euros anuales para el área en el tratamiento de esta infección.

Discusión

E. coli es el microorganismo más frecuente encontrado, pero en ITU no complicadas podría ser aún mayor su proporción¹². Estos datos concuerdan con los publicados en la bibliografía, que dan a *E. coli* una proporción del 70-80% de los casos^{2,13,14}. *Proteus* y *Streptococcus* del grupo D (enterococo) se sitúan en el segundo y tercer lugar en frecuencia, respectivamente, observándose en este último un aumento de su prevalencia en los últimos años.

Respecto a las sensibilidades encontradas a los antimicrobianos, observamos que *E. coli* presenta una resistencia del 25% a quinolonas de segunda generación (norfloxacino, ciprofloxacino y ofloxacino, que son los antimicrobianos más utilizados en el tratamiento de las CANC), de manera similar a referencias previas en otros estudios^{15,16}. Además, se observa una tasa creciente de resistencias a este grupo de antibióticos a lo largo de los años (2% por año de media). En cuanto a amoxicilina y cotrimoxazol, hay que decir que han dejado de ser útiles en la actualidad para el tratamiento de ITU por *E. coli*, puesto que para el conjunto de España se dan tasas de resistencias del 50% a amoxicilina y del 40% para cefalosporinas de primera generación y cotrimoxazol, lo cual se corresponde con los datos obtenidos en nuestro estudio⁹. Las quinolonas de primera generación (ácido pipemídico), con resistencias de hasta el 40%, tampoco son eficaces en el tratamiento de ITU¹.

Los fármacos que presentan mejor actividad frente a *E. coli* en nuestro medio (y que por tanto recomendamos como tratamiento de primera elección en las CANC) son: amo-

Discusión
Cuadro resumen



Lo conocido sobre el tema

- *E. coli* es el germen más frecuente en infecciones urinarias (ITU) con una resistencia creciente a quinolonas de segunda generación.
- En mujeres jóvenes con cistitis aguda no complicada (CANC), la duración de tratamiento adecuada son tres días.
- El diagnóstico correcto y tratamiento de las infecciones urinarias representan un gran consumo de recursos económicos y de antibióticos.

Qué aporta este estudio

- Se comprueba que *E. coli* representa el 78,3% del total de los gérmenes analizados en ITU, con una resistencia del 25% a quinolonas de segunda generación (representan el 74,78% de los tratamientos utilizados).
- Sólo en el 6,55% de los casos de CANC de la mujer joven se usa la pauta de 3 días, y en un 51,20% de los episodios es la pauta de 7 días la más empleada.
- Con un uso más racional del medicamento (etiología más frecuente en ITU, sensibilidades esperadas de los patógenos y duración del tratamiento más correcta), se aumentaría la eficacia de los tratamientos y supondría un ahorro económico importante para nuestra área (más de 6 euros por tratamiento).

xicilina-ácido clavulánico (a pesar de sus efectos gastrointestinales y aparición de candidiasis^{1,2}), nitrofurantoína (nulo efecto contra *Proteus*^{1,2}) y fosfomicina (no es sensible frente a *S. saprophyticus*¹). Las cefalosporinas de tercera generación (cefixima) son activas frente a *E. coli*, pero son tratamiento de segunda elección por su elevado coste. Respecto a la duración del tratamiento, hay que destacar el bajo uso en nuestro estudio de la pauta de tres días en CANC de la mujer joven (6,55% de los casos), que es la recomendada por la mayoría de los autores^{12,13,17}. La pauta de 7 días produce más efectos secundarios, es más costosa y no resulta más eficaz que la de tres días en las CANC de la mujer joven¹. En nuestro estudio ha sido ésta la más empleada con el 52% de los tratamientos. El tratamiento de la mujer de más de 65 años, con una media de 7,03 ± 2,40 días, sí se ajusta a lo comunicado en estudios previos¹².

La edad de aparición de los episodios de CANC es mucho más frecuente en mujeres menores de 65 años (más del triple de los casos)^{1,6}.

Con un uso más racional del medicamento (es decir, empleando el fármaco más apropiado y una duración de tratamiento adecuada) obtendríamos un ahorro económico importante con una mejora en cuanto a eficacia, efectividad y eficiencia en el tratamiento de las CANC.

Bibliografía

1. Gómariz M, Vicente D, Pérez E. Infecciones urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:133-41.
2. Mensa J. Infecciones de las vías urinarias. En: Farreras Valentí P, Rozman C. *Medicina interna*. 13.a ed. Madrid: Mosby-Doyma, 1995;p. 927-31.
3. Duque A, Llor C. Actualización del tratamiento de las infecciones del tracto urinario y uretritis en atención primaria. *FMC* 2000;7(5 Suppl):36-8.
4. Johnson JR, Stanim WE. Urinary tract infection in women: diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1989;111:906-17.
5. Martín R, Martín J, Lobón C, Hernando T, Crespo A, Sabugal G. ¿Es útil la disuria para el diagnóstico de la infección del tracto urinario? *Aten Primaria* 2000;26:550-3.
6. Schlepner CJ. Urinary tract infections. Separating the genders and the ages. *Postgrad Med* 1997;101:231-7.
7. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994;18:1-12.
8. Schaeffler AJ. Recurrent urinary tract in the female patients. *Urology* 1988;32:S12-S5.
9. Dazu RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998;22:57-67.
10. Leiboci L, Wissenbeek AJ. Single-dose antibiotic treatment for symptomatic urinary tract infection in women: a meta-analysis of randomized trials. *QJ Med* 1991;78:43-57.
11. Norrby SR. Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1990;12:458-67.
12. Buitrago F, Turabián JL. Problemas nefrourológicos. Infección del tracto urinario. En: Martín Zurro A, Cano Pérez JF, editores. *Manual de atención primaria*. 4.a ed. Madrid: Harcourt 1999;p. 1102-7.
13. Chacón J, González R, Rama MJ. Situación actual de la bacteriología de las infecciones urinarias extrahospitalarias en el Área 4 de Madrid. *Itaca* 1994;11:11-2.
14. Del Río G. Tratamiento de las infecciones urinarias. En: *Tratamiento antimicrobiano*. Madrid: Emisa, 1997;p. 429-44.
15. Pallarés J, López A, Cano A, Mendive JM, Cervera M, Fàbrega J, et al. *Terapéutica de las infecciones urinarias*. Sociedad Catalana de Medicina Familiar. Barcelona: EdidÉ, 1999;p. 41-62.
16. Llor C, Llop JC, Bobé F, Hernández S. Sensibilidad actual de los gérmenes productores de infecciones urinarias a los antimicrobianos. *MEDIFAM* 1998;8:154-8.
17. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-81.