

1. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

“Seguimiento multicéntrico bianual de la sensibilidad de los patógenos extrahospitalarios productores de itus bajas a los antibióticos de uso habitual en atención primaria”

Código Protocolo: MON-EP-04

Coordinador: Prof. J. A. GARCÍA RODRÍGUEZ
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE QUIMOTERAPIA

Promotor: PHARMAZAM, S.A. (Zambon Group)
Dpto. MÉDICO

Este documento es propiedad privada de PHARMAZAM, S.A. y toda la información y datos en él incluidos deben ser considerados y tratados como ESTRICTAMENTE CONFIDENCIALES.. Este documento deberá ser usado únicamente con los propósitos mencionados en su interior. No podrá efectuarse ninguna divulgación o publicación de la información contenida en este documento sin el consentimiento previo escrito de PHARMAZAM, S.A.

ÍNDICE

1. *Introducción*
2. *Objetivo*
3. *Centros*
4. *Diseño del estudio*
5. *Sujetos del estudio*
6. *Metodología del estudio*
7. *Parámetros clínicos y analíticos evaluados*
8. *Desarrollo del estudio*
9. *Biometría y tratamiento de los datos*
10. *Aspectos éticos*
11. *Control de calidad*
12. *Utilización de la información y publicaciones*
13. *Bibliografía*

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias bajas (ITUs) son un problema frecuente en las consultas de atención primaria. Se estima que entre el 10 y el 30% de las mujeres presentarán un episodio de ITU baja a lo largo de su vida y, que en global suponen entre un 5 y un 10% de todas las consultas extrahospitalarias (1-4).

En el ámbito de la atención primaria, su alta incidencia, el carácter habitualmente leve y la imposibilidad de demorar la instauración del tratamiento hasta disponer del resultado del cultivo, implica que el abordaje terapéutico de las ITUs de vías bajas, en la mayoría de los casos, sea empírico.

El tratamiento empírico de las ITUs de vías bajas es práctica habitual en el medio extrahospitalario (3-6). La terapia antibiótica empírica debe fundamentarse en la clínica del paciente, en las propiedades farmacológicas del antimicrobiano, en el conocimiento de los principales agentes etiológicos de su medio y sobretodo en el estudio de sus sensibilidades a los distintos antimicrobianos (5-9).

Se considera que un antibiótico es adecuado para su uso empírico cuando presenta una baja prevalencia de resistencias bacterianas de gérmenes uropatógenos más frecuentemente aislados en las ITUs de vías bajas (inferior al 10-20% para ser considerado fármaco de primera elección) (10-12).

La prevalencia de los gérmenes uropatógenos y su perfil de resistencias presentan importantes variaciones temporales y geográficas, incluso dentro de un mismo país. Es por esto, que es importante y preciso realizar controles periódicos de la flora uropatógena más común y de su sensibilidad antimicrobiana, con el fin de adecuar, en la medida de la posible, la utilización empírica de antibióticos a la realidad microbiológica.

En los últimos años, en las publicaciones de estudios sobre bacteriología y resistencias de patógenos urinarios aislados en el ámbito extrahospitalario, se evidencia que *Escherichia coli* sigue siendo el germen más frecuentemente aislado en los cultivos de orina (70-80% de los casos) y, por otro lado, en la mayoría de los estudios realizados se observa un aumento importante de resistencias, sobre todo de *E. coli*, frente a las fluorquinolonas (norfloxacino, ciprofloxacino) frente a cotrimoxazol y en algunas zonas empiezan a aumentar frente a amoxicilina-clavulánico(13-25).

Distintos autores consideran que debería moderarse la prescripción de quinolonas, cuyo aumento de resistencias posiblemente se relaciona con su excesiva utilización, y deberían pasar a ser antibióticos de uso reservado mientras que consideran se deberían utilizar como antibióticos de primera elección, fármacos poco utilizados como la fosfomicina que mantienen altos niveles de sensibilidad frente a *E. coli*.

Los resultados publicados ponen de relieve la importancia de la realización continuada de estudios para conocer la sensibilidad de los patógenos urinarios a la terapia antibiótica empírica.

En definitiva, para poder hacer un uso racional de antibióticos en atención primaria es preciso estudiar el perfil microbiológico de las ITUs de vías bajas y las resistencias bacterianas a los antibióticos más frecuentemente utilizados, para poder definir cuales deben recomendarse como tratamiento empírico de primera elección.

2. OBJETIVO

Tercer seguimiento bianual de la prevalencia y sensibilidad bacteriana de los patógenos extrahospitalarios productores de infecciones de vías urinarias bajas frente a los antibióticos más frecuentemente utilizados para el tratamiento empírico de las ITUs de vías bajas en el ámbito de la Atención Primaria, con el fin de poder establecer recomendaciones terapéuticas y poder así hacer un uso racional de antibióticos en Atención Primaria.

3. CENTROS

En el estudio participarán 15 Laboratorios de Microbiología de las distintas Comunidades Autónomas de España:

1. "HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRÓN"

Dra. A. Andreu

2. "HOSPITAL CLÍNIC I PROVINCIAL" DE BARCELONA

Dr. F. Marco

3. CIUTAT SANITÀRIA DE BELLVITGE

Dr. R. Martín Alvarez

4. COMPLEJO UNIVERSITARIO DE SAN CARLOS (H. CLÍNICO de MADRID)

Dr. F. de la Torre

5. HOSPITAL DE MÓSTOLES

Dr. J.I. Alós

6. HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL

Dr. J. Martínez Beltrán

7. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Prof. J. A. García Rodríguez

8. COMPLEJO HOSPITALARIO VIRGEN MACARENA

Prof. E. Perea

9. COMPLEJO HOSPITALARIO VIRGEN DE LAS NIEVES

Dr. M. de la Rosa

10. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE

Prof. M. Gobernado

11. HOSPITAL DE LA RIBERA

Dr. A. Guerrero

12. HOSPITAL MIGUEL SERVET

Dra M^aJ. Revilla

13. HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE ARANZAZU

Dr. E. Pérez Trallero

14. HOSPITAL SAN AGUSTÍN

Dra. H. Villar

15. COMPLEJO HOSPITALARIO XERAL CALDE DE LUGO

Dra. P. Alonso

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

Seguimiento epidemiológico multicéntrico, prospectivo y descriptivo de urinocultivos positivos de pacientes con infección de vías urinarias bajas, recogidos en el ámbito de la Atención Primaria entre los meses de Marzo y Junio de 2004.

5. SUJETOS DEL ESTUDIO

Urinocultivos positivos de muestras de orina extrahospitalarias de pacientes del ámbito de la Atención Primaria con diagnóstico de sospecha clínica de infección de vías urinarias bajas, recogidas previamente al inicio del tratamiento antibiótico.

Se considera Urinocultivo positivo: recuento de 100.000 o más UFC/ml de orina, según el criterio de Kass, o bien recuento de entre 10^2 y 10^5 UFC/ml de orina ante la presencia de Leucocituria positiva y/o sintomatología clínica, según los criterios de Stamm.

Durante el período de tiempo de Marzo a Junio de 2004, cada uno de los Laboratorios de Microbiología que participan en el estudio incluirá en el mismo **150 - 200 urinocultivos positivos** de las muestras de orina que le lleguen de los Centros de Atención Primaria de su Área Asistencial.

Se evaluarán entre 2500 y 3200 urinocultivos positivos extrahospitalarios procedentes de ITUs de vías bajas de pacientes del ámbito de la Atención primaria, lo que permitirá aislar un elevado número de uropatógenos y estudiar su sensibilidad antibacteriana a los antibióticos de uso habitual en Atención Primaria en el tratamiento empírico de las ITUs vías bajas.

6. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

◆ *Período del estudio:*

Bianualmente, durante un período de 4 meses (de Marzo a Junio, habiéndose iniciado la vigilancia en el año 2000) cada uno de los Laboratorios de Microbiología que colaboran en el estudio analizará entre 150 y 200 muestras de orina con cultivo positivo, de pacientes extrahospitalarios con diagnóstico de sospecha clínica de infección de vías urinarias bajas no tratada previamente con antibióticos, y realizará las correspondientes pruebas de sensibilidad antibacteriana.

◆ *Cepas bacterianas:*

Se evaluará la sensibilidad antibacteriana de todos los patógenos urinarios que se aislen en los urinocultivos positivos obtenidos en las muestras de orina analizadas durante el período de tiempo anteriormente descrito. No se limitan las especies bacterianas a estudiar, de esta forma se evaluará el estado actual de sensibilidades antibacteriana de los uropatógenos aislados en condiciones asistenciales reales.

◆ **Antibióticos:**

Se evaluará la sensibilidad antibacteriana, mediante determinación de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) o mediante el método de difusión en agar, de los uropatógenos aislados en los urinocultivos positivos obtenidos en los 15 Servicios de Microbiología que participan en el estudio, a los siguientes antibióticos:

- ✓ Fosfomicina
- ✓ Amoxicilina ó Ampicilina (probar uno de los dos)
- ✓ Amoxicilina clavulánico
- ✓ Cefixima
- ✓ Cefuroxima axetilo
- ✓ Norfloxacino
- ✓ Ciprofloxacino
- ✓ Ácido nalidíxico ó Acido pipemídico (probar uno de los dos)
- ✓ Cotrimoxazol
- ✓ Nitrofurantoína

Detección de BLEE (sobretudo en las resistencias a cefalosporinas) por el método que habitualmente utilice cada uno de los Laboratorios de Microbiología que participan en el estudio. Al inicio del estudio, en la Ficha del Centro, deberá anotarse el método utilizado.

◆ **Estudio de la orina:**

a. Presencia de Leucocitos en orina

Se analizará la presencia de Leucocituria, considerándose como significativo:

- ❖ La presencia de leucocituria positiva de tira reactiva
- ❖ La presencia de más de 10 leucocitos/mm³ en orina no centrifugada ó de 5-10 PMN por campo (x40) del sedimento de orina; ó
- ❖ La presencia en chorro medio de la orina de más de 100 leucocitos/ml de orina; ó

La determinación de la presencia de Leucocituria se realizará mediante los métodos estándar habitualmente utilizados en cada uno de los Laboratorios de Microbiología que participan en el estudio.

En el Cuaderno de Recogida de Datos deberá anotarse el resultado de la determinación de leucocitos en orina y al inicio del estudio, en la Ficha del Centro, deberá anotarse el método utilizado.

b. Cultivo cuantitativo:

Determinación del número de microorganismos existentes por mililitro de orina.

Se consideran válidas y se incluirán en el estudio de sensibilidades aquellas muestras de orina en las que se determine la presencia de una bacteriuria significativa.

La determinación del nº de microorganismos presentes en orina se realizará mediante los métodos estándar habitualmente utilizados en cada uno de los Laboratorios de Microbiología que participan en el estudio.

En el Cuaderno de Recogida de Datos deberá anotarse el resultado del cultivo cuantitativo de orina y al inicio del estudio, en la Ficha del Centro, deberá anotarse el método utilizado.

c. Cultivo cualitativo:

Identificación del germen productor de la infección urinaria de vías bajas mediante el método que habitualmente utilice de forma estándar cada laboratorio. En el Cuaderno de Recogida de Datos deberá registrarse el germen aislado y al inicio del estudio, en la Ficha del Centro, deberá anotarse el método utilizado.

◆ ***Antibiograma - estudio de sensibilidades:***

Para el estudio de sensibilidades "in vitro", se determinarán los diámetros del halo de inhibición o las concentraciones inhibitorias mínimas, de acuerdo a las recomendaciones del National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS)⁽²⁶⁾

La técnica utilizada para el estudio de sensibilidades será la que se utilice de forma estándar en cada laboratorio. Al inicio del estudio, en la Ficha del Centro, se describirá la técnica utilizada.

En el caso de que el sistema automático utilizado, de forma estándar en el laboratorio, no tenga incluida la Fosfomicina u otro de los antibióticos considerados, su sensibilidad será estudiada por otra técnica.

En el Cuaderno de Recogida de Datos deberán registrarse los resultados correspondientes, indicando si la cepa aislada es sensible, de sensibilidad intermedia o resistente a cada uno de los antibióticos considerados. En cultivos polimicrobianos (máximo 2 microorganismos) se evaluará y registrará la sensibilidad de cada una de las cepas aisladas.

7. PARÁMETROS CLÍNICOS y ANALÍTICOS EVALUADOS

7.1. *Datos demográficos y clínicos del/la paciente*

Se registrarán, de forma obligatoria, los siguientes datos del/la paciente:

- ◆ N° identificación del cultivo de orina
- ◆ Iniciales
- ◆ Sexo. Si se trata de una mujer se especificará si está o no embarazada
- ◆ Edad

7.2. *Analítica urinaria y Parámetros Microbiológicos*

Tras analizar las muestras de orina se recogerán los siguientes datos:

- ◆ **Resultados sedimento de orina** (leucocituria positiva o negativa).
- ◆ **Cultivo cuantitativo:** se detallará si el número de colonias bacterianas por ml de orina es superior o inferior a 100.000 UFC/ml de orina.
- ◆ **Cultivo cualitativo:** se detallará si se trata de un cultivo monomicrobiano ó polimicrobiano, y se especificarán los gérmenes aislados (máximo 2 por cultivo de orina, más de 2 se descartará el cultivo por considerar que hay una contaminación de la orina)
- ◆ **Estudio de sensibilidades:** Se anotará el resultado y se clasificará cada germen aislado en sensible, sensibilidad intermedia o resistente.

8. DESARROLLO DEL ESTUDIO

En el Laboratorio de Microbiología se recibirán las muestras de orina extrahospitalarias procedentes de pacientes del ámbito de la Atención primaria y se procederá a realizar el análisis microscópico de la orina, el cultivo de orina y el estudio de sensibilidades bacterianas de los uropatógenos aislados. Se completará el Cuaderno de Recogida de Datos correspondiente a cada uno de los cultivos positivos. Periódicamente el promotor del estudio (Dpto médico de Zambon, S.A.) organizará la recogida de los Cuadernos de Recogida de Datos para remitirlos al Dpto de Biometría responsable del análisis estadístico de los datos.

9. BIOMETRÍA y TRATAMIENTO DE DATOS

Los datos del estudio se grabarán por el procedimiento de doble entrada en una base de datos en la que previamente se habrá establecido una matriz de entrada de rangos o valores posibles, así como las diferentes reglas de coherencia entre las variables. Se diseñará un programa informático para el control de calidad de la información recibida. Dicho filtro de calidad realizará un análisis exploratorio orientado a la detección de valores discrepantes, fuera de rango o ausentes.

Una vez concluida la fase de recogida y entrada de datos se procederá al análisis de los datos obtenidos.

Se realizará un análisis descriptivo de las características basales de la muestra de forma marginal y/o en función de las variables antropométricas y clínicas, que consistirá fundamentalmente en la obtención de tablas de frecuencia y medidas de tendencia central y dispersión, según la naturaleza de las variables. Se relacionará la presencia de leucocituria positiva con la presencia de cultivos positivos y ambas se relacionaran con las características demográficas y clínicas de los pacientes. Asimismo se relacionará la sensibilidad de los distintos patógenos urinarios aislados con las características demográficas y clínicas de los pacientes. Los análisis se realizarán en global y por Comunidades Autónomas y se compararán con los resultados obtenidos en el seguimiento del año 2002.

Las diferencias en las proporciones de los grupos serán analizadas mediante la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para la comparación de medias se utilizarán la prueba de Wilcoxon o el análisis monofactorial de la varianza.

El nivel para la declaración de la significación será del 5% (error $\alpha=0.05$)

9. ASPECTOS ÉTICOS

- **Confidencialidad de la información:** La información de todos los datos de investigadores y pacientes participantes en el estudio será considerada y tratada de forma estrictamente confidencial.
- **Consentimiento del paciente:** Dado que el estudio es observacional y no se realizará ninguna intervención sobre la conducta médica habitual no resulta preciso solicitar el consentimiento expreso al paciente, para la inclusión de los resultados de los análisis de su orina en el estudio.

11. CONTROL DE CALIDAD

Todos los médicos investigadores participantes en el estudio deben ser conscientes de que todos los datos facilitados deben ser fidedignos.

12. UTILIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN Y PUBLICACIONES

Todos los resultados, datos e información desarrollada, generada y derivada de este estudio, serán tratados como estrictamente confidenciales.

Los datos globales del estudio serán utilizados para el conjunto del proyecto. En las presentaciones y publicaciones constará la referencia al grupo de investigadores que hayan participado en el proyecto.

Con los resultados obtenidos se emitirá un informe final del estudio (que recibirán todos los médicos investigadores participantes en el proyecto), del mismo modo se procurará maximizar la explotación de los resultados del estudio en forma de publicaciones y/o comunicaciones a congresos.

Un comité de Publicación constituido durante el ensayo, será el encargado de la preparación, distribución y presentación del documento, a una prestigiosa revista. Dicho documento será acordado con el Promotor y será enviado a todos los investigadores que hayan participado en el estudio, para comentarios adicionales. En el documento publicado se mencionarán todos los Centros así como todos los Investigadores participantes en el estudio.

Los investigadores aceptan no divulgar de ninguna forma resultados parciales del estudio sin el pleno consentimiento por escrito del coordinador y/o del promotor del estudio.

13. BIBLIOGRAFÍA

2. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:551-81
3. Johnson J.R. et al. Urinary Tract Infections in Women: Diagnosis and Treatment. *Ann Intern Med*, 1986; 111: 906-917.
4. B. de Llana Aranz et al. Infecciones urinarias en atención primaria. *Atención Primaria*, 1998; Vol 21 (nº1): 112.
5. Gomariz M, Viente D, Pérez E. Infecciones Urinarias no complicadas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 1998; 22:133-41
6. Daza 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
7. Baerheim A. Empirical treatment of uncomplicated cystitis. *BMJ* 2001; 323: 1197-98
8. Duque A, Llor C. Actualización del tratamiento de las infecciones del tracto urinario y uretritis en atención primaria. *FMC* 2000; 7 (suppl 5): 36-8
9. Hooton T.M. et al. Management of acute uncomplicated urinary tract infection in adults. *Med Clin North Ann*, 1991; 75: 339-357.
10. Cercenado E. et al. Situación actual de la resistencia a los antibióticos de las bacterias aisladas en bacteriurias intra y extrahospitalarias. *Med Clin (Barcelona)*, 1987; 88: 93-96.
11. Hooton TM. Practice guidelines for urinary tract infection in the area of managed care. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11: 241-45

12. Tice AD. Short course therapy of acute cystitis: a brief review of therapeutic strategies. JAC 1999; 43(suppl A): 85-93
13. Naber KG Treatment options for acute uncomplicated cystitis in adults. JAC 2000; 46 (suppl S1): 23-27
14. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. Enf Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 462-66
15. Pérez-Trallero E, Urbietta M, Jiménez D, García-Arenzanza JM, Cuilla G. Ten-year survey of quinolone resistance in *Escherichia coli* causing urinary tract infections. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 349-51
16. Villar J, Baeza JE, de Diego D, Ruiz-Poveda A, González JC, Barba E. Bacteriología y resistencias en las infecciones urinarias ambulatorias. Aten Primaria, 1996; Vol. 18 (6): 315-17.
17. García-Rodríguez JA, Trujillano I, Baquero F, Cisterna R, Gobernado M, Iñáñares F, Martín -Luengo F, Piédrola G. In vitro activity of Fosfomycin trometamol against pathogens from urinary tract infections: A Spanish multicenter study. J Chemother 1997; 9 (6): 394-402
18. Saura Alcaraz J. P. et al. Infecciones urinarias en una población urbana: microbiología y sensibilidad a antimicrobianos. Semergen, 1996; Sept.: 501-506.
19. Alós Cortés J. I. et al. Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados de bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995. Rev Clin Esp, 1997; 197: 167-171.
20. Rodríguez Moreno C., et al. Política de antibióticos en atención primaria. La experiencia práctica en una área sanitaria. Atención Primaria, 1998; Vol. 21 (5): 315-320.
21. Atienza-Morales MP, Castellote FJ, Romero C. Infección urinaria y sensibilidad antibiótica en el sur de la provincia de Albacete. An Med Interna 1999; 16 (5): 236-38
22. Gómez-Martínez J, Marco F, Mensa J, espasa M, Martínez JA, Jiménez de Anta MT. Actividad in vitro de fluorquinolonas y antibióticos betalactámicos administrados por vía oral frente a aislamientos de *Escherichia coli*. Rev Esp Quimio 1999; 12: 54-7
23. Kahlmenter G.: An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 69-76
24. Goetsch W, van Pelt W, Nagelkerke N et al. Increasing resistance to fluorquinolones in *Escherichia coli* from urinary tract infections in Netherlands. J Antimicrob Chemother 2000; 46 (2): 223-28
25. Daza R, Gutierrez J, Piedrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2001; 18 (3): 211-15
26. Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2540-2525
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fourteenth Informational Supplement M100-S14; Vol 24 (Nº 1), January 2004