

Recibido: 17 de marzo de 2006
 Versión definitiva: 11 de mayo de 2006
 Aceptado: 11 de mayo de 2006

Cistitis aguda en mujeres con diabetes mellitus tipo 2.

Comparación de tres esquemas antimicrobianos

Juan Manuel López-Carmona,¹
 María Alejandra Salazar-López,²
 José Raymundo Rodríguez-Moctezuma,³
 María Elisa López-Delgado,²
 Juana María Manrique-Lizárraga⁴

RESUMEN
Objetivo: comparar la eficacia terapéutica y los efectos secundarios de trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), ciprofloxacina y nitrofurantoína y ciprofloxacina en mujeres con diabetes mellitus tipo 2 y cistitis aguda adquirida en la comunidad.

Pacientes y métodos: se realizó un ensayo clínico aleatorizado, ciego simple, en la Unidad de Medicina Familiar 91 del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se incluyeron mujeres ambulatorias con diabetes mellitus tipo 2 y cistitis aguda, quienes fueron asignadas al azar a tratamiento con TMP-SMX (160/800 mg cada 12 horas), ciprofloxacina (500 mg cada 12 horas) o nitrofurantoína (100 mg cada 6 horas) por 10 días.

Resultados: 61 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Se observó erradicación bacteriológica al final del tratamiento en 18/23 (78 %) de las tratadas con ciprofloxacina; 14/18 (78 %) de las tratadas con nitrofurantoína, y en 9/20 (45 %) de las tratadas con TMP-SMX ($p = .036$). La diferencia entre nitrofurantoína y TMP-SMX, así como entre ciprofloxacina y TMP-SMX fue de 33 % (IC 95 % = 4 %-62 % y 5 %-61%, respectivamente). La bacteria aislada con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (75 %) y su tasa de resistencia *in vitro* a TMP-SMX fue de 76 %, a ciprofloxacina de 17 % y a nitrofurantoína de 13 %, $p = 0.05$. Los principales efectos adversos fueron leves a moderados e incluyeron cefalea, náusea y pirosis en los tres grupos.

Conclusiones: ciprofloxacina y nitrofurantoína tuvieron mayor eficacia bacteriológica que TMP-SMX para el tratamiento de la cistitis aguda adquirida en la comunidad en mujeres mexicanas con diabetes mellitus tipo 2. Estas diferencias pueden no ser específicas para pacientes con diabetes. Los tres antimicrobianos fueron seguros.

SUMMARY

Objective: To compare the effectiveness and secondary effects of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), ciprofloxacin, and nitrofurantoin in women with type 2 diabetes mellitus (DM2) and acute community-acquired cystitis.

Methods: A randomized single blind clinical trial was conducted in the family medicine clinic No. 91 of Instituto Mexicano del Seguro Social in Coacalco, Mexico. The study included women with DM2 and acute cystitis who were randomly allocated to one of the following schemes: TMP-SMX (160/800 mg every 12 h), ciprofloxacin (500 mg every 12 h) or nitrofurantoin (100 mg every 6 h) for 10 days.

Results: Sixty-one patients fulfilled the inclusion criteria. Bacteriologic eradication at the end of the treatment was observed in 18/23 (78 %) of patients treated with ciprofloxacin; 14/18 (78%) of patients treated with nitrofurantoin; and 9/20 (45 %) of patients treated with TMP-SMX ($p = .036$). The difference between nitrofurantoin and TMP-SMX, as well as between ciprofloxacin with TMP-SMX, was 33 % for both (95 % confidence interval = 4 %, 62 %, and 5 %, 61 % respectively). The most frequently isolated bacterium was *Escherichia coli* (75 %). The *in vitro* resistance rate to TMP-SMX was 76 %, to ciprofloxacin 17 % and to nitrofurantoin 13 % ($p = 0.05$). The main adverse effects were slight to moderate headache, nausea, and pyrosis in the three groups.

Conclusions: ciprofloxacin and nitrofurantoin were more effective than TMP-SMX for the treatment of community-acquired acute cystitis in Mexican women with DM2. This is probably due to differences in the resistance rates and is probably not specific for diabetic patients; All three antimicrobials were safe.

¹Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud, Unidad de Medicina Familiar 91

²Médico familiar, Unidad de Medicina Familiar 91

³Maestro en Investigación Clínica, Módulo de Investigación, Hospital General Regional 72

⁴Química bacteriológica parasitóloga, Unidad de Medicina Familiar 91

Delegación Estado de México Oriente, Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con:

Juan Manuel López-Carmona.
 Tel: 5875 7821,
 extensión 51407.
 Fax: 5874 7966.

Correo electrónico:
 jmlopcar@prodigy.net.mx

Palabras clave

- ✓ diabetes mellitus tipo 2
- ✓ cistitis
- ✓ ciprofloxacina
- ✓ nitrofurantoína
- ✓ trimetoprim-sulfametoxazol

Key words

- ✓ type 2 diabetes mellitus
- ✓ cistitis
- ✓ ciprofloxacin
- ✓ nitrofurantoin
- ✓ trimethoprim-sulfamethoxazole

Introducción

Las infecciones de vías urinarias (IVUs) son una causa frecuente de consulta médica por enfermedades infecciosas en todo el mundo. En algunos países sólo son superadas en frecuencia por las de vías respiratorias¹ y en Estados Unidos de América son consideradas las infecciones de etiología bacteriana más comunes.²

En México, la diabetes mellitus se ha convertido, en los últimos 30 años, en uno de los más importantes problemas de salud pública con grandes consecuencias médicas, sociales y económicas,^{3,4} con una prevalencia ajustada por edad de 8.18 %⁵ y es la primera causa de muerte en mujeres y la segunda en hombres.⁶

Las mujeres diabéticas presentan bacteriuria asintomática e infecciones urinarias sintomáticas con una frecuencia dos a cuatro veces mayor que las mujeres sin diabetes. Las infecciones de vías urinarias en mujeres con diabetes pueden tener un curso más severo y occasionar complicaciones graves como bacteremia, necrosis papilar, absceso perinefrítico, cistitis o pielonefritis enfisematosas.⁷ Entre los factores de riesgo que favorecen la mayor incidencia de infecciones del tracto urinario en las mujeres con diabetes, se han mencionado el mal control metabólico, la disfunción vesical por neuropatía, la edad avanzada, la instrumentación previa, la vaginitis recurrente, las alteraciones de la inmunidad humoral y celular, la bacteriuria asintomática y la mayor adhesividad de su epitelio urinario a las fimbrias tipo 1 de *E. coli*.⁷⁻¹¹

Los gérmenes aislados en las cistitis adquiridas en la comunidad por las mujeres diabéticas son similares a los que se encuentran en mujeres sin diabetes. *E. coli* es el uropatógeno más común y se ha encontrado hasta en 80 % de los cultivos.^{12,13} Debido a que la etiología de la cistitis es predecible y el espectro de los antimicrobianos conocido, se ha aceptado su tratamiento de manera empírica.¹⁴ En los sujetos diabéticos el tratamiento debe prescribirse por siete a 14 días y no están indicados los esquemas cortos.¹⁵ La combinación de trimetoprim-sulfametoazol (TMP-SMX) ha sido por mucho tiempo el tratamiento de primera elección debido a su espectro antimicrobiano, su far-

macocinética, su efectividad y su costo.¹⁶ Otros medicamentos recomendados para el tratamiento de la cistitis han sido la ciprofloxacina y la nitrofurantoína.¹⁴⁻¹⁶ TMP-SMX y ciprofloxacina alcanzan niveles altos no solamente en la orina sino en los tejidos del tracto urinario, por lo que se han preferido en pacientes diabéticos.¹⁷

En la última década, se ha observado en diversos países un aumento en la resistencia de la *E. coli* al TMP-SMX.¹⁸ En algunas zonas de Estados Unidos la resistencia a este fármaco se incrementó de 9 % en 1992 a 18 % en 1996, mientras que la resistencia a ciprofloxacina y nitrofurantoína se mantuvo por abajo de 2 %.¹⁹ En un estudio publicado en México en 1997, se reportó que en laboratorios clínicos de Jalapa, Veracruz, las cepas de *E. coli* aisladas en urocultivos de pacientes de diversas edades atendidos en un hospital general, mostraron tasas de resistencia *in vitro* de 59.3 % para TMP-SMX, de 14.6 % para norfloxacina y de 12.2 % para nitrofurantoína, mientras que en pacientes ambulatorios las tasas de resistencia fueron de 47.8, 11.1 y 13.0 % respectivamente.²⁰ Este aumento en la resistencia al TMP-SMX tiene implicaciones clínicas que pueden conducir a cambios en el tratamiento de la cistitis.

Los objetivos de este trabajo fueron comparar la eficacia terapéutica y los efectos secundarios del TMP-SMX, la nitrofurantoína y la ciprofloxacina en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada adquirida en la comunidad por mujeres mexicanas con diabetes mellitus tipo 2.

Material y métodos

Entre septiembre de 2000 y agosto de 2002 se realizó el estudio de 99 mujeres adultas, ambulatorias, con diabetes mellitus tipo 2 y diagnóstico clínico de cistitis aguda adquirida en la comunidad, adscritas a la Unidad de Medicina Familiar 91 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicada en Coacalco, Estado de México.

Todas las pacientes presentaron uno o más de los siguientes síntomas: disuria, polaquiuria o urgencia miccional. El diagnóstico se confir-

mó mediante urocultivo positivo con más de 100 mil unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) de un solo germen. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diabetes mellitus tipo 1, mujeres embarazadas o lactando, bacteriuria asintomática, datos de infección urinaria alta como fiebre o dolor lumbar, uso de antibióticos dos semanas antes de su ingreso al estudio, alergia conocida a los antimicrobianos utilizados, creatinina basal mayor a 2.0 mg/dL, ictericia o valores basales en la fosfatasa alcalina (FA), transaminasas glutámico pirúvica (TGP) o glutámico oxalacética (TGO), dos veces mayores a los normales. Todas las pacientes firmaron carta de consentimiento informado y el protocolo fue aprobado por el comité local de investigación.

Diseño del estudio y tratamiento antimicrobiano

Se realizó un estudio prospectivo, aleatorizado, cegado, comparativo con tres brazos. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatoria a uno de los tres grupos de tratamiento por 10 días: ciprofloxacina (500 mg cada 12 horas), TMP-SMX (160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol cada 12 horas) o nitrofurantoína (100 mg cada seis horas). No se permitieron otros antibióticos durante el estudio.

Antes de iniciar el tratamiento, a todas las pacientes se les realizó interrogatorio y revisión clínica. Se les preguntó su edad, tiempo desde el diagnóstico de la diabetes y el número de infecciones de vías urinarias durante el último año. En estado de ayuno se les tomaron muestras de sangre venosa para medición de creatinina sérica, TGP, TGO y FA. Se obtuvo una muestra del chorro medio de la primera micción de la mañana, previo aseo genital, para realización de un examen general de orina (EGO) y siembra de urocultivo (antes de 60 minutos) en medios habituales para agentes aerobios. La sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos se determinó mediante pruebas de difusión con discos, de acuerdo a la técnica de Kirby Bauer, y se utilizaron los puntos de corte del *National Committee for Clinical Laboratory Standards*,²¹ de 1998, para la interpreta-

ción de los resultados. Se hicieron evaluaciones clínicas y urocultivo de seguimiento al quinto día de tratamiento, al final del mismo y entre 4 a 5 semanas postratamiento. La glucosa, la creatinina, las TGP, TGO y FA se midieron al inicio y al final del tratamiento. El cumplimiento terapéutico se midió por cuenta de tabletas al quinto día y al término del tratamiento.

**Juan Manuel López-Carmona et al.
Tratamiento de la cistitis en mujeres con diabetes**

Evaluación de la eficacia

La eficacia terapéutica se determinó por medio de la erradicación bacteriológica. Para que un curso de tratamiento fuera considerado válido para el análisis de eficacia terapéutica se requirió que cumpliera con los siguientes requisitos:

- Diagnóstico clínico de cistitis por presencia de síntomas.
- Urocultivo basal positivo con más de 100 mil UFC/mL de un solo uropatógeno.
- Urocultivo de control al terminar el tratamiento.
- Ingesta de más de 50 % del tratamiento.
- No haber tomado otro antimicrobiano simultáneamente.

A los pacientes con reporte en el urocultivo basal de una bacteria resistente al medicamento asignado de manera aleatoria, se les permitió continuar el tratamiento si su estado clínico se mantenía estable o con mejoría, o si tenían un urocultivo negativo al quinto día del tratamiento.

Las evaluaciones de la respuesta bacteriológica y clínica se hicieron de manera cegada. La respuesta bacteriológica al término del tratamiento fue clasificada de la siguiente manera: *erradicación* (ausencia del germe inicial en el urocultivo); *persistencia* (presencia de $> 10^4$ UFC/mL del uropatógeno inicial); *recaída* (presencia del germe inicial, después de un urocultivo negativo); *reinfección* (presencia de $> 10^5$ UFC/mL de un germe diferente); y *sobreinfección* (presencia del patógeno inicial más otro diferente al término del tratamiento). La respuesta bacteriológica durante el seguimiento a las cuatro o cinco semanas fue clasificada como *erradicación continuada* (urocultivo negativo), *re-*

caída ($> 10^5$ UFC/mL del germen inicial después de un urocultivo negativo) o reinfección (presencia de $> 10^5$ UFC/mL de un germen diferente).

La respuesta clínica al término del tratamiento se clasificó como *resolución* (desaparición total de los síntomas), *mejoría* (desaparición parcial de síntomas) y *falla* (persistencia de los síntomas). En el seguimiento a las cuatro o cinco semanas, la respuesta clínica se clasificó como *resolución continuada* si se mantenían las pacientes libres de síntomas relacionados con la cistitis y *recurrencia* si había reaparición de los mismos.

Con base en las tasas de resistencia *in vitro* de *E. coli* reportadas en nuestro medio,¹⁹ consideramos que la tasa de curación con TMP-SMX sería alrededor de 40 % y con ciprofloxacina o nitrofurantoína alrededor de 85 %. Para identificar una diferencia de 45 % con un valor $\alpha \leq .05$ y un poder de 80 % para una hipótesis bilateral, se calculó un tamaño de muestra de 17 pacientes por grupo.

Análisis estadístico

La estadística descriptiva se presenta por medio de proporciones para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas. Los datos categóricos y dicotómicos fueron comparados por pruebas de χ^2 o exacta de Fisher y un valor de $p \leq 0.05$ se consideró significativo. Se calcularon intervalos de confianza de 95 % para las diferencias. Para comparar las variables cuantitativas se utilizó prueba de ANOVA de un factor.

Resultados

De las 99 mujeres seleccionadas inicialmente, sólo 61 (62 %) cumplieron con los criterios establecidos para el análisis de eficacia terapéutica (23 tratadas con ciprofloxacina, 20 con TMP-SMX y 18 con nitrofurantoína). De las 38 excluidas, 34 (89 %) tuvieron urocultivo basal negativo (13 asignadas a tratamiento con nitrofurantoína, nueve a ciprofloxacina y 12 a TMP-SMX); dos pacientes del grupo de tratamiento con nitrofurantoína fueron excluidas,

una por presentar dos especies de uropatógenos con cuenta mayor de 100 mil UFC/mL y otra por retirar el consentimiento informado; finalmente, se excluyeron dos pacientes del grupo de tratamiento con TMP-SMX, una por no comprobarse su diabetes y otra por no seguir el tratamiento indicado. Las características de las mujeres excluidas fueron similares a las del grupo experimental.

No hubo diferencias significativas en la edad, el tiempo desde el diagnóstico de la diabetes, el número de infecciones urinarias en el último año, el número de síntomas urinarios ni en el cumplimiento terapéutico en los tres grupos de tratamiento (cuadro I). Treinta y seis (59 %) de las 61 pacientes tuvieron cuadros previos de infección urinaria en el último año. La proporción fue mayor para el grupo de ciprofloxacina con 16/23 (74 %); 8/18 (44 %) en el grupo nitrofurantoína y 11/20 (55 %) en el de TMP-SMX.

La media y desviación estándar de la edad para las 61 pacientes fue de 60.6 ± 10.1 años, con un tiempo de evolución de la diabetes de 11.9 ± 8.9 años y una glucemia basal de 188.1 ± 59.8 mg/dL. No hubo diferencias significativas en los valores séricos pre y postratamiento de la glucosa, creatinina, urea, TGO, TGP y fosfatasa alcalina.

Respuesta bacteriológica

El germen aislado con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* en 46 casos (75 %), seguida de Estafilococo coagulasa negativo en ocho (13 %), *Proteus sp.* en tres (5 %), *Klebsiella sp.* en 3 (5 %) y estreptococo b-hemolítico no grupo A en una (2 %). De los 46 urocultivos en que se aisló *E. coli*, se encontró resistencia *in vitro* al TMP-SMX en 35 (76 %), a la nitrofurantoína en seis (13 %) y a la ciprofloxacina en ocho (17 %), con diferencias de 63 % entre TMP-SMX y nitrofurantoína (IC 95 % = 39 %, 87 %), de 59 % entre TMP-SMX y ciprofloxacina (IC 95 % = 35 %, 83 %), y de 4 % entre ciprofloxacina y nitrofurantoína (IC 95 % = -18 %, 26 %). El estafilococo tuvo una resistencia *in vitro* de 75 % al TMP-SMX, de 52 % a la nitrofurantoína y del 12 % a la ciprofloxacina, pero todos fueron erradicados en los tres

grupos de tratamiento. Los tres cultivos de *Klebsiella* *sp.* y los tres de *Proteus* *sp.* fueron sensibles a ciprofloxacina, la primera con resistencia de 66 % a TMP-SMX y 33 % a nitrofurantoína y la segunda con resistencia de 100 % a ambos antimicrobianos. El estreptococo beta hemolítico tuvo resistencia sólo a TMP-SMX.

Las tasas de erradicación, persistencia y sobreinfección al final del tratamiento, así como las de erradicación continuada, recaídas y reinfecciones entre cuatro y cinco semanas se muestran en el cuadro II. La erradicación bacteriológica al final del tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con nitrofurantoína o con ciprofloxacina (78 % para ambos) que en los que recibieron TMP-SMX (45 %), $p = 0.036$. Hubo un caso de sobreinfección por levaduras en el grupo de ciprofloxacina. La erradicación continuada a las cuatro a cinco semanas postratamiento fue mayor en los pacientes del grupo que recibió TMP-SMX (89 %) que en los que fueron tratados con ciprofloxacina (66 %) o nitrofurantoína (57 %), sin diferencias significativas. Tres pacientes del grupo ciprofloxacina tuvieron reinfección por sólo uno del grupo nitrofurantoína.

La disminución absoluta del riesgo de fracaso terapéutico en una paciente tratada con ciprofloxacina o nitrofurantoína en lugar de TMP-SMX fue de 33 %. El número necesario de pacientes a tratar (NNT) con ciprofloxacina o nitrofurantoína para evitar la persistencia de la cistitis fue de 3 (IC 95 % = 2-17, y 2-27 respectivamente). Al realizar análisis por intención de tratar la erradicación bacteriana, se mantuvo una diferencia estadística significativa a favor de ciprofloxacina, $p = 0.049$.

Al analizar la erradicación por uropatógeno aislado y grupo de tratamiento (cuadro III), se encontró mayor eficacia para erradicar *E. coli* con ciprofloxacina (78 %) y con nitrofurantoína (67 %) que con TMP-SMX (31 %), $p = 0.05$, sin diferencias significativas entre ciprofloxacina y nitrofurantoína. En tres de 13 (23 %) pacientes tratados con TMP-SMX, en los que se aisló *E. coli* resistente *in vitro* a este fármaco, se encontró erradicación al final del tratamiento. De igual manera, tres pacientes con estafilococo coagulasa negativo reportados con resistencia *in vitro* a TMP-SMX, tuvieron erradicación bacteriológica al final del tratamiento.

**Juan Manuel López-Carmona et al.
Tratamiento de la cistitis en mujeres con diabetes**

**Cuadro I
Características de 61 mujeres con diabetes mellitus tipo 2 y cistitis aguda adquirida en la comunidad, según grupo de tratamiento**

	Nitrofurantoína (n = 18)		Ciprofloxacina (n = 23)		Trimetoprim-sulfametoazol (n = 20)	
Edad en años						
Media ± DE	59.3 ± 9.8		60.8 ± 9.7		61.7 ± 11.2	
Rango	41-73		38-78		39-81	
Años de diagnóstico de diabetes (media ± DE)	13.4 ± 10.6		11.4 ± 7.5		11.3 ± 9.2	
Infecciones urinarias en último año						
	n	%	n	%	n	%
0	10	56	6	26	9	45
1	1	5	8	35	1	5
> 1	7	39	9	39	10	50
Número de síntomas						
Mediana	2		2		2.5	
Rango	1 a 4		1 a 4		1 a 4	
Cumplimiento del tratamiento	93 %		96 %		99 %	

DE = desviación estándar

Sólo la proporción de pacientes sin infecciones previas en el último año fue significativa: mostró una diferencia de 30 % entre ciprofloxacina y nitrofurantoína (IC 95 % = 1-59)

Respuesta clínica

La efectividad clínica (resolución de los síntomas) al finalizar el tratamiento y la resolución continuada de síntomas a las semanas cuatro a cinco después del tratamiento se muestran en el cuadro IV. La resolución de los síntomas fue significativamente mayor para los pacientes que recibieron ciprofloxacina (78 %), que para los tratados con nitrofurantoína (56 %) o con TMP-SMX (30 %), $p = 0.031$. Más pacientes del grupo TMP-SMX se reportaron sólo con mejoría (45 %) en comparación de

los que recibieron nitrofurantoína (22 %) o ciprofloxacina (13 %), con diferencia entre TMP-SMX y ciprofloxacina de 32 % (IC 95 % = 6 a 58 %).

La resolución continuada de los síntomas a las semanas cuatro a cinco postratamiento fue mayor en el grupo ciprofloxacina (94 %), que en el grupo nitrofurantoína (70 %), con diferencia entre ambos de un 24 % (IC 95 % = 1 a 47 %). La respuesta clínica no estuvo relacionada con el desenlace bacteriológico (persistencia, recaída o sobreinfección).

Cuadro II
Respuesta bacteriológica por grupo de tratamiento en 61 mujeres con diabetes mellitus tipo 2 y cistitis aguda

Tiempo de evaluación/respuesta	Nitrofurantoína		Ciprofloxacina		Trimetoprim-sulfametoazol	
	n	%	n	%	n	%
Final del tratamiento	18	100	23	100	20	100
Eradicación*	14	78	18	78	9	45
Persistencia	4	22	4	18	11	55
Sobreinfección	0	0	1	4	0	0
Cuatro a cinco semanas postratamiento	14	100	18	100	9	100
Eradicación continuada	8	57	12	66	8	89
Recaída	5	36	3	17	1	11
Reinfección	1	7	3	17	0	0

* $p = 0.036$

Diferencias entre nitrofurantoína y trimetoprim-sulfametoazol de 33 % (IC 95 % = 4-62) y entre ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoazol de 33 % (IC 95 % = 5-61)

Cuadro III
Respuesta bacteriológica por germe y grupo de tratamiento en 61 mujeres con diabetes mellitus tipo 2 y cistitis aguda

Organismo causal	Nitrofurantoína	Ciprofloxacina	Trimetoprim-sulfametoazol
	Número de erradicaciones/número de infecciones (%)		
<i>Escherichia coli</i> *	8/12 (67)	14/18 (78)	5 / 16 (31)
Estafilococo coagulasa negativo	2/2 (100)	2/2 (100)	4 / 4 (100)
<i>Proteus sp.</i>	1/1 (100)	1/2 (50)	0/0
<i>Klebsiella sp.</i>	2/2 (100)	1/1 (100)	0/0
Estreptococo beta hemolítico	1/1 (100)	0/0	0/0
Total	14/18 (78)	18/23 (78)	9/20 (45)

* $p = 0.05$, diferencia entre ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoazol de 47 % (IC 95 % = 17-77) y entre nitrofurantoína y trimetoprim-sulfametoazol de 36 % (IC 95 % = 1-71).

Seguridad y efectos adversos

De los 61 pacientes, 28 (46 %) no tuvieron efectos secundarios. De los 33 con al menos un efecto secundario, 11 (61 %) fueron del grupo nitrofurantoína, 12 (52 %) del grupo ciprofloxacina y 10 (50 %) del grupo TMP-SMX, sin diferencias significativas entre los tres grupos. El 25 % de los pacientes tuvieron un solo efecto secundario y 29 % dos o más. Los efectos adversos fueron leves a moderados en los tres grupos de tratamiento y predominaron la cefalea en 16 (26 %), la náusea en 12 (20 %) y la pirosis en 12 (20 %). En una paciente que recibió nitrofurantoína se suspendió el tratamiento por presentar exantema moderado, pero fue incluida en el análisis de eficacia por haber tomado más de 50 % del tratamiento y tener urocultivo negativo al quinto día.

Discusión

A pesar de la alta prevalencia de las infecciones de vías urinarias en pacientes diabéticos, se ha realizado poca investigación respecto a su tratamiento. Son raros los ensayos clínicos realizados específicamente con el fin de establecer el tratamiento de elección y su duración óptima en estos pacientes, por lo que la mayoría de las recomendaciones se basan más en la opinión de expertos que en evidencias científicas.

cas.¹⁵ Los resultados de nuestra investigación muestran que los patógenos aislados en los cultivos de orina de la población participante presentan tasas muy altas de resistencia al TMP-SMX y, en menor grado, a nitrofurantoína y ciprofloxacina, con frecuentes fracasos bacteriológicos y clínicos cuando la cistitis es tratada de manera empírica.

Las bacterias aisladas tuvieron una frecuencia similar a la reportada en la literatura internacional en pacientes diabéticos con infecciones de vías urinarias.^{7,12,13,15} Como era de esperarse, *E. coli* fue la bacteria aislada con mayor frecuencia (75 %). En un estudio realizado por Lye y colaboradores²² en Singapur, se aisló *E. coli* en 47.3 % de los 128 pacientes con diabetes e infecciones de vías urinarias adquiridas en la comunidad (82 % eran mujeres), en tanto que *Klebsiella* se aisló en 26.7 % y *Proteus mirabilis* sólo en 2.3 %. Bonadio y colaboradores²³ encontraron *E. coli* en 56.1 % de 89 pacientes diabéticos, *Proteus sp.* en 7.9 %, *Pseudomonas sp.* en 6.7 % y *Enterococcus sp.* en 6.7 % sin diferencias bacteriológicas estadísticamente significativas con los pacientes sin diabetes. En México, González y colaboradores,²⁴ en 60 pacientes con diabetes e infecciones de vías urinarias (44 mujeres y 16 hombres), hospitalizados, mayores de 60 años de edad, encontraron *E. coli* en el 77 %, *Proteus* en 10 % y *Klebsiella* en 7 %, frecuencias similares a las encontradas en este estudio.

Juan Manuel López-Carmona et al.
Tratamiento de la cistitis en mujeres con diabetes

Cuadro IV
Respuesta clínica por grupo de tratamiento en 61 mujeres con diabetes mellitus tipo 2 y cistitis aguda

Tiempo de evaluación/respuesta	Nitrofurantoína Número	Nitrofurantoína %	Ciprofloxacina Número	Ciprofloxacina %	Trimetoprim-sulfametoazol Número	Trimetoprim-sulfametoazol %
Final del tratamiento	18	100	23	100	20	100
Resolución*	10	56	18	78	6	30
Mejoría	4	22	2	9	9	45
Falla	4	22	3	13	5	25
Cuatro a cinco semanas postratamiento	10	100	18	100	6	100
Resolución continuada	7	70	17	94	5	83
Resolución con recaída	3	30	1	6	1	17

*p = 0.031

Diferencia significativa entre ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoazol de 48 % (IC 95 % = 22-74)

El conocimiento de la susceptibilidad local de los uropatógenos es un punto crucial al elegir un tratamiento empírico para la cistitis aguda en pacientes ambulatorios, ya que la mayoría de clínicos no realiza un urocultivo antes de iniciar el tratamiento o bien lo inicia antes de tener el resultado.¹⁸ La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas recomienda el uso de TMP-SMX como tratamiento empírico de primera elección en las mujeres con cistitis no complicada, a menos que la resistencia de *E. coli* en la comunidad exceda de 20 %, en cuyo caso sugiere el uso de una quinolona en esquema de tres días o nitrofurantoína por siete días.¹⁴

Las tasas de resistencia *in vitro* e *in vivo* de *E. coli* al TMP-SMX encontradas en este estudio son muy altas, con una frecuencia de fracasos terapéuticos con esta combinación de 69 %, una de las más altas que se han reportado a la fecha. El aumento en la resistencia de *E. coli* y otros uropatógenos a diversos antibióticos es un fenómeno mundial en constante crecimiento, sobre todo en áreas donde el uso de antibióticos es menos controlado. Las tasas de resistencia de patógenos gramnegativos en países en vías de desarrollo han sido claramente más altas que las de países desarrollados, con tasas de resistencia a TMP-SMX entre 25 y 68 % en Sudamérica, Asia y África.²³ En Estados Unidos se han reportado tasas de resistencia en cepas de *E. coli*, aislada en urocultivos de poblaciones ambulatorias, de 18 % en el año 2000, en Israel de 31 % en 1995 y en Bangladesh en 60 % (1996-1997).¹⁷ El estudio ECO-SENS,²⁵ realizado en 16 países europeos y Canadá, ha mostrado que *E. coli*, aislada de pacientes ambulatorios con infección no complicada de vías urinarias bajas en países como Alemania, Irlanda, Portugal y España, tiene tasas de resistencia al TMP-SMX mayores a 20 %.

Cuando se comparan tasas de resistencia de estudios diferentes debe prestarse atención a la fuente de los cultivos y los métodos utilizados para probar la susceptibilidad, ya que puede haber variaciones importantes entre diferentes áreas geográficas y frecuentemente en una misma área entre pacientes externos y hospitalizados.²⁶

La erradicación bacteriológica en este trabajo fue mejor con ciprofloxacina (78 %) y nitrofur-

rantoína (78 %) que con TMP-SMX (45 %). La falta de ensayos clínicos terapéuticos en mujeres diabéticas ambulatorias con cistitis aguda, adquirida en la comunidad, dificulta la comparación directa de nuestros resultados. Sin embargo, existen trabajos previos que han comparado la eficacia terapéutica de estos antimicrobianos en otras poblaciones. Nuestros resultados son muy similares a los reportados en el estudio de Allais y colaboradores,²⁷ en el que se estudiaron 45 pacientes ancianos con infección complicada del tracto urinario, tratados con ciprofloxacina (250 mg cada 12 horas por siete días) o TMP-SMX (160/800 mg cada 12 horas por siete días) encontrando erradicación bacteriológica en 18 (78 %) de 22 pacientes tratados con ciprofloxacina (21 hombres y una mujer) y en 12 (52 %) de 23 pacientes tratados con TMP-SMX (22 hombres y una mujer). Un ensayo clínico posterior en 203 adultos atendidos en el servicio de urgencias de la Clínica Mayo,²⁸ hombres y mujeres, con infecciones urinarias complicadas y no complicadas, que incluyó sólo seis pacientes diabéticos, comparó ciprofloxacina (250 mg cada 12 horas) o TMP-SMX (160/800 mg cada 12 horas) por 10 días, reportándose tasas de erradicación de 91 % con ambos antibióticos. En estudios multicéntricos en mujeres adultas con infección no complicada de vías urinarias bajas, sin otras enfermedades aparentes, se ha reportado eficacia similar del esquema corto de tres días de ciprofloxacina (100 mg cada 12 horas) comparado con TMP-SMX (160/800 mg cada 12 horas) o nitrofurantoína (100 mg cada seis horas) por siete días,²⁹ así como con esquemas cortos de tres días con trimetoprim-sulfametoazol (160/800 mg cada 12 horas).³⁰

Las tasas de resistencia de los uropatógenos a TMP-SMX encontradas en nuestro trabajo son mayores a las reportadas por González y colaboradores,²⁴ en pacientes de Guadalajara, México (mayores de 60 años, hospitalizados, con diabetes e infección de vías urinarias) en los que se reportaron tasas de erradicación de 86.6 % con TMP-SMX (160/800 mg cada 12 horas por 10 días).

Por otro lado, la alta concentración de TMP-SMX y ciprofloxacina en los tejidos de las vías urinarias podrían explicar la diferencia (no significativa) en las tasas de recaída a favor de ambos en comparación con nitrofurantoína.

En nuestras pacientes, la resolución de los síntomas de la cistitis al finalizar el tratamiento fue mejor con ciprofloxacina (78 %) que con nitrofurantoína (56 %) o con TMP-SMX (30 %), con diferencia estadística significativa entre ciprofloxacina y TMP-SMX; en cambio, en otros ensayos terapéuticos en que se ha analizado la respuesta clínica con estos antimicrobianos en mujeres no diabéticas con infecciones urinarias bajas no complicadas, las tasas de resolución de los síntomas, al finalizar el tratamiento y a las cuatro a seis semanas postratamiento, han sido muy similares a las tasas de erradicación bacteriológica (alrededor de 90 %), sin encontrarse diferencias estadísticas significativas entre los grupos de tratamiento,^{29,30} en tanto que en pacientes diabéticos mexicanos, hospitalizados²⁴ se reportó curación clínica con TMP-SMX en 56 %.

En cuanto a la presencia de efectos colaterales, al menos 50 % de las pacientes en los tres grupos de tratamiento presentaron algún signo o síntoma secundario. Esta frecuencia tan alta puede estar relacionada con la estrecha vigilancia a la que fueron sometidas, a lo prolongado del tratamiento (10 días) y a la mayor dosis de ciprofloxacina utilizada (500 mg cada 12 horas). Los síntomas presentados son similares a los referidos en los estudios en que se han utilizado estos fármacos, destacando la cefalea y las molestias gastrointestinales. Aunque algunos estudios han reportado mayor frecuencia de efectos secundarios con TMP-SMX que con ciprofloxacina^{28,30} otros no han encontrado diferencias significativas.^{27,29}

Algunas debilidades de nuestro estudio incluyen no haber hecho cegamiento doble, lo que hubiera mejorado su potencia metodológica, y el hecho de que la muestra haya sido seleccionada de una sola unidad de medicina familiar.

Conclusiones

Los resultados de este trabajo permiten afirmar que la ciprofloxacina y la nitrofurantoína tienen mayor eficacia terapéutica que el TMP-SMX para el tratamiento, en nuestro medio, de la cistitis aguda adquirida en la comunidad por mujeres con diabetes mellitus tipo 2. Esto se debe probablemente a diferencias en las tasas de resistencia de los uro-

patógenos y pueden no ser específicas para las pacientes diabéticas, ya que no se ha demostrado que las altas tasas de resistencia sean una consecuencia directa de la diabetes.³¹ Los tres esquemas de tratamiento son seguros para estas pacientes.

Los uropatógenos aislados en las mujeres participantes presentan tasas muy altas de resistencia *in vivo* (medidas por las tasas de erradicación) a TMP-SMX (55 %), a nitrofurantoína y a ciprofloxacina (> 20 % para ambas), fenómeno que pudiera repetirse en poblaciones similares, principalmente en países en vías de desarrollo o subdesarrollados. Lo anterior podría conducir a replantear los criterios de selección del antimicrobiano de primera elección para el tratamiento de estas pacientes, sobre todo cuando no se dispone de un urocultivo y de estudios de sensibilidad antes de iniciar el manejo y éste debe decidirse de manera empírica. Se necesitan nuevos estudios en otras regiones geográficas, específicamente en pacientes diabéticos, ambulatorios u hospitalizados, con infecciones de vías urinarias, para determinar la magnitud real de la resistencia antimicrobiana de los uropatógenos en este grupo de población. Estudios más grandes para comparar diferencias entre ciprofloxacina y nitrofurantoína, o que incluyeran otros agentes antimicrobianos que pudieran ser una alternativa potencial al TMP-SMX, podrían ser útiles para establecer el manejo óptimo de estos pacientes con base en evidencias más que en opiniones de expertos.

Juan Manuel López-Carmona et al.
Tratamiento de la cistitis en mujeres con diabetes

Agradecimientos

Esta investigación se realizó con apoyo financiero No. FP-0038/1181 otorgado por el Fondo de Fomento a la Investigación, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Agradecemos al personal del laboratorio clínico de la Unidad de Medicina Familiar 91 por su valiosa ayuda en las mediciones de laboratorio.

Referencias

1. Hoepelman IM. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. Int J Antimicrob Agents 1994;4:113-116.

2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(1A):5S-13S.
3. Zárate A. Diabetes mellitus in Mexico. *Diabetes Care* 1991;14(7):672-675.
4. Villarreal-Ríos E, Salinas-Martínez AM, Medina-Jáuregui A, Garza-Elizondo ME, Núñez-Rocha G, Chuy-Díaz ER. The cost of diabetes mellitus and its impact on health spending in Mexico. *Arch Med Res* 2000;31:511-514.
5. Aguilar-Salinas CA, Velásquez-Monroy O, Gómez-Pérez FJ, et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. *Diabetes Care* 2003; 26:2021-2026.
6. Dirección General de Información y Evaluación del Desempeño, Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2001. *Salud Pública Mex* 2003;44:565-576.
7. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial urinary tract infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(3):735-750.
8. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJL, Netten PM, Collet TJ, Hoepelman AIM. Risk factors for symptomatic urinary tract infection in women with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(12):1737-1741.
9. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *Am J Med* 2002;113(1A):81S-84S.
10. Geerlings SE, Meiland R, Van Lith EC, Brouwer EC, Gaasra W, Hoepelman AIM. Adherence of type 1-fimbriated Escherichia coli to uroepithelial cells: more in diabetic women than in control subjects. *Diabetes Care* 2002;25(8):1405-1409.
11. Geerlings SE, Meiland R, Hoepelman AIM. Pathogenesis of bacteriuria in women with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:539-545.
12. Ronald A, Ludwig E. Urinary tract infections in adults with diabetes. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:287-292.
13. Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002;113(1A):14S-18S.
14. Warren JW, Abrutyn E, Heberl JR, Johnson JR, Schaeffer AH, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Clin Infect Dis* 1999;29:745-758.
15. Meiland R, Geerlings SE, Hoepelman AIM. Management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Drugs* 2002; 62(13):1859-1868.
16. Nicolle LE. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies. *Am J Med* 2002;113(1A): 35S-44S.
17. Hoepelman AIM, Meiland R, Geerlings SE. Pathogenesis and management of bacterial urinary tract infections in adult patients with diabetes mellitus. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(S2):35-43.
18. Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001;135(1):41-50.
19. Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Increasing prevalence of antimicrobial resistance among uropathogens causing acute uncomplicated cystitis in women. *JAMA* 1999;281(8):736-738.
20. Rivas-Espinoza V, Ortiz MA. Resistencia antimicrobiana de Escherichia coli uropatógena aislada de pacientes comunitarios. *Rev Mex Patol Clin* 1998;45(4):201-205.
21. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne, PA:NCCLS, 1998.
22. Lye WC, Chan RTK, Lee EJC, Kumarasinghe G. Urinary tract infections in patients with diabetes mellitus. *J Infect* 1992;24:169-174.
23. Bonadio M, Meini M, Gigli C, Longo B, Vigna A. Urinary tract infection in diabetic patients. *Urol Int* 1999;63(4):215-219.
24. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Cardona-Muñoz EG. Lomefloxacin versus trimetoprim con sulfametoaxazole en la infección de vías urinarias del anciano con diabetes mellitus. *Med Intern Mex* 1997;13(4):169-172.
25. Kahlmeter 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.
26. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39(2):279-289.
27. Allais JM, Preheim LC, Cuevas TA, Roccaforte JS, Mellencamp MA, Bittner MJ. Randomized, double-blind comparison of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole for complicated urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(9):1327-1330.
28. Grubbs NC, Schultz HJ, Henry NK, Ilstrup DM, Muller SM, Wilson WR. Ciprofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole: treatment of community-acquired urinary tract infections in a prospective, controlled, double-blind comparison. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1163-1168.
29. Iravani A, Klimberg I, Briefer C, Munera C, Kowalsky SF, Echols RM. A trial comparing low-dose, short-course ciprofloxacin and standard 7 day therapy with co-trimoxazole or nitrofurantoin in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1999;43(Suppl A):67-75.
30. McCarty JM, Richard G, Huck W, et al. A randomized trial of short-course ciprofloxacin, ofloxacin, or trimethoprim-sulfamethoxazole for the treatment of acute urinary tract infection in women. *Am J Med* 1999;106:292-299.
31. Meiland R, Geerlings SE, De Neeling AJ, Hoepelman AIM. Diabetes mellitus in itself is not a risk factor for antibiotic resistance in Escherichia coli isolated from patients with bacteriuria. *Diabet Med* 2004;21:1032-1034. **rm**