

Ante la sospecha de infección urinaria no complicada y comparada con la administración inmediata de antibióticos, ¿la demora en su administración implica un peor resultado en términos de duración o severidad de los síntomas?

Little P, Moore MV, Turner S, Rumsby K, Warner G, Lowes JA, et al. Effectiveness of five different approaches in management of urinary tract infection: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;340:c199.

Análisis crítico: José Luis Conde Olasagasti¹, Rafael Cuena Boy², Juan Oliva Moreno³


¹ Servicio de Nefrología. ² Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. ³ Facultad de Ciencias Jurídicas y Sociales. Universidad de Castilla-La Mancha

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2010.Nov.10717


■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico controlado y aleatorizado. Diseño de cinco grupos en paralelo.


■ Asignación

 Aleatorización mediante bloques permutados al azar y estratificada por consultorio. Para conseguir que la asignación a cada grupo fuera independiente de las características basales de los sujetos se utilizaron sobres opacos. Según comentan, se supervisó estrechamente que la apertura de los sobres fuera secuencial. La asignación equilibrada a los grupos de otras intervenciones cuyo efecto podría ser importante (ingesta de líquidos, plantas medicinales y soporte de la información al paciente) fue también aleatoria y se utilizó un diseño factorial.


■ Enmascaramiento

 No se realizó por incompatibilidad con el diseño del estudio.


■ Ámbito

 Atención primaria en 62 centros del sur de Inglaterra.

■ Pacientes

 Mujeres no embarazadas menores de 75 años con sospecha de infección urinaria no complicada. Se excluyeron aquellas mujeres en las que se estimó que el tratamiento antibiótico era obligado, existía demencia o situación terminal (situaciones que impedirían la cumplimentación de un diario de síntomas).

Intervenciones

 Todas las pacientes fueron instruidas y asesoradas para cumplimentar un diario de recogida de gravedad (siete niveles en una escala de 0 a 6) para siete síntomas.

Aleatoriamente fueron asignadas a cinco tipos de estrategias terapéuticas: 1) toma inmediata de antibiótico durante 3 días (grupo de referencia: trimetoprim 200 mg dos veces al día durante 3 días); 2) envío de muestra de orina «limpia» al laboratorio y antibioterapia si el resultado era positivo; 3) realización de tira reactiva y antibioterapia si el resultado era positivo o 2 días después si siendo negativo persistían síntomas; 4) antibioterapia si existían dos o más síntomas con severidad moderada/severa, y 5) antibiótico pospuesto en función de si persistían síntomas después de 48 horas de ingesta líquida forzada.

■ Variables de resultado

Valor de índices de severidad de frecuencia miccional, presencia y duración de síntomas, grado de incomodidad. La puntuación de frecuencia miccional (media de las frecuencias diurna, nocturna, urgencia y disuria) se estableció como resultado primario (alfa de Cronbach entre estas manifestaciones = 0,77, según estudio previo).

■ Tamaño de la muestra



El cálculo se hizo para alfa = 0,05 y beta = 0,20 con el programa NQuery para grupos múltiples. Basados en la media y desviación estándar de la puntuación en el estudio piloto y presumiendo que los grupos de cultivo de orina y antibiótico pospuesto tenían una puntuación (score) 0,5 más alta que el resto de los grupos a los 3 días después de ser atendidos por el médico, se estableció un tamaño muestral de 260 y se permitió una pérdida de seguimiento de hasta un 20%.

■ Promoción

Financiado por el *Health Technology Programme* de *UK NHS Research and Development*.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos fueron similares en edad, estado civil, severidad inicial y proporción de casos con antecedentes de infección previa, así como en el número de síntomas somáticos graves e inexplicados y de problemas médicos importantes. No había información sobre otras variables (p. ej., duración previa de síntomas, número y frecuencia de episodios previos).

Tabla 1.

| Variables analizadas | Grupo referencia Antibiótico inmediato (n = 66) | Envío de muestra al laboratorio (<i>midstream urine</i>) y antibiótico ulterior (n = 54) | Tira reactiva y antibiótico indicado si resultado positivo (n = 58) | Antibiótico indicado si >2 síntomas (n = 69) | Antibiótico pospuesto 48 horas (n = 62) | p (prueba razón de verosimilitudes) |
|--|---|---|---|--|---|-------------------------------------|
| Variable principal de respuesta, media índice de gravedad/frecuencia síntomas a los 2/4 días de la primera visita, diferencia respecto al grupo de referencia (IC 95%) | 2,15 (DE 1,18) | 2,08 (-0,07; -0,51 a 0,37) | 1,74 (-0,4; -0,85 a 0,04) | 1,77 (-0,38; -0,79 a 0,04) | 2,11 (-0,04; -0,47 a 0,40) | 0,177 |
| Duración de síntomas en días: razón de incidencias (IC 95%) y días | 1 3,54 días | 1,21 (0,92-1,61) 4,28 días | 0,91 (0,68-1,22) 3,22 días | 1,11 (0,85-1,44) 3,93 días | 1,12 (0,85-1,47) 3,96 días | 0,369 |
| Media índice de incomodidad a los 2/4 días de la primera visita: diferencia respecto al grupo de referencia (IC 95%) | 1,60 (DE 1,30) | 1,66 (-0,05; -0,44 a 0,55) | 1,32 (-0,28; -0,77 a 0,20) | 1,26 (-0,35; -0,80 a 0,11) | 1,42 (-0,18; -0,65-0,30) | 0,392 |
| Porcentaje de pacientes con demora de toma de antibióticos \geq 48 h | 8 | 43 | 30 | 19 | 53 | 0,001 (χ^2) |
| N.º (% de uso antibióticos) | 58/60 (97%) | 38/47 (81%) | 40/50 (80%) | 52/58 (90%) | 41/53 (77%) | 0,02 (χ^2) |
| Tiempo para reconsulta (<i>hazard ratio</i>) | 1 | 0,81 (0,47-1,39) | 0,98 (0,58-1,65) | 0,73 (0,43-1,22) | 0,60 (0,35-1,05) | 0,345 |

La duración promedio de los síntomas considerados «malos o peor» fue de 3,5 días en el grupo que tomaba antibióticos de inmediato. Globalmente no hubo diferencias significativas respecto al grupo de referencia para ninguno de los tres índices utilizados (gravedad de síntomas de frecuencia miccional, duración o incomodidad). Los intervalos de confianza muestran

que en ningún caso (excepto en el límite superior del IC del grupo de envío de muestra a laboratorio) las diferencias en los índices de síntomas alcanzaron el valor de 0,5 DE considerado previamente como clínicamente significativo.

En el 66% de las pacientes del grupo con envío de muestra al laboratorio se confirmó la infección urinaria. Hubo diferencias significativas en la proporción de pacientes en las que la toma de antibióticos se demoró 48 horas o más, así como en la de toma de éstos.

Durante el seguimiento no hubo diferencias en el tiempo para nueva consulta, aunque aparece una cierta tendencia (no significativa) de que consultas repetidas podrían reducirse en el grupo tratado con con antibióticos demorados (tratamiento tardío).

No hubo diferencias entre grupos respecto a efectos adversos importantes.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Las cinco estrategias de tratamiento de la infección urinaria en atención primaria obtienen un similar control de los síntomas y no se ha encontrado ninguna ventaja en remitir muestras de orina para laboratorio de forma rutinaria. El uso de antibióticos dirigidos con análisis de tiras reactivas (con antibioterapia demorada si hay síntomas en los resultados negativos) o el retraso empírico de la prescripción parecen contribuir a reducir el uso de antibióticos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El objetivo del ensayo está bien definido: comparar alternativas de tratamiento a la toma inmediata de antibióticos ante la sospecha de una infección urinaria, utilizando cuatro alternativas que implican retraso o restricción en la administración de antibióticos.

Son explícitos y claros la medida de resultados (índices de severidad y duración de síntomas elaborados a partir de diarios suministrados a las pacientes y uso de antibióticos), la estimación de lo que puede ser una diferencia clínicamente significativa y el ulterior cálculo del tamaño muestral. Menos claro aparece el método de aleatorización al no parecer que puedan garantizar que la apertura de cada sobre fue posterior a la decisión de incluir o no a cada sujeto en el estudio (duda sobre el llamado «reparto aleatorio»). La descripción de las intervenciones se presenta de modo incompleto y poco claro, de manera que difícilmente se entiende en el texto y mucho menos si no se recurre al apéndice, sólo publicado como enlace electrónico. En ningún sitio se indica el tamaño de los grupos formados por la aleatorización, ni el destino de cada uno de los sujetos incluido en cada grupo. Dado que se afirma que el análisis se realizó por intención de tratar, cabe suponer que para la comparación entre grupos de la variable principal de respuesta se usan los grupos completos, tal y como fueron formados por la aleatorización.

Las conclusiones respecto al uso de antibióticos (total y tras 48 o más horas) parecen fuera de lugar, ya que mientras que, por ejemplo, la utilización inicial de antibiótico es una parte de la intervención en el grupo control (antibiótico inmediato), es una violación del protocolo en el grupo «antibiótico retrasado», lo que sucede en el 24% de los sujetos de este grupo. También pueden considerarse una violación del protocolo los casos del grupo «inmediato» que no reciben antibiótico o que los reciben tras 48 o más horas (14%). Por ello, el porcentaje de uso de antibióticos, tanto inmediato como tardío, refleja una mezcla de la «incapacidad» de los clínicos de atenerse a lo que indica el protocolo con la epidemiología y evolución de las infecciones del tracto urinario, y ello en proporciones variables según el grupo.

En definitiva, sería necesario conocer qué sucedió con cada sujeto de cada grupo, y si recibió o no la intervención tal y como estaba previsto. La eficacia debería analizarse sobre la base de cada grupo completo, con independencia de las violaciones de protocolo, y repetir el análisis nuevamente por protocolo, es decir, sólo en los sujetos que recibieron la intervención tal y como estaba planeada. En este estudio sólo se realiza el primero de los análisis, y ello es válido, pero sólo indicativo del resultado en manos de esos clínicos y pacientes concretos, que usan antibióticos y tiras en una determinada proporción, aunque no corresponda utilizarlos según la aleatorización. Quedaría por conocer el resultado de las estrategias estudiadas si se aplican con más rigor, lo que podría haberse aclarado con un análisis por protocolo. Finalmente, el hecho de que no se indique claramente el tamaño de los grupos, y el que parezca ser distinto según se recoja del total al calcular el porcentaje de casa-

dos, el porcentaje de infecciones previas o el porcentaje de uso de antibióticos, resulta confuso e inquieta acerca de la calidad de la recogida de los datos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En mujeres con infección urinaria no complicada se obtiene un resultado similar al de la administración inmediata de antibióticos, utilizando cualquier alternativa de demora terapéutica vinculada a persistencia de síntomas, asociada o no a realización de tests diagnósticos y sus resultados.

Dicha conclusión se sustenta en un ensayo que, al menos en la presente versión publicada, presenta carencias, imprecisiones y debilidades que limitan tanto su validez interna (violaciones de protocolo, asignación de grupos) como externa (problemas con el muestreo y con la descripción clínica de los sujetos).

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrourología. Medicina general.

Tema: Infección urinaria.

Palabras clave: Diagnóstico y tratamiento de la cistitis.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada.

GRADO de RECOMENDACIÓN: Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos, alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).