



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**"EFICACIA DEL USO DE GENTAMICINA INTRAVESICAL EN
COMPARACIÓN CON NITROFURANTOÍNA EN EL TRATAMIENTO
PROFILÁCTICO DE PACIENTES CON INFECCIONES DE VÍAS
URINARIAS RECURRENTE DEL HOSPITAL CENTRAL "DR.
IGNACIO MORONES PRIETO", ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO DOBLE CIEGO".**

JOSÉ ISRAEL CERVANTES PÉREZ

ASESOR

MAYRA ANGÉLICA MARTÍNEZ MARTÍNEZ
MÉDICO ADJUNTO DE UROLOGÍA GINECOLÓGICA. HOSPITAL
CENTRAL "DR. IGNACIO MORONES PRIETO"

ASESOR METODOLÓGICO

DR. VICENTE ESPARZA VILLALPANDO
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA. UASLP

MARZO 2020

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y OBSTRETICIA

TÍTULO DE TESIS

“EFICACIA DEL USO DE GENTAMICINA INTRAVESICAL EN COMPARACIÓN
CON NITROFURANTOÍNA EN EL TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE
PACIENTES CON INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS RECURRENTES DEL
HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”, ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO DOBLE CIEGO”.

PRESENTA

JOSÉ ISRAEL CERVANTES PÉREZ

Firmas

Director Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez Médico adscrito de Uroginecología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
Asesor metodológico Dr. Vicente Esparza Villalpando Maestría en ciencias en investigación clínica.	

Sinodales	
Dr. Salvador De la Maza Labastida Jefe de División de Ginecología y Obstetricia	
Dr. Ernesto Rendón Hernández Médico adscrito de Uroginecología. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
Dr. Francisco Salas González Médico adscrito de Uroginecología. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez Coordinador de la Especialidad de Ginecología y obstetricia

RESUMEN

Las infecciones de vías urinarias son de las infecciones bacterianas más frecuentes en los adultos. El término recurrencia está definido como la presencia de al menos dos infecciones no complicadas en un periodo de seis meses, o tres o más urocultivos positivos en 12 meses. El aumento de la resistencia a antibióticos ha hecho necesaria la búsqueda de otras formas de tratamiento y as instilaciones intravesicales han sido utilizadas como tratamiento profiláctico, pero han estado reservadas como última opción de tratamiento. **Objetivo:** Evaluar la eficacia del uso de Gentamicina intravesical para profilaxis en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes en comparación con nitrofurantoína vía oral. **Sujetos y métodos:** El diseño es un ensayo clínico aleatorizado paralelo doble ciego (Estudio fase III-A), siguiendo los criterios CONSORT. Se incluyeron a todas las pacientes >18 años con diagnóstico de infección de vías urinarias recurrentes. Se excluyeron pacientes con Prolapso de órganos pélvicos III/IV, incontinencia urinaria severa, sondeo intermitente, comorbilidades no controladas o alergia a los medicamentos del estudio. Se aleatorizaron en dos grupos, grupo control con nitrofurantoína vía oral y grupo experimental con gentamicina intravesical. La normalidad de los datos cuantitativos fue analizada mediante Shapiro-Wilks, la diferencia entre grupos para la presencia/ausencia de urocultivos positivos se analizó mediante intención a tratar y Prueba exacta de Fisher, todo con un 95% de confianza. **Resultados:** Se obtuvieron 14 pacientes, en las cuales la aleatorización arroja grupos homogéneos, sin significancia estadística. El 42.85% de las pacientes estudiadas tuvieron urocultivos positivo (>100,000 UFC) en el seguimiento a los tres meses de tratamiento, correspondiendo el 100% al grupo experimental, con una $p = 0.0549$. El 100% del grupo control tuvo cultivos negativos al mes de seguimiento. **Conclusiones.** No fue posible determinar asociación entre la aplicación de gentamicina intravesical con la presencia de infecciones luego de 3 meses de evaluación en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes, sin embargo, la tendencia indica que este tratamiento es menos efectivo que el protocolo actual de profilaxis.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ÍNDICE DE TABLAS	1
LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS.....	1
LISTA DE DEFINICIONES.....	1
DEDICATORIAS	2
AGRADECIMIENTOS	3
ANTECEDENTES	1
JUSTIFICACIÓN.....	8
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
SUJETOS Y MÉTODOS.....	11
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
ÉTICA.....	20
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	26
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFÍA.....	32
ANEXOS.....	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables	14
Tabla 2. Aleatorización	14
Tabla 3. Criterios CONSORT	15
Tabla 4. Medidas antropométricas	21
Tabla 5. Comorbilidades	22
Tabla 6. Pacientes con DM2	22
Tabla 7. Pacientes con HAS	23
Tabla 8. Características demográficas posterior a aleatorización.....	23
Tabla 9. Urocultivo al mes.....	24
Tabla 10. Urocultivo a los 3 meses.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

IVU: Infección de vías urinarias

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido

CMI: Concentración mínima inhibitoria

UFC: Unidades formadoras de colonias

TMP/SMX: Trimetoprim / sulfametoxazol

LISTA DE DEFINICIONES

Infecciones de vías urinarias: Infección del tracto urinario que incluye desde una cistitis aguda hasta una pielonefritis.

Infecciones de vías urinarias recurrentes: la presencia de al menos dos infecciones no complicadas en un periodo de seis meses, o tradicionalmente, a tres o más urocultivos positivos en un periodo de 12 meses.

DEDICATORIAS

A mi familia, quienes siempre fueron el motor.

A mis amigos, que siempre estuvieron ahí.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros, de quienes me llevo un poquito de lo que son conmigo y que me corrigieron y ayudaron a mejorar.

A mis asesores de tesis, que me sacaron del hoyo.

A mis residentes superiores e inferiores, que supieron ser maestros, compañeros y amigos.

A Alexandra Elbakyan, por su contribución a la ciencia del mundo.

ANTECEDENTES

Las infecciones de vías urinarias, en cualquiera de sus variantes, son de las infecciones bacterianas más frecuentes en los adultos.(1) Son causadas por el reemplazo de la flora normal de la vía urinaria por patógenos que ascienden, y que sus mecanismos, como adherencia y colonización, permiten la infección de la vía urinaria (2). El uropatógeno más común es *Escherichia coli* (70-90% en infecciones adquiridas en la comunidad y 66% en recurrencia)(3), el cual tiene múltiples factores de virulencia. Las cepas de E. Coli uropatógenos tienen múltiples mecanismos que facilitan la adhesión, promoviendo la posibilidad de alojarse en la vejiga(4), además, se ha descrito que pueden formar comunidades bacterianas intracelulares que actúan como *biofilm*, permitiendo que las bacterias queden como reservorios inactivos intracelulares que promuevan la persistencia y recurrencia de las infecciones (5). Otras bacterias comunes en infecciones de vía urinaria son *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* (6).

Se ha calculado que entre el 40% y el 60% de todas las mujeres tendrán una infección de vías urinarias no complicada a lo largo de su vida (2), y se calcula, en algunas investigaciones que una de cuatro mujeres en su vida presentará el diagnóstico de recurrencia (7). El término recurrencia en infección de vías urinarias está definida como la presencia de al menos dos infecciones no complicadas en un periodo de seis meses, o tradicionalmente, a tres o más urocultivos positivos en un periodo de 12 meses (8). Hay que diferenciarlo del término recaída, que indica que el mismo patógeno causa síntomas antes de las dos semanas posteriores a la finalización de la terapia antibiótica apropiada y la recurrencia se aplica específicamente a situaciones en las que existe evidencia con urocultivo de que la infección posterior ocurrió después de las 2 semanas de tratamiento o con un patógeno diferente (9,10).

El diagnóstico de una infección de vías urinarias se puede sospechar con la clínica de la paciente(11), siendo la disuria el principal síntoma referido (12); otros síntomas variablemente presentes son la urgencia, frecuencia, hematuria y el dolor suprapúbico tipo cólico(13). La clínica nos da un 90% de probabilidad de diagnóstico de mujeres jóvenes en ausencia de síntomas sugerentes de infección vaginal (leucorrea o irritación)(8). Algunos síntomas como la fiebre, el dolor en flancos, náusea, vómito y escalofríos deben ser considerados para infecciones de vía urinaria alta, y por lo tanto, como una infección complicada(3).

Se han recomendado varias estrategias para reducir el riesgo de infecciones de vías urinarias recurrentes, como el limpiado lejos de la uretra, vaciamiento de vejiga antes y después de las relaciones sexuales, incrementar la frecuencia del vaciamiento, el uso de ropa interior no sintética, evitar duchas vaginales, o tampones, etc (3). Las pacientes con historia de infecciones de vías urinarias antes de los 15 años e historia materna de infecciones urinarias son factores de riesgo(10). Las pacientes con desórdenes del piso pélvico tienen un riesgo incrementado para presentar infección recurrente, especialmente las mujeres postmenopáusicas con incontinencia urinaria. Se ha establecido que entre mayor grado de prolapso de órganos pélvicos mayores síntomas de disfunción de vías urinarias inferiores, lo cual aumenta los síntomas urinarios. (14) Algunos estudios han asociado un volumen residual post vaciamiento de > 50 mL con infecciones de vías urinarias recurrentes (15).

Hay métodos que ayudan al diagnóstico cuando no se tiene certeza. La tira de uroanálisis es una herramienta muy utilizada en la práctica clínica diaria (13). Ya que la bacteriuria reduce los nitratos urinarios a nitritos, este dato puede ser útil con especificidad del 92-100% y una sensibilidad del 19-48%(8), y un resultado negativo no descarta infección si hay síntomas ya que algunas bacterias carecen de enzimas para reducir los nitratos (6). La tira de uroanálisis, tiene más valor para descartar que para diagnosticar en pacientes con baja probabilidad de infección de

vías urinarias en la valoración, y dado que, las pacientes con infección de vías urinarias recurrentes no tienen baja probabilidad de infección no se recomiendan su uso para el diagnóstico(3). El examen general de orina tiene indicaciones estándar como la hematuria, proteinuria, etc. (16), y en pacientes con diagnóstico de recurrencia puede confirmar presencia de leucocitos, siendo 10/campo la confirmación de piuria, lo cual puede orientar el diagnóstico, a pesar de que siga siendo discutible su utilidad en pacientes uroginecológicas ante la falta de estudios concluyentes(3).

El estándar de oro es el urocultivo (2), a pesar de que usualmente no es necesario en una infección no complicada, y el tratamiento empírico es generalmente atinado y más costo-efectivo, cumple un rol importante en pacientes con el diagnóstico de recurrencia y se debe tener un cultivo ya que provee información específica del uropatógeno y susceptibilidad a antibióticos (10); además, la presencia de urocultivos positivos forma parte de la definición de recurrencia(9). La clasificación estándar de un cultivo positivo es la presencia de más de >100,000 unidades formadoras de colonia/campo (UFC/campo), con una sensibilidad del 50% y una especificidad > 90% (8). En mujeres con síntomas de infección se considera que >1000 UFC/campo es suficiente para el diagnóstico de infección, con una sensibilidad del 80% y especificidad del 90% (8).

No hay guías que recomienden estudios de imagen para pacientes con infección de vías urinarias recurrentes (8). En pacientes con infecciones complicadas (como la presencia de fiebre después de 72 horas con tratamiento antibiótico adecuado), recurrencia rápida a pesar de tratamiento antimicrobiano apropiado, sospecha de obstrucción, y pacientes con enfermedades sistémicas que confieran un mayor riesgo para complicaciones puede estar indicado el uso de estudios radiológicos complementarios (17). La cistouretroscopia tiene que considerarse en sospecha de cuerpo extraño en la vía urinaria, aunque no hay estudios de la utilidad de la cistoscopia para infecciones recurrentes (18).

El tratamiento de las infecciones de vías urinarias no complicadas usualmente se realiza de manera empírica con buenos resultados (19). El tratamiento antibiótico es típicamente empleado en pacientes con infecciones activas, o como profilaxis. En infecciones recurrentes se han descrito diferentes estrategias para pacientes sintomáticas, y estas se pueden dividir en tratamiento de un evento agudo o profilaxis. (3) Tradicionalmente, el tratamiento con antibiótico ha sido el tratamiento de primera línea para pacientes con cistitis por infección de vías urinarias de repetición (16) y lo puede iniciar tanto como un médico como la propia paciente con diagnóstico de recurrencia una vez que se presentan síntomas(13). Se tienen que tener en cuenta diferentes factores para el inicio de tratamiento, como las alergias (20) o la función renal, ya que acarrearán problemas con el tratamiento. La filtración glomerular disminuye con la edad, por lo tanto la efectividad de algunos medicamentos de excreción renal disminuye y puede aumentar su toxicidad(21). Se proponen tres antibióticos de primera línea para el tratamiento de cistitis por infección de vías urinarias de repetición: nitrofurantoína, trimetoprim con sulfametoxazol y fosfomicina(3). La resistencia a TMP/SMX en México ha ido en aumento los últimos años, reportando en algunos artículos que puede ir desde el 56% hasta el 67% de resistencia en urocultivos de pacientes con infección o en estudios invitro (22,23), por lo tanto, en México el tratamiento con nitrofurantoína o fosfomicina son las primeras opciones para tratamiento de infecciones agudas. nitrofurantoína es el tratamiento de primera elección por su bajo coste, accesibilidad en los sistemas de salud públicos y privados, así como su baja resistencia reportada a nivel nacional e internacional, siendo de hasta menos de 10% según estimaciones por urocultivos (8,22,23).

La nitrofurantoína es un bacteriostático(24) y con efecto bactericida en concentraciones ≥ 2 CMI (concentración mínima inhibitoria)(25), y sólo es terapéuticamente activo en las vías urinarias bajas, siendo efectivo contra *E. Coli* y una amplia gama de bacterias gram-negativas, aunque es poco efectiva para otros uropatógenos como *Proteus* y algunas cepas de *Enterobacter* y *Klebsiella*(24). La dosis recomendada es de 100 mg vía oral cada 12 horas por 5 días(3).

Se describe que la resistencia a nitrofurantoína es relativamente rara(26), siendo incluso <2% en algunos estudios de infecciones de vías urinarias no complicadas(27). Aproximadamente entre el 20% al 60% se excreta por la orina sin cambios. La concentración posterior a una dosis estándar de 100 mg en pacientes con función renal normal oscila entre 50 a 200 mg/L (0.200 mg/ml)(26). Se describe que la concentración de 8 CMI (que equivale a 16 mg/L o 0.016 mg/ml), o más, reportó una erradicación total de E. Coli en 8 horas. El efecto bactericida más alto, que se define como >99% de erradicación de bacterias, se alcanzó en un tiempo entre 1 y 4 horas(26). Se ha comprobado la seguridad de Nitrofurantoína con relativamente pocos eventos adversos, oscilando entre el 5 al 16%, siendo los principales náusea, cefalea y malestar abdominal (24).

El objetivo en las infecciones recurrentes de vía urinaria es disminuir el número de infecciones posteriores al tratamiento antibiótico y lograr cambios en el estilo de vida de la paciente para disminuir la probabilidad de nuevas infecciones(2). El tratamiento profiláctico se tiene que iniciar posterior a un urocultivo negativo, siendo nitrofurantoína uno de los medicamentos más utilizados, con una toma diaria con un tiempo variable de tiempo entre 12 semanas, o inclusive, se ha reportado que el tratamiento se puede extender hasta por varios años(28).

El aumento de la resistencia a antibióticos ha hecho necesaria la búsqueda de otras formas de tratamiento (29). Las instilaciones intravesicales han sido utilizadas desde los años 60's para el tratamiento de infecciones pero han estado reservadas como última opción de tratamiento(30). Se menciona que la instalación intravesical de Gentamicina podría ser efectiva en el tratamiento de infecciones de vías urinarias recurrentes, siendo el medicamento más estudiado en pequeñas series de caso con infecciones complicadas o cateterismos crónicos. (30–36) La instilación intravesical es un procedimiento en el cual se introducen líquidos lentamente en la vejiga, lo que permite que exponer al tejido vesical a antibiótico durante un tiempo específico antes de drenarlo o vaciarlo; con aparentes efectos secundarios sistémicos mínimos en comparación con el tratamiento de otros

medicamentos vía oral o parenteral (37). Se ha reportado el riesgo de que la inserción de un catéter intravesical para desarrollar bacteriuria es del 1-3% por cada cateterización(38).

La gentamicina es un aminoglucósido de amplio espectro y actúa principalmente sobre bacterias gram-negativas aerobias, también sobre *Staphylococcus*, incluyendo cepas productoras de penicilinas; carece de actividad sobre bacterias aerobias(39). La concentración mínima inhibitoria (CMI) reportada para eliminación de cepas resistente de *E. Coli* es de 8 a 512 mg/L (0.512 mg/ml)(40). Además Mosegaard y cols., reportan que en pacientes con infecciones de vías urinarias complicadas se utilizaron dosis de 70 mg (intravenoso) en pacientes de 70 kg en promedio, los cuales se presentaban sin alteraciones en la función renal. Para estos pacientes la cantidad de gentamicina en orina fue de 133 mg/ml de manera inmediata (0 h), y disminuye a la mitad en un lapso de 4 a 8 h, con lo cual se puede observar que la concentración en vías urinarias es menor a la reportada como la CMI, por lo tanto para ser efectiva debería administrarse una dosis mayor I.V. en dichos pacientes(41). Kovacik y cols., demuestran que la gentamicina presenta una respuesta citotóxica a concentraciones desde 2 a 4.5 mg/ml(42). En este contexto, la dosis propuesta a ser utilizada debe ser entre 1-2 mg/ml, para permanecer en la ventana terapéutica de la gentamicina puesto que será efectiva contra cepas resistentes y no causara mayor daño tisular en estas concentraciones. Las dosis utilizadas en estudios previos en instilaciones intravesicales varían de 40 a 80 mg por dosis diluidas en 50 ml de solución salina. (31,34,43).

Nuestra propuesta se basará en administrar 40 mg de gentamicina en 30 ml de solución, es decir, una concentración de 1.3 mg/ml, otra de las ventajas que supone una administración local, es el nulo gasto hepático y renal, puesto que no será necesario el metabolismo del fármaco que supone una administración oral, indudablemente la administración intravesical conlleva potenciales riesgos como infección de vías urinarias, dolor a la aplicación o falta de apego a tratamiento, sin



embargo, los estudios previos de dicho procedimiento carecen de la objetividad metodológica necesaria para comprobar su efecto clínico, en este sentido, el objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto clínico y seguridad de la administración intravesical de gentamicina en comparación con el tratamiento de primera línea que es la nitrofurantoína vía oral. Se decide utilizar este comparador puesto que es el tratamiento estándar y éticamente no es posible utilizar un placebo como grupo control en estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN.

Siendo las infecciones de vías urinarias de las infecciones más comunes en adultos se vuelven un problema de salud pública en las mujeres sanas, sexualmente activas, ya que al menos el 33% tendrá un episodio de infección de vías urinarias con características de cistitis con requerimiento de antibiótico antes de los 24 años de edad y aproximadamente la mitad tendrá alguna infección durante su vida. Se tiene la creencia de que las infecciones de vías urinarias no complicadas son padecimientos benignos sin consecuencias a largo plazo, sin embargo, las infecciones de vías urinarias aumentan el riesgo de pielonefritis, parto pretérmino y por lo tanto, mortalidad fetal en pacientes embarazadas, además de estar asociadas con falla renal. La recurrencia se presenta hasta en el 30% de las pacientes que cursaron con alguna infección no complicada y muchas necesitan antibiótico por largos periodos de tiempo.

El tratamiento de primera línea tanto para infección aguda, como profilaxis en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes es con Nitrofurantoína, junto con TMP/SMX y fosfomicina, las cuales se han reportado aumento de resistencia por parte de las bacterias causante de infección con un aumento de bacterias portadoras de B-Lactamasas de espectro extendido (BLEE).

Se ha reportado que la instalación de antibiótico directamente en vejiga podría ser una alternativa confiable para el tratamiento y profilaxis de infecciones de recurrencia o complicadas. Gentamicina ha sido probada como una alternativa eficaz en grupos de pacientes específicos. La mayor ventaja es que al ser usada directamente sobre el urotelio, no pasa por metabolismo hepático o renal, lo cual reduce significativamente los efectos secundarios que puedan presentarse, sin perder efecto clínico. Al estar descrito como un tratamiento alternativo por parte de las guías de tratamiento, es justificable probar su efectividad en grupos similares para corroborar eficacia y contarlo como una alternativa más en la profilaxis de pacientes con infecciones recurrentes, refractarias a tratamiento por infecciones atípicas o bacterias multi-drogo resistentes.

HIPÓTESIS.

La administración de gentamicina intravesical en pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias recurrentes reducirá el número de urocultivos positivos para infección recurrente en el seguimiento de profilaxis, en comparación con nitrofurantoína vía oral.

OBJETIVOS.

Objetivo general

Evaluar la eficacia del uso de gentamicina intravesical para profilaxis en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes en comparación con nitrofurantoína vía oral.

Objetivos específicos

1. Determinar presencia/ausencia de urocultivo positivo al mes y tres meses en pacientes con esquema de gentamicina intravesical durante 3 días (1.3 mg/kg/día)
2. Determinar presencia/ausencia de urocultivo positivo al mes y tres meses en pacientes con esquema de nitrofurantoína vía oral durante 90 días (100 mg c/24 h)
3. Comparar resultados en ambos grupos para determinar eficacia y seguridad de la intervención.

Objetivos secundarios

1. Evaluar complicaciones del uso de gentamicina intravesical en pacientes con infección de vías urinarias de repetición.
2. Evaluar posibles factores sociodemográficos asociados a infecciones recurrentes o falta de apego a tratamiento.
3. Evaluar factores clínicos asociados a infecciones recurrentes.



4. Obtención de los parámetros estadísticos necesarios (sigma, delta y beta) para proponer un tamaño de muestra adecuado para un estudio subsecuente.
5. Evaluar eventos adversos del uso de gentamicina intravesical y nitrofurantoína oral en pacientes con infección de vías urinarias de repetición.



SUJETOS Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

El diseño será un ensayo clínico aleatorizado paralelo doble ciego (Estudio fase III-A), siguiendo los criterios CONSORT. (**Anexo 1**)

METODOLOGIA.

LUGAR DE REALIZACIÓN

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de infección de vías urinarias recurrentes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con tres o más infecciones de vías urinarias los últimos seis meses
- Presencia de urocultivo positivo en 3 ocasiones en doce meses (independientemente del tiempo o de la bacteria aislada)
- Pacientes que acepten entrar al protocolo y firmen el consentimiento informado

Exclusión

- Presencia de POP-Q III o IV (**Anexo 2**)
- Presencia de incontinencia urinaria severa
- Pacientes con sondeo intermitente crónico.
- Comorbilidades no controladas.
- Alergia a Gentamicina o Nitrofurantoína
- Embarazo.

Eliminación

- Paciente con infección en otro sitio aparte de vías urinarias.



MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO

Nitrofurantoina: Antibiótico con efecto bacteriostático y bactericida. Presentación en cápsulas de 100 mg. Mavi farmacéutica. S. A. de C. V. Lote 9F911, con caducidad en Junio 2021.

Gentamicina: Antibiótico con efecto bactericida. Presentación solución ampula de 80 mg / 2 ml. Laboratorio PISA, S. A. de C. V. Lote B19J762, con caducidad en Junio 2021

Placebo: Cápsulas de gelatina dura blanca, de la compañía C.I. Farmacápsulas S.A., con certificación de IQ NET (The international certification network). Lote F1801000155 con caducidad el 31 de enero del 2023. Relleno de gretina inerte marca Royal, lote 19C05, caducidad marzo 2021.

MEDICAMENTOS DE RESCATE:

Manejo antibiótico dependiente a antibiograma al mes y a los tres meses

MANEJO DE DOLOR:

Fenazopiridina: Antiséptico y analgésico en tabletas de presentación de 100 gr.

Ibuprofeno con butilhioscina: Presentación de 400 mg Ibuprofeno y 20 mg butilhioscina.

REACCIONES ADVERSAS:

Si la paciente muestra algún dato de evento adverso a medicamento se le proporcionará el número telefónico del equipo investigador. Se determinará si es necesaria la asistencia al área de Urgencias del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” para inicio de manejo de reacción alérgica según el protocolo establecido por la unidad.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Variable Explicativa X.

Tipo de administración (Grupo):

- Grupo 1: Administración de Gentamicina 40 mg en 30 ml de solución salina instilados intravesicalmente mediante sondeo uretral una vez por día un total de tres aplicaciones, además, placebo vía oral c/24 h por 90 días (posterior a sondeo vesical).
- Grupo 2: Aplicación de lavado vulvar tres ocasiones, además, Nitrofurantoína 100 mg VO c/24 h por 90 días.

Variables de Respuesta Y (Urocultivo negativo).

- Urocultivo

Presencia o ausencia de cultivo con >100,000 UFC; Escala de medición: Categórica.

Posibles Variables confusoras.

Se controlaran mediante los criterios de elegibilidad y aleatorización

Cuadro de variables

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Infección	Presencia de >100,000 unidades formadoras de colonias en cultivo de orina	0 = negativo 1 = positivo	-	Dicotómica
Independiente				
Grupo	Fármaco elegido para estudio de efectividad para manejo de infecciones de vías urinarias recurrentes	0 = Nitrofurantoína 1 = Gentamicina	-	Dicotómica
Eventos adversos	Presencia de náusea, vómito, dolor abdominal difuso, cefalea, reacciones dermatológicas	0 = No presenta 1 = Presenta	-	Dicotómica

Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	18-99	18-99	Continua
IMC	Relación entre peso y talla	0-60	Kg/m ²	Continua
DM2	Diagnóstico de enfermedad mediante criterios establecidos por la ADA	0 = No 1 = Sí	-	Dicotómica
Menopausia	Cese de la menstruación al menos de 12 meses o más	0 = No 1 = Sí	-	Dicotómica
Dolor	Intensidad del dolor post sondeo vesical utilizando escala visual análoga	0-10	0-10	Continua
Trastornos de vaciamiento	Vaciamiento incompleto de vejiga o incapacidad para iniciar micción espontánea	0 = No 1 = Sí	-	Dicotómica

Tabla 1. Variables

MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

Aleatorización	
Generación de la secuencia.	Utilizando R con el paquete Rcmdr, con la función sample utilizando set.seed(Seed)730 (Anexo 3)
Mecanismo de ocultación y asignación	Cada paciente nuevo tendrá un número secuencial del 1 al 60 conforme vayan ingresando al estudio. De acuerdo a los números aleatorios generados correspondientes a cada grupo se asignaran a dicho grupo, quedando cegados los participantes al estudio, mediante la cateterización e instilación de 30 cc de solución salina al 0.9% + 40 mg Gentamicina a todas las pacientes una vez por día por 5 días + placebo c/24 h por 5 días vs sólo lavado vulvar (Sin aplicación de sonda) una vez/día por 5 días + 100 mg Nitrofurantoína c/12 h por 5 días.
Implementación	La secuencia de números y la aleatorización de los tratamientos en los grupos 1 y 2 serán realizados por el investigador principal
Enmascaramiento	Los pacientes permanecerán cegados durante el estudio, a menos que exista algún evento de riesgo para el paciente. Al grupo de Nitrofurantoína no se agregará el riesgo de sondeo y sólo se realizará lavado vulvar para simular aplicación de sonda vesical, además, al grupo de estudio de antibiótico intravesical se dará placebo c/12 h para simular la toma vía oral.

Tabla 2. Aleatorización

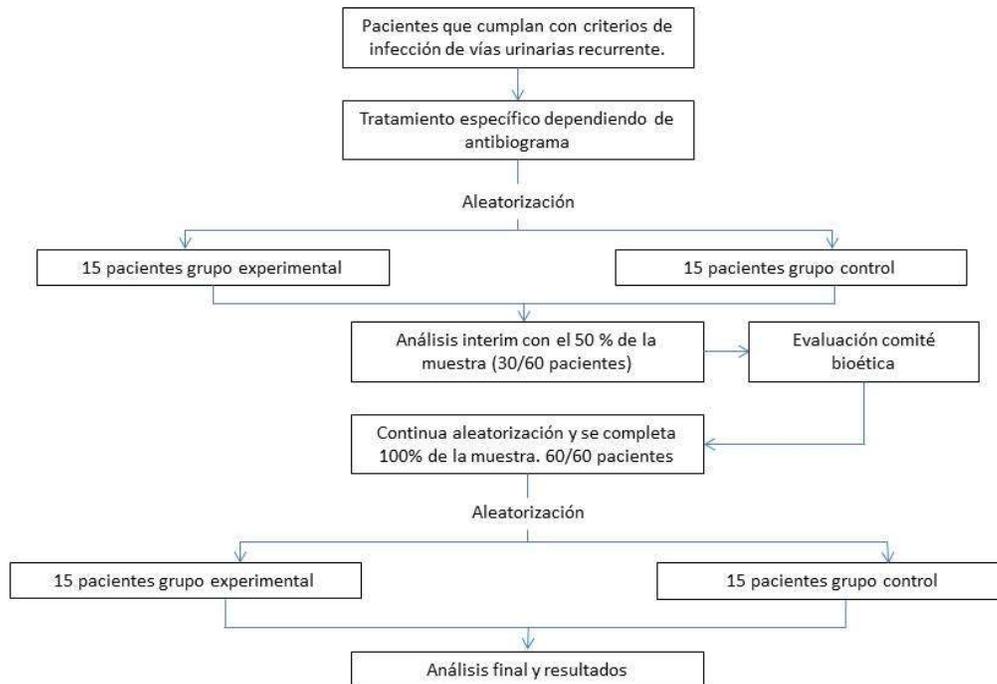


Tabla 3. Criterios CONSORT

PLAN DE TRABAJO

- Se buscó que el diseño del presente protocolo cumpla con todos los puntos de las guías CONSORT (**Anexo 1**).
- Captura de datos: Se buscaron los expedientes de todas las pacientes vistas en el último año con diagnóstico de infección de vías urinarias de recurrencia con Urocultivo positivo.
- Captura de pacientes: El co-investigador (Residente tesista) llamó a las pacientes que cumplan criterio de inclusión al estudio y se citaron a consulta externa para entrevista médica y exploración física. Se les invitó a participar en el estudio con los consentimientos informados (**Anexo 4**) y se dio la información por escrito. (**Anexo 5**)
- Se tomaron 14 pacientes inicialmente y se aleatorizaron para el grupo control y grupo experimental.

- Se tomaron los datos generales y antropométricos de la paciente en hoja de captura. **(Anexo 6)**
- Se dio tratamiento específico si era necesario para infección dependiente de su urocultivo con el antibiograma por 3, 5 o 7 días, dependiendo del antibiótico empleado.
- Se tomó urocultivo de control a la semana para valorar respuesta a tratamiento.
- Se tomaron las pacientes con Urocultivo negativo para infección.
- Se realizó la aleatorización de las pacientes y se aplicó el tratamiento profiláctico de la siguiente manera:

-Se cita a paciente, se otorga una bata de hospital y se pasa a área de observación del área de urgencias ginecológicas.

-Se coloca en posición de litotomía, y se inicia técnica estéril, realizando lavado vulvar con clorhexidina. Se realiza sondeo con sonda urinaria 10 Fr (de uso único), se vacía vejiga y se instila el medicamento con 30 cc de solución salina. Se deja al menos 1 hora.

-El mismo procedimiento se realiza en las pacientes del grupo de lavado vulvar sin colocación de sonda urinaria.

Día 2: Aplicación de primera dosis de antibiótico

Día 3: Aplicación de segunda dosis de antibiótico

Día 4: Aplicación de tercera dosis de antibiótico

- Seguimiento: Se llamó a las pacientes a la semana para entrevista médica.
- Resultados: Se solicitará Urocultivo posterior a 1 y 3 meses de terminado el tratamiento. El urocultivo será realizado en el laboratorio del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, sin saber que forma parte de un estudio clínico, por lo que el químico está cegado.
- Si la paciente mostró algún dato de evento adverso a medicamento se le proporcionó el número telefónico del equipo investigador. Se determina si es necesario la asistencia al área de Urgencias del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” para inicio de manejo de reacción alérgica según el protocolo establecido por la unidad.

- Se incluyeron a las siguientes pacientes dentro del estudio:
 - Pacientes que no terminen tratamiento.
 - Pacientes que no completen el seguimiento o decidan salir del estudio.
 - Pacientes que no tienen urocultivo de control posterior al tratamiento con Nitrofurantoína o Gentamicina.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

Recursos humanos:

El residente co-investigador (tesista) se encargó del lavado vulvar y de la colocación del medicamento intravesical, así como la aplicación de la entrevista médica, exploración y medidas antropométricas.

Los residentes de tercer año de Ginecología y Obstetricia rotando en Uroginecología fueron capacitados para realizar estas acciones, en caso de ser necesaria su intervención

Recursos materiales:

1. Se contaron con contenedores de 90 cápsulas de Nitrofurantoína, 90 cápsulas por paciente que se dieron al grupo de Nitrofurantoína + Lavado vulvar. 90 cápsulas por 8 pacientes con un total de 720 cápsulas en el estudio.
2. Se contaron con contenedores de 90 cápsulas de placebos que se dará por paciente del grupo Aplicación de Gentamicina + Placebo. 90 cápsulas por 6 pacientes con un total de 540 cápsulas en el estudio.
3. Ámpulas de Gentamicina de 80 mg/2ml (1 por aplicación x 3 días) 3 x 6 = 18 ámpulas en total.
4. Se contó con el material necesario para aplicación de sonda vesical no reutilizable (único por paciente y desechable), esto incluye: 1 paquete de 10 gasas de 10 x 10 cm, 4 guantes desechables, 1 contenedor de 120 ml de clorhexidina, 1 sonda Nelaton 10 fr, y 30 cc solución salina al



0.9%, tres por paciente, con un total de 6 pacientes, en el grupo de Gentamicina + Placebo.

5. Se contó con material necesario para lavado vulvar (único por paciente y desechable), esto incluye: 1 paquete de 10 gasas de 10 x 10 cm, 4 guantes desechables, 1 contenedor de 120 ml de clorhexidina, tres por paciente, con un total de 8 pacientes, en el grupo de Nitrofurantoína + lavado vulvar.

CAPACITACIÓN DE PERSONAL

Capacitación de personal: No se necesitó adiestramiento especial.

FINANCIAMIENTO:

Interno

Los gastos fueron cubiertos por el grupo investigador.

El urocultivo se realizó como parte de seguimiento de paciente con infección de vías urinarias de recurrencia, que son cubiertas por seguridad social "Seguro Popular".

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

TIPO DE MUESTREO.

No probabilístico por conveniencia. Consecutivo.

CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio Piloto (30 pacientes por grupo). Debido a que se dispone con poca información en la literatura científica (ausencia de parámetros estadísticos para el cálculo muestral), el objetivo del presente estudio es, además de evaluar la eficacia de la administración intravesical de la gentamicina comparada contra la administración oral de Nitrofurantoína, determinar los estadísticos necesarios para el cálculo del tamaño muestral (δ , P1, P2 y β).

Estadística descriptiva. Conteos y porcentajes para variables categóricas, y medidas de tendencia central para variables continuas.

La normalidad y homogeneidad de las variables continuas se evaluaron mediante la prueba de Shapiro-Wilks. Debido a que todas las variables continuas muestran una distribución diferente de la normal (Shapiro-Wilks con $p < 0.05$), la comparación entre grupos fue determinada mediante Wilcoxon sum-rank; para las variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores a 5, con un intervalo de confianza 95% (**Anexo 7**).

Las pacientes perdidas en el estudio se analizaron con intención a tratar. Las pacientes del grupo control como si hubiesen tenido Urocultivo negativo (No infección) y las pacientes del grupo experimental como si hubiesen tenido Urocultivo positivo (Infección).



ÉTICA.

Investigación con riesgo mayor que el mínimo. Son aquéllas en que las probabilidades de afectar al sujeto son significativas, entre las que se consideran: estudios radiológicos y con microondas, ensayos con los medicamentos y modalidades que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, ensayos con nuevos dispositivos, estudios que incluyan procedimientos quirúrgicos, extracción de sangre 2% del volumen circulante en neonatos, amniocentesis y otras técnicas invasoras o procedimientos mayores, los que empleen métodos aleatorios de asignación a esquemas terapéuticos y los que tengan control con placebos, entre otros.

Con fundamento en el artículo 3o. fracciones I, II y VII, 13 apartado A fracciones I y IX, 34, 45 y 48 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 1o., 7o., 8o., 9o., 10o. fracciones I, II, III, IV y VI, 28, 29, 32, 37, 62 y 134 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica; 2o. apartado A fracción I, 8o. fracción V y 9o. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico y con fundamento de la Ley General de Salud Título Quinto Capítulo Único.

Investigación para la Salud Artículo 102 y 103.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo Capítulo I. De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

RESULTADOS.

Se obtuvieron 56 pacientes que cumplían criterios de inclusión. Se les llamó telefónicamente para invitarlas a participar, de las cuales solo catorce fueron localizadas y aceptaron participar en el estudio. Las edades de las pacientes participantes previo a la aleatorización fueron de entre 34 a 76 años, siendo el promedio de edad de 56.2 años; el peso osciló de entre 56.5 kg a 84 kg, con un promedio de 68.6 kg; una talla promedio de 1.55 metros de altura; con un IMC (kg/m²) que fue de 21.1 hasta 33.5, en promedio de 28.1, estando la mayoría de las pacientes en rango de sobrepeso u obesidad (**Tabla 4**).

Medidas antropométricas				
	Edad	Peso	Talla	IMC
Paciente 1	47	80	1.61	31.25
Paciente 2	73	56.5	1.57	22.9
Paciente 3	76	63	1.49	28.3
Paciente 4	69	83	1.59	33.2
Paciente 5	58	84	1.55	35
Paciente 6	55	64	1.56	26.3
Paciente 7	52	62	1.53	26.4
Paciente 8	57	88.8	1.63	33.5
Paciente 9	61	58	1.51	25.7
Paciente 10	51	56.5	1.48	25.7
Paciente 11	34	70	1.63	26.4
Paciente 12	59	71	1.54	29.9
Paciente 13	42	59	1.63	21.1
Paciente 14	53	65	1.51	28.5

Tabla 4. Medidas antropométricas

El tiempo promedio de diagnóstico de infección de vías urinarias de recurrencia es de 2 años, oscilando desde 8 meses, hasta 4 años. La mayoría de las pacientes no presentaban comorbilidades importantes. Sólo dos pacientes tienen prolapso de órganos pélvicos al momento de la exploración inicial, siendo ambos de grado II según la clasificación de POPQ (**Anexo 2**). Usando como base el índice de Sandvik (**Anexo 7**), 50 % de las pacientes presentaban algún grado de

incontinencia urinaria, siendo más común el grado moderado, con 5 pacientes, y una paciente con incontinencia leve. El 71.4 % de las pacientes estaban cursando su climaterio; ninguna reportó ser usuaria de terapia de reemplazo hormonal, o síntomas asociados a la deprivación de estrógenos (**Tabla 5**).

Comorbilidades						
	DM2	HAS	POPQ	Incontinencia	Climaterio	Tiempo dx (años)
Paciente 1	No	No	No	Moderada	No	1
Paciente 2	Si	No	No	Moderada	Si	2
Paciente 3	Si	No	No	No	Si	0.8
Paciente 4	Si	Si	IIBa	Leve	Si	2
Paciente 5	No	Si	No	No	Si	0.9
Paciente 6	No	No	No	Moderada	Si	4
Paciente 7	No	No	No	Moderada	No	2
Paciente 8	No	No	IIAa	Moderada	Si	3
Paciente 9	No	No	No	No	Si	2
Paciente 10	No	No	No	No	Si	3
Paciente 11	Si	No	No	No	No	2
Paciente 12	No	Si	No	Moderada	Si	3
Paciente 13	No	No	No	No	No	1
Paciente 14	Si	Si	No	No	Si	2

Tabla 5. Comorbilidades

Solo cinco pacientes (35.7 %) presentaban diabetes mellitus tipo 2; durante la primer visita se tomó una glucemia capilar, siendo que ninguna presentó rangos de descontrol; tres pacientes tenían glucosas en ayuno de seguimiento por medicina interna o medicina familiar, confirmando que no se presentaba descontrol glucémico, por lo que no cumplían criterios de exclusión (**Tabla 6**).

Pacientes con DM2		
	Glucemia capilar azar (mg / dL)	Glucemia central (mg/dL)
Paciente 2	123	-
Paciente 3	148	141
Paciente 4	102	100
Paciente 11	125	82
Paciente 14	142	-

Tabla 6. Pacientes con DM2

Cuatro pacientes (28.5 %) presentaron hipertensión arterial sistémica, las tensiones arteriales de inicio y al terminar el protocolo se mantuvieron relativamente en control, sin presentar datos de crisis hipertensiva, con adecuado seguimiento en consulta externa por médico en centro salud (**Tabla 7**).

Pacientes con HAS		
	TA inicial	TA Seguimiento
Paciente 4	130/80	130/80
Paciente 5	120/90	120/80
Paciente 12	140/90	130/90
Paciente 14	130/90	120/90

Tabla 7. Pacientes con HAS

Posterior a la aleatorización, se obtuvieron grupos homogéneos, con ocho pacientes en el grupo control (nitrofurantoína vía oral) y seis en el grupo experimental (gentamicina intravesical), sin encontrar significancia estadística en las características demográficas individualmente (edad, peso, talla, IMC o tiempo de diagnóstico de recurrencia) de ambos grupos (**Tabla 8**).

	Características demográficas				Valor p
	Grupo control (Grupo 1)		Grupo experimental (Grupo 2)		
	N		N		
Edad (Años), media (DS)	8	55.37 (10.86)	6	57.33 (13.18)	0.77
Peso (k), media (DS)	8	68.53 (11.85)	6	68.75 (11.07)	0.97
Talla (m), media (DS)	8	1.56 (0.04)	6	1.55 (0.06)	0.88
IMC (kg/m ²), media (DS)	8	28.08 (4.11)	6	28.24 (4.33)	0.94
Tiempo de diagnóstico (Años), media (DS)	8	2.23 (0.90)	6	1.80 (1.01)	0.42
Eventos adversos	8	0	6	0	1

p obtenida con Wilcoxon sum-rank

Tabla 8. Características demográficas posterior a aleatorización

Al terminar la intervención en ambos grupos, se les dio el medicamento, nitrofurantoína o placebo, y se les encuestó vía telefónica sobre molestias o efectos adversos a la semana y al mes. Sólo tres pacientes reportaron algún tipo de molestia; una paciente (grupo experimental) reporto disuria durante la primer aplicación, que se retiró con toma única de Fenazopiridina (administrada por el

equipo investigador en el servicio de urgencias de maternidad del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”); y dos pacientes (grupo control) reportaron “ardor” en región vulvar posterior a lavado que se retiró a los pocos minutos. Ninguna paciente reportó algún efecto adverso asociado a medicamentos.

Al mes del estudio se realizó el primer urocultivo (**Tabla 9**). De las ocho pacientes del grupo control (nitrofurantoína), seis pacientes presentaron urocultivo sin desarrollo (negativo); y dos se perdieron durante el seguimiento. De las seis pacientes del grupo experimental (gentamicina), dos paciente fueron reportadas con urocultivo positivo (>100,000 ufc E. Coli Blee negativo) y una paciente se perdió en el seguimiento (50% de la muestra). Ambas pacientes con urocultivo positivo presentaban síntomas de infección de vía urinaria, por lo que fueron tratadas específicamente según el antibiograma.

	Urocultivo control (Mes)			
	Grupo control (Grupo 1)		Grupo experimental (Grupo 2)	
	N		N	
Urocultivo positivo	8	0 (0.000%)	6	3 (50%)
Urocultivo negativo	8	8 (100%)	6	3 (50%)

Tabla 9. Urocultivo al mes

A los tres meses del estudio se realizó el segundo y último urocultivo (**Tabla 10**). De las ocho pacientes del grupo control, cuatro pacientes presentaron urocultivo sin desarrollo (negativo); dos con bacteriuria asintomática o que no superaban las 100,000 ufc (Paciente 6 con 35,000 ufc Candida glabrata y paciente 14 con 7,000 ufc E. Coli Blee negativo); como se mencionó previamente, dos se perdieron durante el seguimiento en el primer mes. De las seis pacientes del grupo experimental, dos pacientes fueron reportadas con urocultivo sin desarrollo, una paciente con bacteriuria asintomática (paciente 1 con 20,000 ufc de candida albicans); dos pacientes que previamente habían sido reportadas con urocultivo positivo (>100,000 ufc E. Coli Blee negativo) y con tratamiento específico ya no fueron incluidas en el seguimiento.

	Urocultivo control (3 meses)			
	Grupo control (Grupo 1)		Grupo experimental (Grupo 2)	
	N		N	
Urocultivo positivo	8	0 (0.000%)	6	3 (50%)
Urocultivo negativo	8	8 (100%)	6	3 (50%)

Tabla 10. Urocultivo a los 3 meses.

El 100% de las pacientes con urocultivo reportó 100% de apego a tratamiento tanto de la nitrofurantoína como del placebo.

De las tres pacientes que se perdieron en el estudio, dos fueron del grupo control y una en el grupo experimental. La paciente 7 (grupo control) completó las tres visitas de lavado vulvar, pero no acudió a urocultivo de control al mes y no se pudo localizar posteriormente; la paciente 8 (grupo control) no acudió a la tercer cita de lavado vulvar, argumentó dolor generalizado secundario a fibromialgia que la incapacitaba; y la paciente 12 (grupo experimental), terminó las aplicaciones de gentamicina intravesical, sin embargo, decidió salir del estudio al tener dudas sobre los efectos adversos de los medicamentos. Estas pacientes fueron incluidas en el estudio como intención a tratar.

En el análisis posterior a urocultivos a tres meses, mediante análisis de Fisher se obtuvo una $p=0.05494505$, con un intervalo de 95% de confianza, con lo cual no fue posible establecer una significancia estadística entre los grupos, pero con una tendencia estadística al fallo en el grupo experimental.

DISCUSIÓN.

Con el resultado observado hasta el momento no es posible descartar a gentamicina 80 mg intravesical en tres dosis como tratamiento profiláctico efectivo en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes.

McGuire y Sevastano (1987) reportaron cuatro pacientes con daño a médula espinal y cateterización intermitente con tratamiento de 4.8 a 7.2 mg de gentamicina en cada cateterización realizada, con una duración media de 46 semanas (rango de 12 a 88 semanas), sin infección reportada en las pacientes durante el seguimiento (44). Wan y cols. (1994), emplearon dosis de 28.8 a 57.6 mg de gentamicina una vez al día por una semana en 10 niños con diagnóstico de vejiga neurogénica con cateterización intermitente, con urocultivos sin desarrollo a la semana de aplicación (45). Defoor y cols. utilizaron dosis de 14.4 mg de gentamicina, una por día en profilaxis y dos en tratamiento por una media de 90 días (rango de 3 a 1095 días) en 80 niños con cateterización intravesical intermitente o catéteres suprapúbicos, reportando un 26% de al menos un brote de infección, todos en el grupo de profilaxis (30). Los estudios previos en paciente pediátricos evalúan gentamicina intravesical utilizando diferentes dosis y días de administración, la mayoría en grupos pequeños con cateterización crónica secundario a lesión de médula espinal, con resultados que parecen ser significativos en cuanto a profilaxis (33).

Algunos de los últimos estudios evaluando el uso de gentamicina intravesical en adultos seguían este principio de tratamiento profiláctico en pacientes con cateterización crónica y que presentan infecciones de recurrencia o resistentes a tratamiento vía oral. Cox y cols., utilizaron formulaciones de 480 mg de gentamicina en 1 L de solución salina, posteriormente instilaron entre 30 – 60 ml (14.4 – 28.8 mg) de la solución a gravedad y manteniéndola al menos una hora en vejiga, una vez al día, por la noche. En su experiencia en retrospectiva con 22 pacientes que tenían cateterismo crónico con una media de 4 infecciones y 3.5 cursos de antibióticos 6 meses previo a la intervención; posterior a intervención, reportaron solo un cuadro de infección sintomática y un curso de tratamiento en el

mismo periodo de tiempo; reportando incluso, disminución en las bacterias multi-resistentes en urocultivos y no aumento de la resistencia a gentamicina, sin embargo, en su protocolo hospitalario mencionan que no ofertan la vía intravesical en pacientes neurológicamente íntegras o con vaciamiento vesical normal (46). Este estudio utiliza una dosis de gentamicina menor a la calculada en nuestro protocolo, pero administran una dosis diaria por 6 meses en pacientes con vaciamiento intermitente de vejiga, siendo totalmente diferente al enfoque empleado por nuestro equipo investigador, pero que demostró tener un impacto en los cuadros de infección recurrente que presentaba su grupo intervenido. Abrams y cols., hicieron un estudio similar en 28 pacientes con vaciamiento intermitente mediante sonda urinaria; utilizaron una dosis diaria de 80 mg gentamicina en 50 ml de solución salina posterior a vaciamiento de vejiga por las noches; reportaron disminución de la frecuencia de infección en 22 pacientes y buena tolerancia sin datos de absorción sistémica (31). El último estudio que evalúa gentamicina en pacientes con infecciones recurrentes es de Stalenhoef y cols. Ellos captaron a pacientes con diagnóstico de recurrencia con urocultivos o clínica en un periodo de tres años; habían planteado un estudio clínico aleatorizado comparando la intervención de gentamicina intravesical contra profilaxis oral, sin embargo ningún paciente aceptó participar dado que preferían la intervención a estar en un grupo control con un medicamento que ya había fallado para prevenir infecciones, por lo que lo convirtieron a un estudio no controlado. Los pacientes fueron entrenados en auto-cateterización y la preparación de la solución de gentamicina por una enfermera especializada. Se aplicó 80 mg de gentamicina en 20 ml de solución salina una vez al día por las noches. La frecuencia de instilaciones fue a diario por dos semanas, cada dos días por 10 semanas y dos días a la semana por 12 semanas, en un total de 24 semanas. Colectaron 63 pacientes, de los cuales el 87% tenían falla en el tratamiento profiláctico vía oral, y el 78% de los pacientes tenían infecciones multi-resistentes. Se compararon el número de infecciones y las bacterias drogo-resistentes en los seis meses previos contra los 6 meses de tratamiento. Lograron reducir las infecciones de 4.8 episodios a 1 durante el tratamiento, y bajar la tasa de resistencia del 78% al 23%, sin reportar efectos

adversos asociados a la intervención o el medicamento. La diferencia en este estudio es que el 40% de las pacientes ingresadas no tenían anomalías anatómicas o estructurales de la vía urinaria, siendo diferente a los previos donde el 100% de los pacientes tenían cateterización intermitente por lesión de médula espinal o anomalía en la vía urinaria (43). Las dosis empleadas no varían mucho en adultos, de 14.4 a 80 mg de gentamicina diarios, siendo 80 mg lo más utilizado, excediendo más del doble la dosis calculada como bactericida por nuestra parte. Todos los estudios en adultos evalúan pacientes con cateterismos crónicos o tiempos muy largos de tratamiento (6 meses), y ningún estudio comparó la efectividad de la intervención contra profilaxis vía oral.

Cabe resaltar que los estudios previos con gentamicina intravesical fueron realización con un diseño sin cegamiento, este factor es importante, puesto que potencialmente puede sesgar el resultado. Debemos recordar que si la paciente sabe que se encuentra en un estudio y pertenece al grupo que recibirá un tratamiento experimental, existe el riesgo de contaminación de la muestra, es decir, que estos pacientes consideren el tratamiento convencional al momento de no percibir beneficios con la nueva terapia. Es poco común este comportamiento, sin embargo, también es infrecuente que el paciente reporte el uso de medicamentos adicionales cuando sabe que está recibiendo un tratamiento que quizá no funcione. El presente estudio fue diseñado para controlar todas las posibles fuentes de sesgo con el objetivo de obtener la mejor evidencia posible, desafortunadamente, la complejidad inherente a este padecimiento dificulta la inclusión de pacientes y su seguimiento.

Si bien tenemos claro que la intervención con gentamicina intravesical ha mostrado disminución en el número de cuadros urocultivos con bacterias multi drogo-resistentes, faltan estudios que comparen la intervención con la profilaxis vía oral. La fortaleza de nuestro estudio radica en este punto y es un enfoque diferente, ya que no son pacientes con cateterización intermitente, lo cual puede abrir una ventana de oportunidad para establecer un régimen en pacientes con vía



urinaria íntegra y que son refractarias a tratamiento vía oral, ya sea porque siguen presentando cuadros, o tienen bacterias resistentes, por lo que se propone continuar el estudio.



LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN.

Fue patente la dificultad para localizar a todas las pacientes que cumplían criterios de inclusión. La base de datos hospitalaria no está actualizada en cuanto a los números telefónicos. Una vez que la paciente fue localizada, la mayoría aceptó participar en el estudio.

Todas las pacientes confirmaron su cita en el área de maternidad para la aplicación del medicamento, sin embargo fue difícil establecer horarios homogéneos para la facilidad del equipo investigador, lo cual dificulta la aplicación del medicamento por el mismo investigador y es necesaria la participación de personas fuera del estudio.

Se perdieron tres pacientes (21%) en el seguimiento, ninguna asociado a molestias con el estudio, sin embargo, la muestra obtenida hasta el momento no permitirá observar algún efecto, por lo tanto los resultados no son concluyentes.



CONCLUSIONES.

No fue posible determinar asociación entre la aplicación de gentamicina intravesical con la presencia de infecciones luego de 3 meses de evaluación en pacientes con infección de vías urinarias recurrentes, sin embargo, la tendencia indica que este tratamiento es menos efectivo que el protocolo actual de profilaxis.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF, Colgan R, DeMuri GP, Drekonja D, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of Americaa. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2019;(Xx Xxxx):1–28.
2. Dason S, Dason JT, Kapoor A. Guidelines for the diagnosis and management of recurrent urinary tract infection in women. *J Can Urol Assoc*. 2011;5(5):316–22.
3. Linda Brubaker, MD,* Cassandra Carberry, MD,† Rahel Nardos, MD,‡ Charelle Carter-Brooks, MD,§ and Jerry L. Lowder M. American Urogynecologic Society Best-Practice Statement: Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Women. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2018;Volume 24(5):321–35.
4. Silverman JA, Schreiber IV HL, Hooton TM, Hultgren SJ. From physiology to pharmacy: Developments in the pathogenesis and treatment of recurrent urinary tract infections. *Curr Urol Rep*. 2013;14(5):448–56.
5. Ejrnæs K, Stegger M, Reisner A, Ferry S, Monsen T, Holm SE, et al. Characteristics of *Escherichia coli* causing persistence or relapse of urinary tract infections: Phylogenetic groups, virulence factors and biofilm formation. *Virulence*. 2011;2(6):528–37.
6. Amna MA, Chazan B, Raz R, Edelstein H, Colodner R. Risk factors for non-*Escherichia coli* community-acquired bacteriuria. *Infection*. 2013;41(2):473–7.
7. Rena D. Malik, MD, Yuefeng (Rose) Wu, BS, and Philippe E. Zimmern M. Definition of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Which One to Adopt? *Int J Appl Educ Stud*. 2012;13(1):19–32.
8. Epp A, Larochelle A. No. 250-Recurrent Urinary Tract Infection. *J Obstet Gynaecol Canada* [Internet]. 2017;39(10):e422–31. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(16\)34717-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34717-X)
9. Gupta K, Trautner BW. Diagnosis and management of recurrent urinary tract

- infections in non-pregnant women. *BMJ*. 2013;346(7910):1–6.
10. Foxman B. Urinary tract infection syndromes. Occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2014;28(1):1–13.
 11. Vecchio M, Iroz A, Seksek I. Prevention of cystitis: Travelling between the imaginary and reality. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(suppl 2):8–10.
 12. Kranz J, Schmidt S, Lebert C, Schneidewind L, Mandraka F, Kunze M, et al. The 2017 Update of the German Clinical Guideline on Epidemiology, Diagnostics, Therapy, Prevention, and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Adult Patients. Part II: Therapy and Prevention. *Urol Int*. 2018;100(3):271–8.
 13. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(11):1028–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22417256>
 14. Cetinkaya SE, Dokmeci F, Dai O. Correlation of pelvic organ prolapse staging with lower urinary tract symptoms, sexual dysfunction, and quality of life. *Int Urogynecol J*. 2013;24(10):1645–50.
 15. Raz R, Seaberg P, Jadoon-Khamash E, Vegunta S. Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women Raul. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):152–6.
 16. Mody L, Juthani-Mehta M. Urinary tract infections in older women: A clinical review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2014;311(8):844–54.
 17. Browne RFJ, Zwirewich C, Torreggiani WC. Imaging of urinary tract infection in the adult. *Eur Radiol Suppl*. 2004;14(3):168–83.
 18. Pagano MJ. Diagnostic Yield of Cystoscopy in the Evaluation of Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Neurourol Urodyn*. 2016;36(3):692–6.
 19. Concia E, Bragantini D, Mazzaferri F. Clinical evaluation of guidelines and therapeutic approaches in multi drug-resistant urinary tract infections. *J Chemother* [Internet]. 2017;29(December):19–28.
 20. Pichler WJ. Immune Pathomechanism and Classification of Drug Hypersensitivity. *Allergy*. 2019;0–2.

21. Singh N, Gandhi S, McArthur E, Moist L, Jain AK, Liu AR, et al. Kidney function and the use of nitrofurantoin to treat urinary tract infections in older women. *Cmaj*. 2015;187(9):648–56.
22. Guajardo-lara CE, González-martínez PM, Ayala-gaytán JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad . ¿ Cuál antibiótico voy a usar ? 2009;51(2):155–9.
23. Rendón-Medina MA, Reyes Arcos A, Rosas Bello JB R-WF. Infecciones de vías urinarias. Patrón de resistencia in vitro de *E. coli* y *E. coli* ESBL a quinolonas, trimetoprima-sulfametoxazol y nitrofurantoína. *Med Int Mex*. 2012;28(5):434–9.
24. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(9):2456–64.
25. Wijma RA, Huttner A, Koch BCP, Mouton JW, Muller AE. Review of the pharmacokinetic properties of nitrofurantoin and nitroxoline. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(11):2916–26.
26. Komp Lindgren P, Klockars O, Malmberg C, Cars O. Pharmacodynamic studies of nitrofurantoin against common uropathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2014;70(4):1076–82.
27. Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: The ECO·SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2012;39(1):45–51.
28. Linda Brubaker, MD,* Cassandra Carberry, MD,† Rahel Nardos, MD,‡ Charelle Carter-Brooks, MD,§ and Jerry L. Lowder M, KeyWords: American Urogynecologic Society Best-Practice Statement: Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Women. *Int J Appl Educ Stud*. 2012;13(1):19–32.
29. Pietropaolo A, Jones P, Moors M, Birch B, Somani BK. Use and effectiveness of antimicrobial intravesical treatment for prophylaxis and treatment of recurrent urinary tract infections (UTIs): A systematic review. *Curr Urol Rep*. 2018;19(10).
30. Defoor W, Ferguson D, Mashni S, Creelman L, Reeves D, Minevich E, et al.

Safety of Gentamicin Bladder Irrigations in Complex Urological Cases. *J Urol*. 2006;175(5):1861–4.

31. Abrams P. The use of intravesical gentamicin to treat recurrent urinary tract infections in lower urinary tract dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2017;(Nov;36(8)):2109–2116.
32. Cox L, Clemens JQ, Cameron A. Gentamicin intravesical instillations decrease symptomatic urinary tract infections and oral antibiotic use in patients with neurogenic bladder on intermittent catheterization. *J Urol* [Internet]. 2015;193(4):e203----e204.
33. C. VN, P.L. den E, H.W. E, J. den H, J.T. van D. Intravesical gentamicin for recurrent urinary tract infection in patients with intermittent bladder catheterisation. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010;36(6):485–90.
34. Stalenhoef JE, van Nieuwkoop C, Menken PH, Bernards ST, Elzevier HW, van Dissel JT. Intravesical gentamicin treatment for recurrent urinary tract infections caused by multidrug-resistant bacteria. *J Urol* [Internet]. 2018;
35. K. W, S. H, Hashim, B. P, C. T, A. M, et al. The use of intravesical gentamicin to treat recurrent urinary tract infections. *Urology* [Internet]. 2014;84(4 SUPPL. 1):S116. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed16&NEWS=N&AN=71654088>
36. Warren K, Huf S, Hashim, Parsons B, Tomson C, MacGowan A, et al. The use of intravesical gentamicin to treat recurrent urinary tract infections. *Urology* [Internet]. 2014;84(July 2016):S116.
4295&isbn=&volume=84&issue=4+SUPPL.+1
37. Vahr S, De Blok W, Love-Retinger N, Thoft Jensen B, Turner B, Villa G, et al. Evidence-based Guidelines for Best Practice in Urological Health Care Intravesical instillation with mitomycin C or bacillus Calmette-Guérin in non-muscle invasive bladder cancer. 2015;88.
38. Tenke P, Kovacs B, Bjerklund Johansen TE, Matsumoto T, Tambyah PA, Naber KG. European and Asian guidelines on management and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*.

2008;31(SUPPL. 1):68–78.

39. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Gentamicin [Internet]. 3467. 2016 [cited 2019 Apr 12]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3467>
40. Microbiology C, Jakobsen L, Sandvang D, Jensen VF, Seyfarth AM, Hammerum AM. Gentamicin susceptibility in Escherichia. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(8):2006–8.
41. Mosegaard A, Welling PG, Madsen PO. Gentamicin and Gentamicin C1 in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections: Comparative Study of Efficacy, Tolerance, and Pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;7(3):328–32.
42. Kovacik A, Tvrda E, Fulopova D, Cupka P, Kovacikova E, Zbynovska K, et al. In Vitro Assessment of Gentamicin Cytotoxicity on the Selected Mammalian Cell Line (Vero cells). *Adv Res Life Sci.* 2018;1(1):111–6.
43. Stalenhoef JE, Nieuwkoop C Van, Menken PH, Bernards ST, Elzevier HW, Dissel JT Van. Intravesical Gentamicin Treatment for Recurrent Urinary Tract Infections Caused by Multidrug Resistant Bacteria. *J Urol.* 2019;201(March):549–55.
44. Mcguire EJ, Sa JA, Case K. Intractable bacterial associated with residual urine formation was treated the bladder after other methods had failed . *J Urol [Internet].* 137(3):495–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)44085-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5347(17)44085-7)
45. Wan J, Kozminski M, Wang SC, Faerber GJ, Mcguire EJ, Bloom DA, et al. INTRAVESICAL INSTILLATION OF GENTAMICIN SULFATE : IN VITRO , RAT , CANINE , AND HUMAN STUDIES. 1994;43(4):531–6.
46. Cox L, He C, Bevins J, Clemens JQ, Stoffel JT, Cameron AP. Gentamicin bladder instillations decrease symptomatic urinary tract infections in neurogenic bladder patients on intermittent catheterization. *Can Urol Assoc J.* 2017;11(9):E350-4.
47. Team RC. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria.: R. Foundation for Statistical Computing.; 2014.



48. Fox J. The R Commander: A Basic Statistics Graphical User Interface to R. J Stat Softw. Journal of Statistical Software; 2005;14(9):1–42.

ANEXOS.

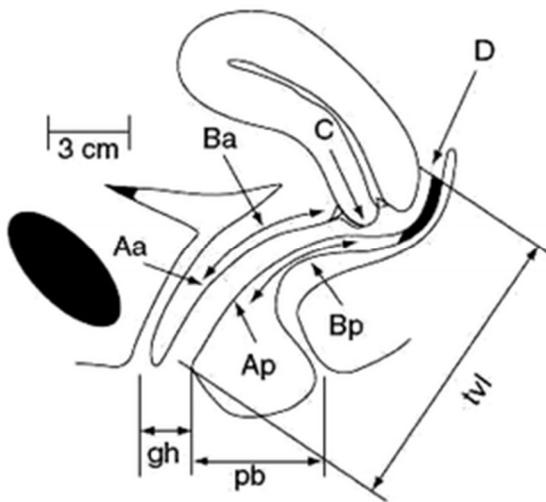
Anexo 1. Criterios Consort

LISTA GUIA CONSORT 2.001		
Sección	Item	Descripción. Debe constar:
TITULO Y RESUMEN		
	1	¿ Cómo fueron los participantes asignados a la intervención? (ej: "adjudicación aleatoria", "aleatorizados", "asignados aleatoriamente").
INTRODUCCIÓN		
Antecedentes	2	Antecedentes científicos y explicación racional.
MÉTODOS		
Participantes	3a	Criterios de elegibilidad de los participantes.
	3b	Lugar de recogida de datos.
Intervenciones	4	Detalles precisos de la intervención a realizar en cada grupo y cómo y cuando será aplicada
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis
Resultados	6a	Definición clara de las medidas de los resultados primarios y de las medidas de los resultados secundarios.
	6b	Métodos usados para garantizar la calidad de las medidas (Ej: observaciones múltiples, formación de los asesores).
Tamaño de la muestra	7a	Cómo fue calculado el tamaño de la muestra.
	7b	Cuando sean aplicables, exposición de análisis intermedios y criterios de suspensión del ensayo.
Aleatorización : generación de la secuen.	8a	Método usado para generar la secuencia de aleatorización.
	8b	Detalles de cualquier restricción en la secuencia de aleatorización (Ej: bloques, estratificación,...)
Aleatorización : asignación oculta	9	Método usado para ocultar la asignación aleatoria. (Ej: sobres numerados, teléfono central), especificando si la secuencia es oculta hasta que la intervención es asignada.
Aleatorización : aplicación	10	Quién genera la secuencia de la asignación, quién incorpora a los participantes, y quién asigna los participantes a sus grupos.
Ciego (enmascaramiento)	11a	Si aquellos que administran las intervenciones y evalúan los resultados son ciegos respecto a la asignación de grupos.
	11b	Si ello es así, cómo se evaluó el proceso y éxito de cegar.
Los métodos estadísticos	12a	Métodos estadísticos usados para comparar grupos en los resultados primarios.
	12b	Métodos para los análisis adicionales, tales como análisis del subgrupo y análisis ajustados.
RESULTADOS		
Flujo de los participantes	13a	Flujo de los participantes a través de cada etapa (se recomienda un diagrama). Específicamente, para cada grupo estudiado, comunicar el número de participantes asignados aleatoriamente, los que han recibido el tratamiento previsto, los que han terminado el protocolo del estudio, y los analizados para el resultado primario.
	13b	Descripción de las desviaciones del protocolo del estudio previsto, junto con las razones de dichas desviaciones.
Reclutamiento	14	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y seguimiento.
Datos base	15	Características demográficas y clínicas cada grupo.
Números analizados	16	Los números de participantes (denominador) en cada grupo incluidos en cada análisis y especificar si el análisis se ha realizado "por intención de tratar". Indique los resultados en números absolutos cuando sea factible (Ej: 10/20, no 50%).
Resultados y estimación	17	Para cada resultado primario y secundario, un resumen de los resultados para cada grupo, y del tamaño estimado del efecto y su precisión (Ej: intervalo de la confianza del 95%).
Análisis auxiliares	18	Comunicar cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupo y análisis ajustados, indicando aquellos que se han pre-especificado y aquellos que son exploratorios.
Efectos adversos	19	Todos los acontecimientos adversos importantes o efectos secundarios en cada grupo de la intervención.
DISCUSIÓN		
Interpretación	20	Interpretación de los resultados, considerando la hipótesis del estudio, fuentes de sesgos potenciales o de imprecisión, así como los peligros asociados con la multiplicidad de análisis y resultados.
Generalizac.	21	Generalización (validez externa) de los resultados de ensayo.
Evidencia general	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual.

Ref 1) Altman DG et al: The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. Ann Intern Med 2001; 134: 663-694.

Anexo 2. Clasificación POP-Q

POP-Q Staging Criteria	
Stage 0	Aa, Ap, Ba, Bp = -3 cm and C or D \leq - (tvI - 2) cm
Stage I	Stage 0 criteria not met and leading edge < -1 cm
Stage II	Leading edge \geq -1 cm but \leq +1 cm
Stage III	Leading edge > +1 cm but < + (tvI - 2) cm
Stage IV	Leading edge \geq + (tvI - 2) cm



Anterior wall Aa	Anterior wall Ba	Cervix or cuff C
Genital hiatus gh	Perineal body pb	Total vaginal length tvI
Posterior wall Ap	Posterior wall Bp	Posterior fornix D

Anexo 3. Aleatorización

R Markdown

This is an R Markdown document. Markdown is a simple formatting syntax for authoring HTML, PDF, and MS Word documents. For more details on using R Markdown see <http://rmarkdown.rstudio.com>.

When you click the **Knit** button a document will be generated that includes both content as well as the output of any embedded R code chunks within the document. You can embed an R code chunk like this:

```
seed<-sample(999,1)
seed

## [1] 427

set.seed(659)

Groups<-sample(30)
Groups

## [1] 22 4 24 17 23 14 16 13 26 19 28 30 1 10 3 9 5 6 8 20 21 11
12
## [24] 2 27 29 25 7 15 18

Exp_1<-Groups[1:15]
Control_1<-Groups[16:30]

Exp_1

## [1] 22 4 24 17 23 14 16 13 26 19 28 30 1 10 3

Control_1

## [1] 9 5 6 8 20 21 11 12 2 27 29 25 7 15 18

set.seed(789)
Groups2<-sample(30)
Groups2

## [1] 21 3 1 16 13 28 14 4 8 22 7 10 5 30 20 25 29 9 19 2 23 18
11
## [24] 24 27 6 17 12 26 15

Exp_2<-Groups2[1:15]
Control_2<-Groups2[16:30]

Exp_2

## [1] 21 3 1 16 13 28 14 4 8 22 7 10 5 30 20
```

Control_2

[1] 25 29 9 19 2 23 18 11 24 27 6 17 12 26 15

Orden de presentacion del expediente:	Grupo Experimental:
1	Exp
2	Control
3	Exp
4	Exp
5	Control
6	Control
7	Control
8	Control
9	Control
10	Exp
11	Control
12	Control
13	Exp
14	Exp
15	Control
16	Exp
17	Exp
18	Control
19	Exp
20	Control
21	Control
22	Exp
23	Exp
24	Exp
25	Control
26	Exp
27	Control
28	Exp
29	Control
30	Exp
Fase 2	
31	Exp
32	Control
33	Exp
34	Exp



35	Exp
36	Control
37	Exp
38	Exp
39	Control
40	Exp
41	Control
42	Control
43	Exp
44	Exp
45	Control
46	Exp
47	Control
48	Control
49	Control
50	Exp
51	Exp
52	Exp
53	Control
54	Control
55	Control
56	Control
57	Control
58	Exp
59	Control
60	Exp



Anexo 4. Consentimiento informado

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
 ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA CON INTERVENCIÓN CON RIESGO MAYOR QUE EL
 MÍNIMO**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE
 HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”
 DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PACIENTE ADULTO

TÍTULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	
Efectividad de Gentamicina intravesical contra Nitrofurantoína vía oral en el tratamiento de infecciones de vías urinarias de recurrencia. Ensayo clínico controlado doble ciego.	
Nº REGISTRO DEL PROTOCOLO AUTORIZADO ANTE EL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN	PERIODO DE EJECUCIÓN DEL PROTOCOLO AUTORIZADO
CO-INVESTIGADOR	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL
Dr. José Israel Cervantes Pérez	Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” Facultad de Medicina Universidad Autónoma de San Luis Potosí
INVESTIGADOR PRINCIPAL	ADSCRIPCIÓN DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE
Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez	Departamento de Urología Ginecológica División de Ginecología y Obstetricia Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
FECHA DE LA PRESENTACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	
Nº DE IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE	

El Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto realiza un protocolo de investigación con el objetivo de estudiar la eficacia de tratamiento de Gentamicina vía intravesical contra el tratamiento con Nitrofurantoína vía oral y se realizará en el servicio de Consulta de Urología ginecológica de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Información para el paciente

Las infecciones de vías urinarias son de las infecciones más comunes en los adultos. Se ha

descrito que de cuatro a seis de cada diez mujeres presentarán infecciones en las vías urinarias. En la mayoría de las ocasiones son causadas por bacterias comunes y desarrollan síntomas una vez que infectaron las vías urinarias de las mujeres. Los síntomas más comunes son el ardor para orinar, sensación de no poder orinar, urgencia para orinar, sangre en la orina, dolor o ir con más frecuencia a orinar, también se pueden agregar otros síntomas como dolor de cabeza, náusea, vómito y dolor en el costado. La mayoría de las veces se puede iniciar tratamiento sólo con la presencia de los síntomas y la sospecha de la infección y será suficiente para lograr curar la infección. Sin embargo, existe una complicación que se llama infección de vías urinarias recurrentes, que es presentar infecciones dos veces en seis meses o tres o más cultivos de bacterias en orina positivos en un año. Esto es importante porque son infecciones complicadas de tratar y presentar síntomas muy frecuentemente y por lo tanto requieren o mucho tratamiento con antibiótico para tratar los síntomas, o para prevenir la enfermedad si hay factores de riesgo.

Usted ha sido invitada a participar en este estudio porque fue diagnosticada con infección de vía urinaria recurrente, ya sea por presentar dos o más episodios en seis meses o por tener varios urocultivos positivos durante su seguimiento en la consulta externa.

En este estudio de investigación se tratarán a la mitad pacientes con pastillas de antibiótico de primera línea (El más indicado) y en la otra mitad se les colocará una sonda vesical para pasar el antibiótico directamente a la vejiga para tratar la infección directamente donde se presenta.

Para realizar este estudio, se incluirá a las pacientes de forma aleatoria, esto significa que cada paciente que cumpla con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión tiene la misma probabilidad de ser seleccionado en cualquiera de los grupos. En el primer grupo estarán las pacientes que se les dará la pastilla de antibiótico (Nitrofurantoína) c/24 h por 90 días y se les realizará el protocolo de aplicación de sonda pero sin la aplicación ni de la sonda ni de otro medicamento, y en el segundo grupo se aplicará el medicamento (Gentamicina) directamente en la vejiga a través de una sonda vesical una vez por día por 3 días y, a parte, se les dará una pastilla que no contiene medicamento (azúcar). Lo anterior tiene como objetivo que usted no conozca a que grupo pertenece, debido a que el estudio está diseñado de esta manera. Finalmente, se le tomará un cultivo como parte de su seguimiento de infección de vías urinarias de recurrencia y se verá si el tratamiento vía vejiga es efectivo para el tratamiento de la infección.

Procedimientos a los que se someterá la paciente

Su participación en este estudio de investigación es completamente voluntaria y si usted acepta participar, le pediremos que lea cuidadosamente el presente documento de consentimiento informado y que haga todas las preguntas necesarias al médico investigador responsable, la Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez y co-investigador, Dr. José Israel Cervantes Pérez, para que pueda resolver sus dudas. Cuando ya no tenga



alguna duda con respecto a lo que se hará en este estudio, le pediremos que firme su aceptación de participar al final de este documento, y le pediremos nos proporcione información general como su nombre, su edad, peso, estatura; y de sus antecedentes gineco-obstétricos, que realizará el Dr. José Israel Cervantes Pérez en el área de Urgencias de Ginecología y Obstetricia de éste hospital, por lo que no será necesario revisar su expediente clínico. Para mantener sus datos anónimos, se le asignará un código con el que únicamente los médicos investigadores que participan en este estudio podrán saber su identidad.

Su médico le ha explicado con detalle en qué consiste su enfermedad y la importancia de tratar la infección para prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida al tener menos síntomas desagradables asociados a la infección.

Además de la entrevista, se dividirá en dos posibles grupos. En el primero se le realizará la aplicación de medicamento directamente en la vejiga a través de una sonda vesical, que es un tubo de látex que se introduce a través de la vejiga (de donde sale la orina) y se aplicará medicamento por unos segundos, un total de tres ocasiones y se le dará, además, cápsulas de placebo (que no contiene ningún tipo de medicamento) cada 24 horas que tome por 90 días.

Si es elegida en el segundo grupo se le realizará todo el proceso como si se fuese a aplicar el medicamento directo en la vejiga, pero no se realizará la aplicación de la sonda, por lo tanto sólo se lavará con jabón sus genitales y se pretenderá aplicar la sonda sin llegar a realizarlo en tres ocasiones, además, se le dará antibiótico vía oral cada 24 horas por 90 días.

Se pasará por el área de observación, se le pedirá permiso para aplicar el protocolo. Se le ofrecerá una bata de hospital y se le solicitará que retire completamente su ropa de la cintura hacia abajo, se acostará en una cama dentro del área de observación de urgencias ginecológicas y se le realizará un lavado de vulva y región alrededor de la uretra (por donde sale la orina) posteriormente se colocará una sonda vesical, al momento de la colocación podrá sentir un ligero ardor que se pasará a los pocos segundos; se vaciará su vejiga y posteriormente procederemos a pasar medicamento líquido a través de la sonda y se retirará y se dejará el medicamento mínimo una hora (no irá al baño en al menos este tiempo), después se podrá cambiar de ropa y se podrá retirar del hospital. Se realizarán tres aplicaciones en total, siendo una por día durante una semana de lunes a viernes. Si es del segundo grupo sólo se realizará el lavado.

La aplicación del antibiótico directamente en la vejiga es totalmente segura, así como la toma de las pastillas, sin embargo, si se llegara a presentar cualquier evento adverso (alergia al antibiótico, dolor, molestias) se le suspenderá la aplicación y se tratarán las complicaciones por parte del equipo investigador. La posibilidad de adquirir una infección posterior a la aplicación de la sonda es relativamente baja siendo una a tres por cada cien pacientes.

Después que su médico le haya dado el tratamiento descrito, tanto la aplicación vía directa a la vejiga como el tratamiento vía oral se le solicitará un cultivo de orina al menos y a los tres meses para valorar si se logró eliminar la infección en su totalidad.

Cronograma de atención a pacientes		
Visita 1	Consulta general. Explicación de tratamiento y firmas de consentimientos informados.	Se le citará para explicarle con detalle sobre su enfermedad y las vías de tratamiento, y se le invitará a participar en el estudio.
Visita 2	Aplicación de primer dosis de antibiótico	Día Lunes
Visita 3	Aplicación de segunda dosis de antibiótico	Día Miércoles
Visita 4	Aplicación de tercera dosis de antibiótico	Día Viernes
Visita 7	Visita de seguimiento	Se revisará en consulta general para valorar eventos adversos posterior a una semana de aplicación de antibiótico con cultivo de orina
Visita 8	Visita de seguimiento	Se revisará al mes de terminar el tratamiento con un cultivo de orina
Visita 9	Visita de seguimiento	Se revisará a los tres meses de terminar el tratamiento con un cultivo de orina

Medicamentos a utilizar:

1. **Nitrofurantoína:** Antibiótico con efecto bacteriostático y bactericida. Presentación en cápsulas de 100 mg.
2. **Gentamicina:** Antibiótico con efecto bactericida. Presentación variable en ampulas de 10mg, 20mg/2 ml, 40 mg/2 ml, 80mg/2 ml, 160mg/2 ml.

Manejo de dolor:

3. Fenazopiridina: Antiséptico y analgésico en tabletas de presentación de 100 gr.
4. Ibuprofeno con butilioscina: Presentación de 400 mg Ibuprofeno y 20 mg butilioscina.

Beneficios para la paciente:

Usted recibirá tratamiento adecuado según lo descrito en la literatura médica para su padecimiento (Infección de orina recurrente), y estará colaborando con el área de investigación del Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central "Dr.

Ignacio Morones Prieto”. Este estudio busca demostrar eficacias en pacientes similares que son tienen poca respuesta a tratamiento con antibiótico tomado, lo cual podría ayudar a pacientes con su mismo padecimiento en un futuro.

Beneficios para la sociedad:

Este estudio de investigación ayudará a poder establecer una nueva manera de tratar infecciones urinarias recurrentes, lo cual ayudará a otras pacientes en un futuro que son resistentes a tratamientos convencionales con antibiótico vía oral por mucho tiempo. Además, permitirá a la ciencia médica comprobar la seguridad y eficacia de un tratamiento para pacientes fuera del grupo en el que se empleaba normalmente.

Potenciales riesgos para la paciente:

Los riesgos potenciales que implican su participan en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas que le realizarán la hicieran sentir incómoda, tiene el derecho de no responderla. El personal que realiza el estudio está altamente capacitado.

Como se dijo previamente, la tasa de infecciones secundarias a poner una sonda son relativamente bajas, y las molestias que más se reportan con un ligero ardor que pasa a los pocos segundos. El antibiótico, así como la vía de administración, están probados por estudios previos y no conllevan un riesgo alto de complicaciones. Sin embargo, en el remoto caso de que sintiera alguna otra molestia generada por la investigación, es necesario notificarla inmediatamente al Dr. José Israel Cervantes Pérez quien se encargará de proporcionarle la atención necesaria, la cual no generará algún costo para usted.

Reacciones adversas y efectos secundarios:

Si bien son relativamente raros los efectos adversos debe estar enterada de la posibilidad de presentar algunos de los síntomas con los medicamentos que se emplearán en el estudio.

Nitrofurantoína: Náusea, vómito, falta de hambre, malestar intestinal, dolor de cabeza, reacción alérgica con manifestación cutánea (Dermatitis exfoliativa y eritema multiforme, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, erupción maculopapular, eritematosa o eccematosa, prurito, urticaria o angioedema). Muy raro, Neuropatía periférica, la cual puede ser grave o irreversible, cefalea, mareo, nistagmo y somnolencia.

Gentamicina: Los síntomas incluyen mareo, vértigo, ataxia, *tinnitus*, pérdida auditiva (que puede ser irreversible). Se han reportado neuropatía periférica o encefalopatía, incluyendo adormecimiento, hormigueo de la piel, fasciculaciones musculares, convulsiones y un síndrome similar a miastenia gravis.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y se le entregará una copia del presente documento de consentimiento informado.

Los posibles riesgos que le hemos explicado previamente están bien estudiados y no la ponen en peligro potencial, por lo que tenga la confianza que el personal que realizará



este proceso está capacitado para realizarlo adecuadamente, para responder cualquier duda que tuviera y para atender cualquier molestia o posible complicación.

Confidencialidad:

La información personal y médica obtenida de usted en este estudio es de carácter confidencial y será utilizada únicamente por el equipo de investigación de este proyecto para analizar y complementar los resultados obtenidos y no estará disponible para ningún otro propósito. Esta información se conjuntará con la de otros participantes para realizar el presente estudio. Con la finalidad de mantener el anonimato, se le asignará un código para el uso de sus datos.

Si usted así lo decide, los investigadores responsables de este estudio le podrán informar a su médico tratante que usted ha aceptado participar en este estudio, para que la información que se obtenga sea incluida en su expediente clínico. Con esta finalidad, le pediremos que indique al final de este documento si está o no de acuerdo en lo anterior

Los resultados de este estudio podrán ser publicados con fines científicos en revistas especiales dirigidas al personal médico, de enfermería químicos e investigadores relacionados con el área de la salud con la finalidad de que conozcan

También los resultados de este estudio podrán ser presentados en reuniones científicas en las que se discuten los nuevos hallazgos que se han obtenido de este y otros estudios relacionados con la salud y el tratamiento de pacientes con su mismo diagnóstico. Los datos clínicos de todas las participantes se presentarán de forma anónima y de tal manera que usted o cualquiera de las pacientes que participen en este estudio no podrán ser identificadas.

De acuerdo a la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados y a Ley de Protección de Datos Personales del estado de San Luis Potosí, sus datos personales no podrán tratarse, transferirse o utilizarse para fines no descritos expresamente en este documento, a menos que sea estrictamente necesario para el ejercicio y cumplimiento de las atribuciones y obligaciones expresamente previstas en las normas que regulan la actuación de los investigadores responsables del estudio; se dé cumplimiento a un mandato legal; sea necesarios por razones de seguridad pública, orden público, salud pública o salvaguarda de derechos de terceros.

Cualquier otro uso que se requiera para el uso de sus datos o análisis o manejo de sus muestras y/o resultados de los análisis que se describen en este documento, deberá ser informado y solicitado con la debida justificación al Comité de Ética en Investigación de este Hospital, quien determinará la pertinencia de la solicitud y en su caso, autorizará un uso diferente para sus datos, muestras y/o productos derivados de sus muestras y/o resultados. Siempre en apego a los lineamientos y normas legislativos nacionales e internacionales y en beneficio y protección de la integridad de los actores participantes.



Existen instituciones u organismos mexicanos como la Secretaría de Salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos sanitarios (COFEPRIS), la Comisión Nacional de Bioética (CONBIOETICA) o incluso el Comité de Ética en Investigación (CEI) de este hospital, que se encargan de vigilar el buen manejo de los datos personales y médicos que usted y los demás pacientes han autorizado para que sean utilizados en la realización de estudios de investigación como el presente. Estas instituciones u organismos pueden solicitar en cualquier momento a los investigadores de este estudio, la revisión de los procedimientos que se realizan con su información y con sus mediciones, con la finalidad de verificar que se haga un uso correcto y ético de los mismos; por lo que podrán tener acceso a esta información que ha sido previamente asignada con un código de identificación, cuando así lo requieran.

Participación o retiro:

Su participación en este estudio es absolutamente voluntaria y usted ha sido invitada a participar debido a las características de su enfermedad, es decir, de los síntomas y resultados de la revisión que realizó su médico y de los análisis y/o estudios que se le han realizado para diagnosticar su enfermedad que es la infección de vías urinarias recurrentes.

Usted está en la libertad de negarse a participar en este estudio de investigación; pero si decide participar, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, usted puede revocar o anular el consentimiento que ahora firma. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad. Si decide terminar su participación en este estudio, deberá comunicarlo al **Dr. José Israel Cervantes Pérez o a la Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez**, quienes le proporcionarán un documento (formato) muy sencillo en el que usted pondrá algunos de sus datos e indicará que ya no desea participar en el estudio. Su decisión de participar o no, no afectará de ninguna forma el trato médico que reciba en la institución para su enfermedad.

Se le entregará copia de este consentimiento informado donde se incluyen los datos del responsable de este estudio y del Comité de Ética en investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Consideraciones Éticas:

Con fundamento en el artículo 3o. fracciones I, II y VII, 13 apartado A fracciones I y IX, 34, 45 y 48 de la Ley General de Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 1o., 7o., 8o., 9o., 10o. fracciones I, II, III, IV y VI, 28, 29, 32, 37, 62 y 134 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica; 2o. apartado A fracción I, 8o. fracción V y 9o. fracción IV Bis del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico y con fundamento de la Ley General de Salud Título Quinto Capítulo Único.



Investigación para la Salud Artículo 102 y 103.

Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Titulo Segundo Capitulo I. De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos.

Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Este estudio se considera de bajo riesgo debido ya que los investigadores responsables de este estudio no tomarán decisiones referentes a su tratamiento y únicamente le solicitarán los autorice a realizar la aplicación del antibiótico vía uretral, siendo una aplicación diaria por cinco día, además del tratamiento con antibiótico o pastillas de placebo vía oral por el mismo tiempo. Una vez terminado el estudio se le solicitará un cultivo de orina a los tres meses (que se cubrirá por seguro popular) para valorar la eficacia de los tratamientos.

No le solicitaremos su autorización para revisar su expediente clínico, únicamente le haremos algunas preguntas, como ya le hemos explicado previamente.

Se le entregará una copia de este consentimiento informado, firmada por el investigador responsable donde se incluyen sus datos de contacto y los datos del Comité de Ética en Investigación de este hospital para aclarar cualquier duda que pudiese surgir.

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este el estudio, o sobre alguna reacción adversa relacionada con el medicamento que usted está tomando como tratamiento y que le ha sido indicado por su médico tratante, usted puede comunicarse con:

Dr. José Israel Cervantes Pérez

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. 044 44 41 46 15 02

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Emmanuel Rivera López

Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710



Aceptación del documento de Consentimiento Informado

Si usted desea participar de manera voluntaria en esta investigación, por favor proporcione su nombre, firma y fecha este documento en los espacios proporcionados en la parte inferior. Su firma significa que usted acepta lo siguiente:

1. Se me ha dado la información completa y adecuada en forma verbal y por escrito sobre el objetivo del estudio y me han explicado los riesgos y beneficios de participar en lenguaje claro.
2. Se me ha informado que puedo retirar mi consentimiento y terminar mi participación en este estudio en cualquier momento sin afectar mi derecho a recibir atención médica.
3. Es mi responsabilidad preguntar para aclarar cualquier punto que no entienda en relación a mi participación en este estudio. He hecho todas las preguntas a la persona que realiza el proceso de consentimiento y he recibido respuestas satisfactorias.
4. No he ocultado o distorsionado cualquier condición médica actual o cualquier antecedente médico relacionado con mi salud. He respondido todas las preguntas en relación a mi salud en forma precisa y verdadera.
5. Soy mayor de edad y legalmente capaz de dar este consentimiento.
6. Acepto participar en este estudio de manera voluntaria sin que me haya presionado u obligado. Entiendo que mi negación a participar o la discontinuación de mi participación en cualquier momento, no implicará penalidad o pérdida de beneficios a los que de otra forma tengo derecho.
7. Entiendo y estoy de acuerdo en que la información obtenida a partir del presente estudio puede ser utilizada para la publicación de estos resultados con fines académicos como parte de la divulgación científica y como apoyo a la práctica clínica, pero que en todo momento se utilizará un código asignado para mantener mi anonimato y la confidencialidad de mis datos.
8. Me han explicado que la información personal y clínica que he consentido en proporcionar, conservará mi privacidad y que se utilizará solo para los fines que deriven de este estudio.
9. Los investigadores que participan en este proyecto se han comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio en el momento en el que lo solicite y me entregarán una copia de este documento de consentimiento informado.



Autorización para el uso de datos clínicos

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este proyecto puedan utilizar los datos clínicos, de manera anónima para la realización de este protocolo de investigación, cuyos objetivos y procedimientos se le han explicado y que usted de manera libre y voluntaria les ha proporcionado, Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores que participan en este proyecto para el uso los datos clínicos que les he proporcionado en la investigación que me han explicado.

Autorización para informar a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que mis resultados sean incluidos en mi expediente clínico.

Se le solicita que indique su acuerdo o desacuerdo para que los investigadores responsables de este estudio de investigación le informen a su médico tratante, el Dr. José Francisco Salas González o la Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez, que ha aceptado participar en este estudio con el número de registro _____ ante el CEI de este hospital y para que los resultados obtenidos de la aplicación de gentamicina intravesical vs Nitrofurantoína vía oral, que ha consentido en que se realicen, sean incluidos en su expediente clínico para que puedan ser utilizados como referencia para su tratamiento por su médico tratante. Marque con una X su respuesta:

Sí, doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

No doy mi autorización a los investigadores para que informen a mi médico tratante de mi participación en este estudio de investigación y para que se incluyan mis resultados en mi expediente, de acuerdo a lo anterior mencionado y como me han explicado.

Por medio del presente documento de consentimiento informado acepto participar en el estudio de investigación denominado **“Eficacia del uso de Gentamicina Intravesical en comparación con tratamiento con Nitrofurantoína en pacientes del Hospital Central “Dr.**



Ignacio Morones Prieto” con infecciones de vías urinarias recurrentes. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego”, de manera libre y voluntaria.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL PACIENTE
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)	FIRMA DE ACEPTACIÓN DEL REPRESENTANTE LEGAL
FECHA DE LA OBTENCIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA	PARENTESCO
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 1	



NOMBRE DEL TESTIGO 2		FIRMA DEL TESTIGO 2	
FECHA		PARENTESCO	
DIRECCIÓN / TELÉFONO DE CONTACTO DEL TESTIGO 2			

<hr/> <p>(nombre y firma de quien obtiene el consentimiento informado)</p> <p>INVESTIGADOR PARTICIPANTE EN EL PROTOCOLO</p>

<hr/> <p>JOSÉ ISRAEL CERVANTES PÉREZ CO-INVESTIGADOR (TESISTA) DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO” CÉDULA PROFESIONAL: 9224256</p>	<hr/> <p>DRA MAYRA ANGÉLICA MARTINEZ MARTÍNEZ INVESTIGADOR RESPONSABLE DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO” CÉDULA PROFESIONAL 9224172</p>



REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Manifiesto al Investigador Principal, la **Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez** que es mi voluntad revocar el consentimiento informado que he aceptado el día _____, para participar en el protocolo de Investigación titulado **“Eficacia del uso de Gentamicina Intravesical en comparación con tratamiento con Nitrofurantoína en pacientes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con infecciones de vías urinarias recurrentes. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego”**. Es mi derecho solicitar que mis datos clínicos y personales, así como los resultados de las pruebas que me han realizado hasta el momento sean eliminadas de esta investigación y ya no sean incluidas en los resultados finales y los reportes o publicaciones que se generarán de este estudio de investigación.

NOMBRE DEL PACIENTE	FIRMA DEL PACIENTE
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 1	FIRMA DEL TESTIGO 1
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

NOMBRE DEL TESTIGO 2	FIRMA DEL TESTIGO 2
FECHA DE LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO	

Anexo 5. Información para pacientes

Manual para pacientes:

Usted fue elegida para participar en el proyecto de investigación “Eficacia del uso de Gentamicina Intravesical en comparación con Nitrofurantoína en el tratamiento de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”. Ensayo clínico aleatorizado doble ciego” y al aceptar será sometida a un tratamiento que amerita que se le explique paso a paso lo que se hará durante los días que dura el estudio.

Al tener su consulta de historia clínica y firma de consentimientos se le explicó a detalle el estudio.

Cronograma de atención a pacientes		
Visita 1	Consulta general. Explicación de tratamiento y firmas de consentimientos informados.	Se le citará para explicarle con detalle sobre su enfermedad y las vías de tratamiento, y se le invitará a participar en el estudio.
Visita 2	Aplicación de primer dosis de antibiótico	Día Lunes
Visita 3	Aplicación de segunda dosis de antibiótico	Día Miércoles
Visita 4	Aplicación de tercera dosis de antibiótico	Día Viernes
Visita 7	Visita de seguimiento	Se revisará en consulta general para valorar eventos adversos posterior a una semana de aplicación de antibiótico con cultivo de orina
Visita 8	Visita de seguimiento	Se revisará al mes de terminar el tratamiento con un cultivo de orina
Visita 9	Visita de seguimiento	Se revisará a los tres meses de terminar el tratamiento con un cultivo de orina

En su visita 2 al hospital irá al área de Urgencias de Maternidad (Urgencias ginecológicas) y será recibida por un miembro del equipo investigador (médico titulado con cédula profesional realizando la especialización en Ginecología y Obstetricia). Se le dará una bata de hospital limpia y pasará al área de observación que es una sala de internamiento temporal, con división para privacidad de cada paciente. Se recostará en una de las camas y se le pedirá que se coloque en posición de litotomía (Abriendo las piernas y separando las rodillas) de esta manera se iniciará el procedimiento. Cuidando siempre su pudor, y con mucho cuidado, se realizará un lavado de su área genital. Se usará una sonda (tubo de látex) y se pasará a través de su uretra (Por donde orina), es probable que sienta un ligero ardor en ese momento que pasará a los pocos segundos.



Se vaciará su vejiga y posteriormente se pasará el medicamento, todo esto no durará más de 2 minutos. Se le retirará la sonda y se le pedirá que pase al baño para vestirse y se podrá retirar.

Si bien se realiza el vaciamiento de vejiga para evitarlo, es importante que posterior a este procedimiento **no orine en al menos una hora** después de aplicar el antibiótico.

Este procedimiento se realizará en tres ocasiones en una semana, lunes, miércoles y viernes.

Si llegara a presentar alguna molestia como ardor, dolor o molestia posterior al procedimiento es importante que le informe al médico investigador, ya que se cuenta con medicamentos enlistados para aliviar las molestias. **ES IMPORTANTE** que no se automedique ya que puede interferir con el tratamiento y el estudio, y se comunique con el equipo investigador a los teléfonos proporcionados.

Si no llegara a presentar mejoría de los síntomas o resolución de su infección de vías urinarias, se le proporcionará medicamento de segunda línea para el tratamiento dependiente de su antibiograma que será proporcionado por el cultivo de orina realizado. **ES IMPORTANTE** que no tome antibiótico automedicado o proporcionado por cualquier médico fuera del equipo investigador.

El estudio terminará a los 3 meses de su primer consulta cuando se realice el segundo cultivo de orina. Sin embargo, usted continuará en vigilancia por parte del médico tratante original (Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez o Dr. José Francisco Salas González) y se le realizarán los estudios y tratamiento pertinentes si persiste con infecciones de recurrencia.

Compromiso de respuesta a preguntas y dudas:

Para realizar cualquier pregunta, duda o aclaración sobre este el estudio, o sobre alguna reacción adversa relacionada con el medicamento que usted está tomando como tratamiento y que le ha sido indicado por su médico tratante, usted puede comunicarse con:

Dr. José Israel Cervantes Pérez

Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel. 044 44 41 46 15 02

Si usted tiene alguna pregunta con respecto a sus derechos como participante en el estudio de investigación, también puede ponerse en contacto con una persona no involucrada con el equipo de investigadores de este estudio:

Dr. Emmanuel Rivera López

Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”
Av. Venustiano Carranza 2395,
Col. Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., C.P. 78290,
Tel (52-444) 8 34 27 01, Ext. 1710



Anexo 6. Hoja de captura de datos de pacientes

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE PACIENTES

PROTOCOLO 71-19

No. Paciente _____ Teléfono _____

Nombre de paciente _____

Fecha de nacimiento _____ Edad _____

Lugar de residencia _____

Grupo (Nitro/Genta): _____

Diabetes (S/N) _____ Tiempo de dx _____ Tratamiento _____

Hipertensión (S/N) _____ Tiempo de dx _____ Tratamiento _____

Incontinencia urinaria (Sandvick) _____

Menopausia (S/N) _____ Síntomas genitourinarios _____

Alergia a medicamentos (S/N) _____ ¿Cuál? _____

Alergia a Trigo, soya o gluten (S/N) _____ Alergia látex (S/N) _____

Peso _____ Talla _____ IMC _____

POPQ _____

Primera aplicación/lavado _____

Segunda aplicación/lavado _____

Tercera aplicación/lavado _____

Uro mes (fecha) _____ B. aislada _____

Uro 3 meses (fecha) _____ B. aislada _____

Efectos adversos:

Anexo 7. Análisis estadístico

Análisis estadístico

Genta vs Nitro

```
setwd("D:/Respaldo 2019/Protocolos/Gine Jose Israel Cervantes Perez")
dat <- read.table("dat.txt", header=TRUE, sep="\t", na.strings="NA", dec=
".", strip.white=TRUE)

library(MESS); library(car); library(reshape2); library(ggplot2); library
(doBy); library(nlme); library(multcomp); library(gmodels)

## Loading required package: geepack
## Loading required package: geeM
## Loading required package: Matrix
## Warning: package 'car' was built under R version 3.5.3
## Loading required package: carData
## Warning: package 'ggplot2' was built under R version 3.5.3
## Warning: package 'doBy' was built under R version 3.5.3
## Warning: package 'multcomp' was built under R version 3.5.3
## Loading required package: mvtnorm
## Warning: package 'mvtnorm' was built under R version 3.5.3
## Loading required package: survival
## Loading required package: TH.data
## Loading required package: MASS

##
## Attaching package: 'TH.data'

## The following object is masked from 'package:MASS':
##
##   geyser

## Warning: package 'gmodels' was built under R version 3.5.3

fun <- function(x){
c(mean=mean(x), sd=sd(x), median = median(x), IQR=IQR(x), n=length(x))
```

```

}
summaryBy(cbind(Age,TDx,Weigth,Size,IMC) ~ Group, data=dat,FUN=fun)

##   Group Age.mean   Age.sd Age.median Age.IQR Age.n TDx.mean   TDx.sd
## 1     0 55.37500 10.86196         56    6.0    8  2.2375 0.9070163
## 2     1 57.33333 13.18585         55   18.5    6  1.8000 1.0198039
##   TDx.median TDx.IQR TDx.n Weigth.mean Weigth.sd Weigth.median Weigth.
IQR
## 1         2.0   0.25    8   68.5375 11.85374           64.5    12
.50
## 2         1.5   1.75    6   68.7500 11.07136           67.0    17
.75
##   Weigth.n Size.mean   Size.sd Size.median Size.IQR Size.n IMC.mean
## 1         8  1.561250 0.04764077         1.555  0.0600    8 28.08750
## 2         6  1.556667 0.06314006         1.565  0.1025    6 28.24167
##   IMC.sd IMC.median IMC.IQR IMC.n
## 1 4.118751         26.4  3.6000    8
## 2 4.332484         29.1  4.5625    6

with(dat, shapiro.test(Age))

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  Age
## W = 0.97585, p-value = 0.9436

with(dat, shapiro.test(TDx))

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  TDx
## W = 0.89769, p-value = 0.1044

with(dat, shapiro.test(Weigth))

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  Weigth
## W = 0.88858, p-value = 0.07713

with(dat, shapiro.test(Size))

##
## Shapiro-Wilk normality test
##
## data:  Size
## W = 0.92907, p-value = 0.2961

with(dat, shapiro.test(IMC))

```

```
##  
## Shapiro-Wilk normality test  
##  
## data: IMC  
## W = 0.9622, p-value = 0.7591  
  
dat <- within(dat, {Group <- as.factor(Group)})  
dat <- within(dat, {Infection <- as.factor(Infection)})  
  
t.test(Age ~ Group, data = dat, paired = FALSE, alternative="two.sided")  
  
##  
## Welch Two Sample t-test  
##  
## data: Age by Group  
## t = -0.29615, df = 9.607, p-value = 0.7734  
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
## 95 percent confidence interval:  
## -16.77407 12.85741  
## sample estimates:  
## mean in group 0 mean in group 1  
## 55.37500 57.33333  
  
t.test(TDx ~ Group, data = dat, paired = FALSE, alternative="two.sided")  
  
##  
## Welch Two Sample t-test  
##  
## data: TDx by Group  
## t = 0.83251, df = 10.143, p-value = 0.4243  
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
## 95 percent confidence interval:  
## -0.7311962 1.6061962  
## sample estimates:  
## mean in group 0 mean in group 1  
## 2.2375 1.8000  
  
t.test(Weigth ~ Group, data = dat, paired = FALSE, alternative="two.sided")  
  
##  
## Welch Two Sample t-test  
##  
## data: Weigth by Group  
## t = -0.034475, df = 11.318, p-value = 0.9731  
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0  
## 95 percent confidence interval:  
## -13.73272 13.30772  
## sample estimates:  
## mean in group 0 mean in group 1  
## 68.5375 68.7500
```

```
t.test(Size ~ Group, data = dat, paired = FALSE, alternative="two.sided")

##
## Welch Two Sample t-test
##
## data: Size by Group
## t = 0.14885, df = 9.0083, p-value = 0.885
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -0.06506334 0.07423000
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
## 1.561250 1.556667

t.test(IMC ~ Group, data = dat, paired = FALSE, alternative="two.sided")

##
## Welch Two Sample t-test
##
## data: IMC by Group
## t = -0.067291, df = 10.598, p-value = 0.9476
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
## -5.220195 4.911862
## sample estimates:
## mean in group 0 mean in group 1
## 28.08750 28.24167

CrossTable(dat$Group, dat$Infection, fisher = TRUE, chisq = TRUE, expected = TRUE, prop.c=FALSE, prop.t=FALSE, prop.chisq=FALSE, sresid = TRUE, format = "SPSS")

## Warning in chisq.test(t, correct = TRUE, ...): Chi-squared approximation
## may be incorrect

## Warning in chisq.test(t, correct = FALSE, ...): Chi-squared approximation
## may be incorrect

##
## Cell Contents
## |-----|
## | Count |
## | Expected Values |
## | Row Percent |
## | Std Residual |
## |-----|
##
## Total Observations in Table: 14
##
```

```
##
##      dat$Group | dat$Infection
##      ----- | -----
##      0         |      8         |      0         |      8         |
##              | 6.286         | 1.714         |               |
##              | 100.000%     | 0.000%       | 57.143%      |
##              | 0.684         | -1.309        |               |
##      ----- | -----
##      1         |      3         |      3         |      6         |
##              | 4.714         | 1.286         |               |
##              | 50.000%     | 50.000%      | 42.857%      |
##              | -0.790        | 1.512         |               |
##      ----- | -----
## Column Total |      11        |      3         |      14        |
##      ----- | -----
```

```
##
##
## Statistics for All Table Factors
##
##
## Pearson's Chi-squared test
## -----
## Chi^2 = 5.090909    d.f. = 1    p = 0.02405158
##
## Pearson's Chi-squared test with Yates' continuity correction
## -----
## Chi^2 = 2.554293    d.f. = 1    p = 0.109995
##
##
## Fisher's Exact Test for Count Data
## -----
## Sample estimate odds ratio: Inf
##
## Alternative hypothesis: true odds ratio is not equal to 1
## p = 0.05494505
## 95% confidence interval: 0.6525331 Inf
##
## Alternative hypothesis: true odds ratio is less than 1
## p = 1
## 95% confidence interval: 0 Inf
##
## Alternative hypothesis: true odds ratio is greater than 1
## p = 0.05494505
## 95% confidence interval: 0.9469801 Inf
##
##
##
## Minimum expected frequency: 1.285714
## Cells with Expected Frequency < 5: 3 of 4 (75%)
```

Anexo 8. Índice de Sandvik

¿Con qué frecuencia se le escapa la orina?
1. Menos de una vez al mes
2. Algunas veces al mes
3. Algunas veces a la semana
4. Todos los días y / o noches
¿Qué cantidad de orina se le escapa cada vez?
1. Gotas (muy poca cantidad)
2. Chorro pequeño (una cantidad moderada)
3. Mucha cantidad

El índice de gravedad se calcula multiplicando el resultado de las dos preguntas y después se categorizan de la siguiente forma:

1 – 2 = leve 3 - 6 = moderada 8 – 9 = grave 12 = muy grave

Para el cálculo en análisis estadístico, para control de resultados, se recomienda añadir el valor cero cuando se han vuelto continentes.

- Sandvik H, Seim A, Vanvik A, Hunskaar S (2000) A severity index for epidemiological surveys of female urinary incontinence: comparison with 48-hour pad-weighing tests. *Neurourol Urodyn* 19:137-145.
- Hanley J, Capewell A, Hagen S (2001) Validity study of the severity index, a simple measure of urinary incontinence in women. *BMJ*; 322:1096-1097.
- Hogne Sandvik H, Espuna M and Hunskaar S. Validity of the Incontinence Severity Index: Comparison with Pad-Weighing Tests (in press).

Anexo 9. Carta de aceptación comité de bioética



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 24 de julio del 2019

Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez, Directo de tesis y responsable en HC.
Dr. José Israel Cervantes Pérez, Tesista.
División de Ginecología y Obstetricia
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
PRESENTE.

Estimado Investigador:

Por este conducto se le comunica que el protocolo de investigación titulado: "**Eficacia del uso de Gentamicina intravesical en comparación con Nitrofurantoina en el tratamiento profiláctico de pacientes con infecciones de las vías urinarias recurrentes del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". Ensayo clínico aleatorizado doble ciego**", fue evaluado por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución, con registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427. El dictamen para este protocolo fue el siguiente:

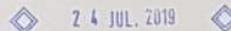
APROBADO

El Comité de Ética en Investigación autoriza la vigencia de ejecución de este protocolo por 365 días naturales a partir de la fecha de emisión de este oficio de dictamen.

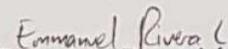
El investigador principal deberá comunicar a este Comité la fecha de inicio y término del proyecto, y presentar el informe final correspondiente. Asimismo, el Comité de Ética e Investigación podrá solicitar información al investigador principal referente al avance del protocolo en el momento que considere pertinente.

Atentamente,

 Hospital Central
Dr. Ignacio Morones Prieto

 24 JUL, 2019

COMITE DE ETICA
EN INVESTIGACION
SAN LUIS POTOSI, S.L.P.


Dr. Emmanuel Rivera López
Presidente del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

c.c.p. Archivo, Subdirección de Educación e Investigación, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx

Anexo 10. Carta de número de protocolo



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P., a 24 de julio de 2019

Dra. Mayra Angélica Martínez Martínez, Investigador principal
Dr. José Israel Cervantes Pérez, Tesista
P R E S E N T E.-

Por este medio se le comunica que su protocolo de investigación titulado **"Eficacia del uso de Gentamicina Intravesical en comparación con Nitrofurantoina en el tratamiento profiláctico de pacientes con infecciones de vías urinarias recurrentes del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto". Ensayo clínico aleatorizado doble ciego"**, fue evaluado por el Comité de Investigación, con Registro en COFEPRIS 17 CI 24 028 093, así como por el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, y fue dictaminado como:

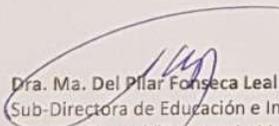
APROBADO

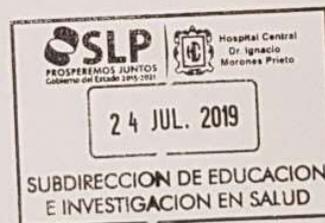
El número de registro es **71-19**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a ambos comités.

La vigencia de ejecución de este protocolo es por 1 año a partir de la fecha de emisión de este oficio, de igual forma pido sea tan amable de comunicar a los Comités de Investigación y de Ética en Investigación: la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe técnico final.

*Se le recuerda que todos los pacientes que participen en el estudio deben firmar la versión sellada del formato de consentimiento informado.

Atentamente


Dra. Ma. Del Pilar Fonseca Leal
Sub-Directora de Educación e Investigación en Salud
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"



C.C.P. Archivo