



## FOSFOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS DEL EMBARAZO

*Dras. Stephanie Viroga, Noelia Speranza*

En el embarazo las infecciones urinarias (IU) son las infecciones más frecuentes, y su incidencia aumenta hasta 8%, dado los cambios hormonales y fisiológicos de esta etapa (1). Las infecciones urinarias se asocian con aumento de la morbilidad tanto materna como feto- neonatal, aumentando la incidencia de abortos, bajo peso al nacer y pretérmino. El tratamiento de estas infecciones ha demostrado disminuir las complicaciones (2). Se pueden presentar como bacteriuria asintomática, infecciones urinarias bajas o pielonefritis. Las bacteriurias asintomáticas, con una incidencia de 5-10%, si no reciben tratamiento, hasta en 30% pueden evolucionar a pielonefritis (3). Un metanálisis Cochrane que incluyó 14 estudios en los que se comparaba el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas versus placebo o no tratamiento evidenció no sólo la curación de la infección (RR 0.25, IC 95% 0.14- 0.48) y reducción de la pielonefritis (RR 0.23, IC 95% 0.13- 0.41) sino también evidenció reducción del bajo peso al nacer (RR 0.64, IC 95% CI 0.45-0.93) y nacimientos pretérminos (RR 0.27, IC 95% CI 0.11-0.62) (4).

De los estudios internacionales sobre la etiología de las IU en el embarazo en aproximadamente 80 % se aisló *Escherichia coli* y en 15% *Klebsiella pneumoniae* (5). No existe en nuestro medio estudios de prevalencia de los patógenos más frecuentes en embarazadas.

La selección de antibióticos se basa en 3 principios: características del huésped, de la bacteria y del antibiótico. En este caso el huésped es importante además por albergar un embrión/feto al que también puede afectar la infección y el antibiótico seleccionado. Por lo tanto el perfil de seguridad del antibiótico a seleccionar es fundamental. De los antibióticos generalmente utilizados en el tratamiento de las IU, dado su espectro de actividad y su concentración urinaria, se destaca el perfil de seguridad de las cefalosporinas y nitrofurantoína (con la excepción de que se ha evidenciado anemia en niños con déficit congénito de enzima glucosa 6 fosfato dehidrogenasa hijos de madres que hayan recibido en el último período este antibiótico) (6).

Otro aspecto a considerar del antibiótico es su distribución, es decir, para el caso de las IU, si es capaz de concentrarse adecuadamente en vejiga y orina para las infecciones urinarias bajas y en parénquima renal si se trata de IU altas

Si bien el tratamiento de las infecciones sintomáticas (cistitis y pielonefritis) está mejor protocolizado (7), para el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas las recomendaciones son más variables, de baja calidad y existen diferencias según los países, más allá del perfil epidemiológico (4, 8). En nuestro país no existen datos sobre las preferencias de uso entre los prescriptores ni recomendaciones nacionales específicas al respecto. Una revisión Cochrane del año 2010 incluyó 5 estudios con 1140 embarazadas con bacteriuria asintomática y no pudo llevar a cabo un metanálisis de la información dado la variedad de conductas terapéuticas, no pudiendo llegar a una conclusión del antibiótico más eficaz y seguro en estas situaciones (9).

Fosfomicina trometamol es un antibiótico utilizado desde hace varias décadas a nivel internacional para las IU bajas, que se encuentra disponible en nuestro país desde 2015. Es principalmente reconocido por 3 características: pauta posológica en monodosis, adecuado perfil de seguridad y baja resistencia antimicrobiana (10); características todas que se mantienen para su uso durante el embarazo. Actúa bloqueando la síntesis de la pared bacteriana e impidiendo la formación de ácido n-acetilmurámico (precursores del peptidoglicano), por inhibición de la enzima enol-piruvil transferasa. Presenta un amplio espectro bactericida, con efecto sobre bacterias gram positivas y negativas. También ha demostrado in vitro que afecta las propiedades de adhesión de varios microorganismos uropatógenos (efecto anti biofilm) (10). Según las indicaciones por ficha técnica fosfomicina está aprobada para su uso en la profilaxis y tratamiento de las infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas, producidas por gérmenes sensibles a fosfomicina (11). De su uso en el embarazo su ficha técnica describe que estudios realizados en animales con fosfomicina trometamol no han demostrado acción teratógena, y su administración en dosis única en el embarazo reduce el riesgo para el feto, respecto a los tratamientos prolongados. Por ello se ha utilizado de manera efectiva y segura para el tratamiento de la bacteriuria en el embarazo. Tiene un uso generalmente aceptado durante el embarazo (11).

En la mayoría de los estudios clínicos realizados con fosfomicina la posología es en una única dosis de 3 gramos, alcanzando concentraciones urinarias mayores a la concentración inhibitoria mínima y manteniéndose por 36-48 horas con un efecto bactericida. Este régimen además de conveniente, disminuye el riesgo de resistencia bacteriana (10).

Se han realizado estudios para valorar su sensibilidad en los principales patógenos causantes de IU en embarazadas. *Escherichia coli* mostró una sensibilidad de 99,2% y *Klebsiella pneumoniae* de 88% (5). También se ha comprobado este patrón de sensibilidad en estudios de la región como un estudio brasileño (12). En Uruguay la evidencia disponible es para IU de pacientes no embarazadas y no se evidenciaron cepas de *Escherichia coli* resistentes (13).

En relación al perfil de seguridad de este antibiótico, dentro de los efectos adversos a nivel materno se describen diarrea, prurito vaginal, vómitos, dolor abdominal y mareos (14). De su perfil de seguridad feto - neonatal se destaca que si bien cruza la barrera placentaria no se han registrado efectos adversos fetales (15).

Existe evidencia de la eficacia de fosfomicina en bacteriuria asintomática en la embarazada en diferentes estudios. Un ensayo clínico controlado del año 2007 valoró

la eficacia de fosfomicina monodosis en la bacteriuria asintomática en el segundo trimestre comparado con cefuroxime axetil por 5 días, y evidenció una tasa de cura de 93,2 % con fosfomicina y 95% con cefuroxime, sin diferencias estadísticamente significativas (16). Otro estudio de 2009 la comparó con amoxicilina clavulánico: la eficacia de ambos tratamiento fue similar con tasas de erradicación de 80% ( $p=0,72$ ), mientras que el número de re infecciones fue mayor con amoxicilina clavulánico ( $p=0.045$ ), sin diferencias en el número de persistencias, recurrencias o desarrollo de infecciones sintomáticas (17). En un ensayo clínico de 2011, se randomizó a las pacientes en 3 grupos: fosfomicina monodosis, 5 días de amoxicilina clavulánico o cefuroxime axetil, sin evidencia de diferencias de cura microbiología. La única diferencia fue en la mayor de complacencia con fosfomicina (18)

El manejo de las bacteriurias asintomáticas en el embarazo no está adecuadamente protocolizado. Fosfomicina constituye una opción terapéutica adecuada para esta situación clínica por su espectro antimicrobiano, eficacia antimicrobiana comparativa y perfil de seguridad. A ello se suma la conveniencia de su pauta en dosis única, que también contribuye a su seguridad en el feto por la breve exposición al fármaco y menor riesgo de resistencia bacteriana. El hecho de que no figure como una indicación aprobada por ficha técnica limita su utilización pero no la invalida, y de hecho es parte de muchos de los listados de antibióticos recomendados en las guías internacionales. Sería adecuado contar con estudios de los patrones de sensibilidad locales y documentar su eficacia antimicrobiana en las infecciones urinarias de las embarazadas para hacer más robusta la evidencia a favor de su uso en esta población.

## **Bibliografía**

1. Patterson TF, Andriole VT. Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 1987; 1: 807-822.
2. US Preventative Services Task Force. Screening for asymptomatic bacteriuria: recommendation statement. National Guidelines Clearing House. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2005/0415/p1575.html>
3. Whalley P. Bacteriuria of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1967; 97(5): 723–38
4. Smaill F, Vasquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD000490. doi: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.
5. Çelen Ş, Oruç AS, Karayalçın R, et al. Asymptomatic Bacteriuria and Antibacterial Susceptibility Patterns in an Obstetric Population. *ISRN Obstetrics and Gynecology.* 2011;2011:721872. doi:10.5402/2011/721872.
6. Lucas MJ, Cunningham FG. Urinary infection in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 1993; 36(4):855–68.
7. Department for Health and Ageing, Government of South Australia. SA Maternal, Neonatal & Gynaecology Community of Practice. SA Health Safety & Quality Strategic Governance Committee. Perinatal Practice Guideline. Clinical Guideline Urinary Tract Infections in Pregnancy. Marzo 2017. Disponible en: [http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4/Urinary+Tract+Infections+in+Pregnancy\\_PPG\\_v3.0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4](http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4/Urinary+Tract+Infections+in+Pregnancy_PPG_v3.0.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=4bf52c004eee77c8bfa3bf6a7ac0d6e4)
8. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2000; 6 (Suppl 1): 29–34

9. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010; (9):CD007855. doi:10.1002/14651858.CD007855.pub2.
10. Robino L, Pardo L, Speranza N. Fosfomicina trometamol: perfil farmacológico y lugar en el tratamiento de las infecciones urinarias. *Boletín Farmacológico* 2017; 1. Disponible en: <http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/>
11. Fosfomicina. Ficha técnica AEMPS. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72847/FichaTecnica\\_72847.html.pdf](https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72847/FichaTecnica_72847.html.pdf)
12. Batista R, Trevisol D, Schuelter F. Bacterial sensitivity to fosfomycin in pregnant women with urinary infection. *Braz J. Infect. Dis* 2015; 19 (3): 319-323
13. Pedreira W, Anzalone L, Álvez M, Cafferatta A. Fosfomicina trometamol: una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. *Rev Méd Urug* 2003;19:107–116
14. Khawaja A, Khan F, Dar T, Bhat A, Wani M, Wazir B. Fosfomycin tromethamine. Antibiotic of choice in the female patient: A multicenter study. *Cent European J Urol*. 2015; 68: 371-375.
15. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs* 2013;17:1951–66
16. Bayrak O, Çimentepe E, İnegöl I, Fuat A, İltemir C. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol J*. 2007; 18:525–529
17. Estébanez A, Pascual R, Gil V, Ortiz F, Santibáñez M, Pérez Barba C. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin–clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28:1457–1464
18. Usta T, Dogan O, Ates U, Yucel B, Onar Z, Kaya E. Comparison of single-dose and multiple-dose antibiotics for lower urinary tract infection in pregnancy *IJGO* 2011;114:229-233