

EFICACIA DE LA FOSFOMICINA TROMETAMOL EN DOSIS ORAL ÚNICA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS NO COMPLICADA DURANTE EL EMBARAZO

Introducción

Las infecciones de vías urinarias constituyen uno de los tres problemas infecciosos más comunes, sólo superado por las infecciones de vías respiratorias y las diarreas. En adultos resulta indudable que las mujeres son las más afectadas. Se estima que, en Estados Unidos, aproximadamente una de cada cinco mujeres padecerá una infección urinaria durante su vida y que el 3% tendrá infecciones recurrentes.¹

En especial, las que más preocupan son las embarazadas, ya que las infecciones no diagnosticadas y las tratadas de manera inadecuada tendrán repercusiones perinatales importantes: anemia, prematuridad y bajo peso al nacer.^{2,3,4}

Los cambios fisiológicos del aparato urinario en el embarazo son bien conocidos, pero los mecanismos del incremento en la susceptibilidad en dicho aparato a la infección sintomática continúan bajo intensa investigación.^{5,6,9}

En microbiología se define *infección de vías urinarias* (IVU) a la presencia en orina de un microorganismo específico, en una cantidad de 100 000 o más unidades formadoras de colonias (UFC) en una muestra adecuadamente obtenida con técnica de chorro medio. Se ha modificado este criterio para pacientes con síntomas urinarios, en los que se considera que un número menor de bacterias en orina es indicativo de infección.^{5,7}

Según su localización anatómica, se ha clasificado a las IVU en dos grupos principales:

1. Infecciones de vías urinarias bajas, como la bacteriuria asintomática y la cistouretritis.

Jesús Roberto Villagrana Zesati

Ginecobstetra, Infectólogo
Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Perinatología,
México, DF

2. Infecciones de vías urinarias altas, como la pielonefritis y los abscesos renales y perinefríticos.^{8,10}

Al paso del tiempo se han utilizado múltiples esquemas de tratamiento para las IVU en el embarazo que, además, duran varios días, lo que propicia el abandono de los mismos. Se buscan nuevas opciones terapéuticas que sean eficaces y promuevan al apego del paciente, en especial de dosis única, pero sobre todo que no causen efectos adversos y permitan asegurar la seguridad del feto.^{11,13,15}

La fosfomicina es un antibiótico producto de la fermentación de una cepa de *Streptomyces fradiae*; se obtuvo en 1969 y fue comercializado en 1973. Es un bactericida que transforma las bacterias en esferoplastos; actúa, a nivel de la pared celular, sobre estafilococos, estreptococos y enterobacterias, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* y *Proteus*, entre otros. El objetivo del presente estudio es probar la eficacia de la fosfomicina trometamol contra los agentes etiológicos de las IVU más frecuentes. Cabe señalar que en numerosas investigaciones clínicas controladas se ha demostrado que este medicamento no tiene contraindicaciones para usarlo durante la gestación.^{24,25,26,28}

Pacientes y métodos

Éste fue un estudio prospectivo, abierto, unicéntrico que se llevó a cabo en el Insti-

tuto Nacional de Perinatología, en la ciudad de México, en el cual se incluyó a un grupo de pacientes con diagnóstico de IVU bajas no complicadas (bacteriuria asintomática y cistouretritis). El diagnóstico se basó en el examen general de orina y se confirmó mediante urocultivo; todas las pacientes se encontraban entre el segundo y tercer trimestre de gestación.

A todas las participantes se les prescribió dosis única de 3 g de un granulado de fosfomicina trometamol (*Fosfocil GU*) por vía oral, diluido en medio vaso de agua. Seis a diez días después del tratamiento, cada una de ellas respondió un interrogatorio para evaluar la evolución clínica y la presentación de efectos adversos; de igual manera, se les practicó un examen general de orina y se realizó urocultivo de control para verificar la erradicación del agente causal. Se consideró que hubo falla terapéutica en los casos de persistencia del microorganismo y se prescribió otro antibiótico, con base en pruebas de sensibilidad.

Se llevó a cabo análisis estadístico con base en frecuencias simples, medidas de dispersión y tendencia central, así como de proporciones.

Curación clínica

Se consideró que la paciente había curado al desaparecer los síntomas de cistouretritis (disuria, polaquiuria, tenesmo, dolor suprapúbico y urgencia miccional).

Erradicación microbiológica

Se consideró erradicado el microorganismo cuando no aparecía en el urocultivo de control.

Reactivación de la infección

Se considera que el trastorno infeccioso se reactiva cuando un individuo con infección urinaria comprobada tiene mejoría y luego, durante el tratamiento, se aísla de nuevo el mismo germen que lo afectaba, con reaparición de síntomas clínicos (recurrencia).

Reinfección

Sucede cuando un paciente con diagnóstico previo y tratamiento adecuado, se infecta con un agente etiológico distinto al aislado en el primer proceso.

Resultados

Se incluyó a un total de 60 pacientes cuyas edades variaban de 12 a 44 años, con media de 24. Cuarenta y dos (70%) de ellas estaban en el segundo trimestre de la gestación y 18 (30%) en el tercero (ver cuadro 1).

CUADRO 1
Distribución de las pacientes por trimestre de gestación.

Trimestre	Núm.	Porcentaje
Segundo	42	70
Tercero	18	30
Total	60	100

Las entidades clínicas identificadas fueron bacteriuria asintomática, que se detectó en 38 (63%) pacientes, y cistouretritis, en 22 (36.6%) de ellas (ver cuadro 2).

CUADRO 2
Entidades clínicas identificadas en pacientes con IVU no complicadas durante la gestación.

Bacteriuria asintomática	38	63.3
Cistouretritis	22	36.6
Total	60	100

Los agentes etiológicos identificados fueron: *Escherichia coli* en 54 pacientes (90%); *Staphylococcus epidermidis* en tres (5%); *Proteus mirabilis* en una (1.66%); *Micro-*

coccus sp en una (1.66%) y en otra (1.66%) se halló esta misma bacteria acompañada de *Escherichia coli* y *Staphylococcus epidermidis* (ver cuadro 3).

CUADRO 3
Frecuencia de microorganismos causales de IVU no complicadas en pacientes embarazadas.

<i>Escherichia coli</i>	54	90.0
<i>Micrococcus sp</i>	1	1.66
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1.66
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3	5.00
<i>E. coli</i> más <i>S. Epidermidis</i>	1	1.66
Total	60	100

Como efecto adverso, dos pacientes sufrieron diarrea líquida de tres y cinco días de duración, respectivamente; en una de ellas este trastorno se acompañó de cefalea de moderada intensidad y en ambas los síntomas remitieron en forma espontánea.

El tratamiento falló en dos pacientes, quienes tuvieron urocultivo de control positivo a *Escherichia coli*, por lo que requirieron otro tratamiento basado en pruebas de sensibilidad.

Comentario

En diversos estudios se ha informado que el 20% de las mujeres experimenta disuria cada año, sin importar cuál sea su edad. No obstante, sólo el 50% de ellas busca atención médica. Las infecciones urinarias afectan del 1 al 3% de las adolescentes, pero el porcentaje se incrementa notablemente después de iniciar su vida sexual. El promedio de edad en el grupo de pacientes estudiado era de 24 años, que también es la media de la edad reproductiva. Se estima que aproximadamente el 10% de las mujeres adquieren una infección urinaria durante la gestación. En el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) se practica a todas las pacientes exámenes básicos iniciales, que se repiten en cada trimestre de la gestación. Este escrutinio ayuda a identificar en forma oportuna a las gestantes con procesos infecciosos de las vías urinarias y, además, ha permitido establecer que la incidencia de estos trastornos es del 7.3%.^{14,17,21}

Según la experiencia, en 2 a 10% de los embarazos se detecta bacteriuria asintomática y la tercera parte de estos casos evoluciona a pielonefritis, lo que se observa con mayor frecuencia durante el último trimestre. Esto resalta la importancia de identificar la entidad e iniciar un tratamiento adecuado.^{12,13,17}

Se encontró que el 70% de las pacientes con IVU estaban en el segundo trimestre del embarazo, etapa en la que hay mayor estasis de las vías urinarias, lo cual puede propiciar los procesos infecciosos.^{19,27}

Escherichia coli se mantiene como el agente causal más frecuente: fue aislada en 54 casos (90%), lo que coincide con los informes presentados en la literatura. En estudios recientes se demostró que los cocos Gram positivos (*estafilococos*) ocupan ahora el segundo lugar.^{16,18} Estos datos influyen de manera importante en la antibioticoterapia administrada y el éxito que tendrá en el combate de las entidades clínicas. Los resultados del presente estudio indican que los estafilococos ocuparon el segundo lugar en frecuencia (5%).

En los cultivos de control se observó que, mediante el tratamiento señalado, hubo erradicación microbiológica en 36 de las 38 pacientes con bacteriuria asintomática (94.6%), mientras que las 22 con diagnóstico de cistouretritis lograron cura clínica y bacteriológica del 100%, lo que arrojó un porcentaje del 96.6% de erradicación global.

La resistencia bacteriana, así como los efectos secundarios (en especial los gastrointestinales: náusea, vómito, diarrea, etc.) que generan los antibióticos de uso frecuente, justifican la realización de estudios con antibióticos que ofrecen seguridad y eficacia, como la fosfomicina trometamol, que tuvo una eficacia del 95% contra bacterias Gram negativas y cocos Gram positivos.²⁹

La fosfomicina trometamol puede ser una buena alternativa para las pacientes diabéticas que tienen complicaciones de IVU, pues en la experiencia del INPer a lo largo de 10 años se encontró que el agente causal del 25% de los casos es algún estafilococo.^{20,22} El porcentaje de curación del 96.6% coincidió con el de estudios realizados en España, Japón y Estados Unidos por Barnett y col, Clark y col, Holloway y col, Gómez Lus

y col, Damaso y col, y Gobernado y col, según se puede observar en el cuadro 4.^{23,24,25}

En dos casos se determinó falla terapéutica. El primero, según las definiciones, tuvo recurrencia porque continuó con el mismo microorganismo (*Escherichia coli*); sin embargo, clínicamente hubo remisión de los síntomas. En la segunda paciente hubo persistencia de la bacteriuria asintomática; llamó la atención el hecho de que persistieran los resultados positivos de los urocultivos en tres ocasiones más, a pesar de haber prescrito antibióticos distintos con base en pruebas de sensibilidad. Esto último obligó a descartar otro tipo de problemas como causas de la recurrencia de la IVU (malformaciones urogenitales, etc.), mismas que una vez resuelto el embarazo se investigarán.

Conclusiones

Se concluyó que la fosfomicina trometamol a dosis oral única de 3 g es eficaz, con una tasa de curación del 96.6%. Se observó que este medicamento ofrece una resolución clínica del 100% (22 de 22 casos de cistouretritis) y ocasiona erradicación microbiológica del 96%. Otra ventaja observada fue que al administrar este fármaco a una concentración de 3 g, en granulado de dosis oral única, no surgió el problema de falta de apego al tratamiento, lo que favorece la resolución del proceso infeccioso y, en consecuencia, un menor número de complicaciones para el embarazo.

En los estudios microbiológicos se observó la erradicación tanto de gérmenes Gram positivos como de Gram negativos,

lo que concuerda con lo informado en la literatura.

La tolerancia al fármaco fue muy buena, por lo que constituye una excelente alternativa para el tratamiento de infecciones de vías urinarias no complicadas durante el embarazo.

Bibliografía

- Engel JD, Shaeffer A. Urinary Tract Infections. *J Urol Clin North Am* 1998; 685-701.
- Sobel JD. Urinary infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3):531-549.
- Millar KL, Cox S. Urinary tract infectious complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(1):13-26.
- Ahearn DG, Grace DT, Jennings MJ. Effects of hydrogel/silver coating on in vitro adhesion to catheters of bacteria associated with urinary tract infections. *Curr Microbiol* 2000; 41(2):120-125.
- Villagrana-Zesati JR, Figueroa Damián R, Ortiz-Ibarra FJ, Arredondo-García JL. Etiología de las infecciones urinarias en pacientes gineco-obstétricas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 1995; 15:371.
- Figueroa DR, Segura E. La infección urinaria y su importancia en la mujer embarazada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 1994; 14(1):29-30.
- Patterson V, Andriole V. Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:3-11.
- Waren JW. Clinical Advances in Urinary Tract. *Curr Opin Infect Dis* 1995; 8:43-45.
- Villagrana-Zesati R, Castelazo-Morales E. Riñón y embarazo. Aspectos funcionales. *Perinatol* 1990; 5:16-20.
- Thayyil-Sudhan S, Gupta SD. Examination for urinary tract infections. *Arch Dis Child* 2000; 82(3):26-28.
- Harmanli OH, Cheng GY, Nyirjesy P, Chatwani A. Urinary tract infections in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2000; 95(5):710-712.
- Weir M, Brien J. Adolescent urinary tract infections. *Adol Med* 2000; 11(2):293-313.
- Delzell JE Jr, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Am Fam Physician* 2000; 61(3):713-721.
- Connolly A, Thorp JM Jr. Urinary tract infections in pregnancy. *Urol Clin North Am*. 1999; 26(4):779-787.
- Rotmensch S, Vishne TH, Celetano C, Dan M. Maternal Infectious morbidity following multiple courses of betamethasone. *J Infect* 1999; 39(1):49-54.
- Villagrana ZR, Figueroa DR, Ruiz CJ, Arredondo GJ. Etiología de las infecciones de vías urinarias durante el embarazo. *Ginecol Obstet Mex* 1992; 60(supl. 1):20.

CUADRO 4
Resumen de resultados de los estudios clínicos con fosfomicina en función del germen causal.

Germen	España		Japón		EUA		México		Totales		
	Núm. de casos	Curaciones (%)									
<i>Escherichia coli</i>	304	284	69	66	42	36	55	53	470	439	93.4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	133	127	30	29	21	17	4	4	188	177	94.1
Totales	437	411	99	95	63	53	59	57	658	616	93.6

17. Sobel JD. Pathogenesis of urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11(3):1-21.
18. Kunin CM. Urinary tract infections in females. *Clin Infect Dis* 1994; 18:1-12.
19. Schieve LA, Handler A, Hershov R. Urinary tract infection during pregnancy. His Association with maternal morbidity and perinatal outcome. 1998; 183-196.
20. Boques KA, Benedett TJ, Nitrofurantoin, induced pulmonary toxicity during pregnancy: A report of case and review of the literature. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 51(6):367-370.
21. Ovalle A, Levancini M. Urinary tract infections in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001;11(1):55-59.
22. Villagrana-Zesati JR, Sam-Soto S. Infección de vías urinarias en pacientes gineco-obstétricas. Etiología, frecuencia y complicaciones. Tesis de posgrado, INPer, UNAM 2002; 1-30.
23. Barnett JA, Sothorn PM, Luby JP, Sanford JP. Efficacy of Phosphomycin in treatment of urinary tract infections. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1969:359-351.
24. Kahan FM. El mecanismo de acción de la fosfomicina. Un nuevo antibiótico bactericida. Conferencia en la 70 Reunión de la A.S.M., 1970.
25. Kestel DG, Kirby WM. Clinical Pharmacology and in vitro activity of Phosphomycin. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1969:332-337.
26. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomicin trometamol versus 5-day cephalixin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. Publicación. 1994; 38(11):2612-2614.
27. Naber KG. Treatment option for acute uncomplicated cystitis in adults. *J Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 46(Suppl):23-27.
28. Hamilton-Miller JM. In vitro activity of fosfomicin against "problem" Gram-positive cocci. *Microbio* 1992; 71:95-103.
29. Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Fosfomicin trometamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from the North American medical centers by three methods. *J Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43:137-140.