

Análisis Epidemiológico de las infecciones urinarias y la exposición a Fosfomicina durante el embarazo en madres de niños con y sin defectos congénitos: Distribución por años y por comunidades autónomas

María Regla García-Benítez

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

María Montserrat Real

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

Paloma Fernández

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

Eva Bermejo-Sánchez

Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

María Luisa Martínez-Frías

ECEMC. Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Sección de Teratología Clínica y Servicios de Información sobre Teratógenos (SITE y SITTE). Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid.

Profa. Depto. de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

Corresponsal: m.garcia@isciii.es

Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI (n.º 1): 134-147 (2011)

Summary

Title: Epidemiological analysis of urinary tract infections and exposure to Fosfomicin during pregnancy in mothers of infants with and without congenital defects: Distribution by years and Autonomous Regions.

The objective of this study was to epidemiologically analyze urinary tract infections (UTI) suffered by pregnant women, and the prenatal exposure to Fosfomicin. To accomplish this objective, data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) were analyzed for the period 1978-2009. A total of 40,060 newborn infants with congenital defects, and a similar number of healthy controls were registered. The proportions of mothers of cases and controls who suffered UTI during the first trimester were 2.69% and 2.56%, respectively. These figures go up to 9.94% and 8.86% when considering UTI at any time during pregnancy. The proportions of mothers who were treated with fosfomicin during the first trimester of pregnancy were 0.67% and 0.69%, respectively for cases and controls, and those figures go up to 2.69% y 2.54% when considering exposures at any time during pregnancy. Use of fosfomicin at any time during pregnancy has progressively increased with time. When studying the geographical distribution of the frequency some differences regarding UTI and use of fosfomicin were detected. The increase in use of fosfomicin has caused a decrease of the use of other antibiotics, and these trends are also observed in several autonomous regions in Spain. The use of fosfomicin during pregnancy seems to be safe, and suffering

an UTI is quite common during pregnancy and somehow dangerous for the progress of gestation. It is important to underline that the percentage of mothers without treatment was between 20 and 35%. Therefore, it is advisable to treat UTI as soon as possible, in order to avoid complications both for the mother and fetus.

Palabras clave/Key words: Infección urinaria, fosfomicina, embarazo, epidemiología/Urinary tract infection, fosfomycin, pregnancy, epidemiology.

INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes hitos de la historia de la Medicina ha sido la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas, lo que en definitiva ha cambiado también la historia de la Humanidad. A ello contribuyeron esencialmente los trabajos de Pasteur (1822-1895), quien sentó las bases de la microbiología científica, y el posterior desarrollo del conocimiento sobre múltiples aspectos relativos al hecho infeccioso, como su epidemiología, etiopatogenia, transmisión, toxicidad, respuesta terapéutica, especificidades de algunos gérmenes y resistencias a los antibióticos, entre otras propiedades. Un desarrollo que ha permitido establecer diagnósticos certeros y precoces, así como la evaluación correcta de las respuestas a los tratamientos.

Entre los diferentes tipos de infecciones, las urinarias vienen siendo uno de los tipos más frecuentes de infecciones bacterianas, después de las respiratorias, y es claramente la patología más común del aparato urinario. No obstante, los datos no son generalizables a todas las poblaciones y lugares, ya que tanto los ambientes (rural, industrial, urbano...) como los estilos de vida, nivel socio-sanitario y cultural, influyen en las posibilidades de adquirir la infección y en el progreso de la misma¹.

Clásicamente las infecciones del tracto urinario (ITU) se han clasificado (**Cuadro 1**) dependiendo de si afectan a la parte proximal (ITU de vías altas) o a la distal (ITU de vías bajas). Aunque esta diferenciación por el lugar de origen de la infección continúa siendo válida y práctica, la caracterización actual como infección parenquimatosa o de vías, resulta más útil desde el punto de vista pronóstico y terapéutico. Así, en las ITU parenquimatosas el tratamiento acostumbra a ser más complicado y siempre más duradero; en cambio en las ITU de vías inferiores (fundamentalmente en la cistitis no complicada), el tracto urinario suele ser normal, no suele requerir instrumentación o, en todo caso, basta un simple sondaje vesical; además, la respuesta a un tratamiento breve suele ser excelente^{1,2}.

Una de las características de la ITU en general es, aparte de darse mucho más frecuentemente en la mujer (razón 10:1), su tendencia a la repetición. En cuanto a las recidivas, existen diferencias importantes entre los dos tipos de entidades nosológicas arriba definidas: A) En las infecciones parenquimatosas la recidiva es mayoritariamente por el mismo germen, porque el primer tratamiento no lo erradicó totalmente. B) En las infecciones de vías bajas la recaída suele ser por un germen distinto del primer brote, ya que el tratamiento generalmente es efectivo, por lo que suelen ser re-infecciones¹.

Cuadro 1. Clasificación y características de las ITU según el nivel de inicio de la afectación

1. Infección Urinaria de Vías Bajas
 - a) Bacteriuria asintomática
 - b) Cistitis no complicada
 - c) Cistitis recurrente:
 - Recidivas
 - Reinfecciones
 - Infección urinaria postcoital
2. Infección Urinaria de Vías Altas: Pielonefritis

La fosfomicina es un antibiótico de bajo peso molecular y amplio espectro, con efecto bactericida rápido, que tiene una buena actividad frente a *E. Coli*, cocos Gram positivos y Gram negativos (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, *P. aëroginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, *S. marcescens* y otros), y tiene una semivida de eliminación de 3 a 5 horas. Durante la gestación, se prescribe fundamentalmente como tratamiento de las cistitis y la bacteriuria asintomática, en dosis únicas, o pauta corta de uno a tres días, aunque en los casos de infecciones urinarias complicadas se utiliza por vía parenteral en dosis de 4-15 g/día. La administración simultánea con cimetidina

incrementa su absorción. Por el contrario, cuando se administra con otros fármacos como la metoclopramida, o con la ingestión de alimentos se reduce la absorción del antibiótico.

La fosfomicina pasa la barrera placentaria, siendo el nivel en líquido amniótico equivalente al existente en sangre materna². En estudios de experimentación animal, no ha mostrado efectos teratogénicos^{3,4}, si bien no se dispone de estudios epidemiológicos adecuados en el hombre (por lo que se encuentra dentro de la categoría B de la FDA)⁵. Sin embargo, hay trabajos publicados en los que se concluye que es una buena alternativa tanto en el tratamiento de la ITU como en el de la bacteriuria asintomática en la mujer embarazada^{6,7}.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se ha realizado sobre los datos de las madres de los niños recién nacidos con defectos congénitos (casos), y las de los controles (recién nacidos sin defectos congénitos) del ECEMC, correspondientes al periodo 1978-2009. Durante este tiempo se han controlado 2.674.111 niños recién nacidos vivos, entre los que se identificaron un total de 40.060 niños con defectos congénitos de cualquier tipo (mayores, menores, graves o leves), lo que representa una frecuencia global de 15 casos por cada 1.000 nacimientos (intervalo de confianza al 95%: 14,79-15,17). Asimismo, se registraron un total de 38.453 niños sin defectos congénitos, seleccionados como controles, siguiendo la definición operacional de control en el registro del ECEMC. La información sobre la utilización de medicamentos durante el embarazo se obtiene en el ECEMC mediante una entrevista a la madre utilizando un cuestionario estructurado, que incluye una pregunta abierta sobre qué medicamentos ha tomado durante la gestación, más doce preguntas cerradas referentes al consumo de los siguientes grupos terapéuticos: antibióticos, antieméticos, hormonas sexuales, tranquilizantes, anticonvulsivantes, analgésicos, antidiabéticos, hipotensores, antigripales, vitaminas, minerales y/o hierro, y pomadas). Para cada fármaco se recoge el nombre de la especialidad farmacéutica, el momento del embarazo en el que ocurrió la exposición, si el tratamiento fue prescrito por un facultativo o si se usó como automedicación, la dosis diaria, así como la dosis total recibida. Cada medicamento es incluido en la base de datos mediante su código nacional y su código de la Clasificación Anatómica de Medicamentos (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y sus actualizaciones periódicas).

Los análisis se han realizado utilizando las siguientes técnicas estadísticas: para el estudio del consumo durante la gestación a lo largo del tiempo (distribución anual) hemos utilizado la prueba de tendencia lineal (ji-cuadrado con un grado de libertad) para medir gradientes de incremento o descenso en el consumo, y para estudiar la distribución geográfica del consumo se ha empleado la prueba de homogeneidad (ji-cuadrado con K-1 grados de libertad, donde K es el número de comunidades autónomas estudiadas) para medir diferencias de consumo entre comunidades autónomas. Para analizar la proporción de madres que siguieron tratamiento con fosfomicina, en cada comunidad autónoma, se calcularon los valores del intervalo de confianza para dicha proporción. Aunque se han considerado estadísticamente significativos los valores de las pruebas que implican un valor de $p < 0,05$, dado el número de análisis realizados, para la obtención de las conclusiones se evaluaron los resultados de un modo más restrictivo.

RESULTADOS

En la **Tabla 1** se muestra la proporción de madres de casos y controles que tuvieron ITU durante el primer trimestre de gestación (2,99% y 2,56%, respectivamente) y en cualquier momento del embarazo (9,94% y 8,86%, respectivamente). También se incluye el número y porcentaje de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con fosfomicina durante el primer trimestre (0,67% y 0,69%, respectivamente) y las que lo

utilizaron en cualquier momento del embarazo (2,69% y 2,54%). Las infecciones urinarias son sólo ligeramente más frecuentes en las madres de los casos que en las de los controles, pero como las muestras son muy grandes se observa que esas pequeñas diferencias son estadísticamente muy significativas. Por el contrario, no se observan diferencias en la proporción de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con este fármaco.

Tabla 1. Proporción de madres con infección urinaria y con tratamiento con Fosfomicina

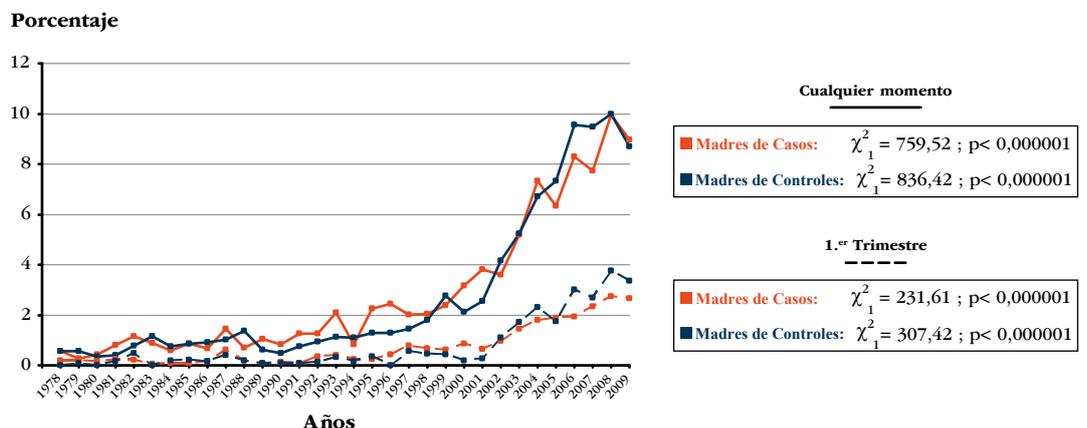
MADRES DE CASOS O CONTROLES	Infección Urinaria			Tratamiento con Fosfomicina		
	Total	Sí	%	Total	Sí	%
En 1 ^{er} trimestre						
CASOS	38.744	1.157	2,99	38.307	258	0,67
CONTROLES	37.589	962	2,56	37.311	258	0,69
$\chi^2 =$		12,89			0,09	
P=		0,0003			NS	
En cualquier momento						
CASOS	38.872	3.862	9,94	37.916	1.019	2,69
CONTROLES	37.693	3.340	8,86	36.985	940	2,54
$\chi^2 =$		25,91			1,57	
P=		0,00000004			NS	

NS: No significativo

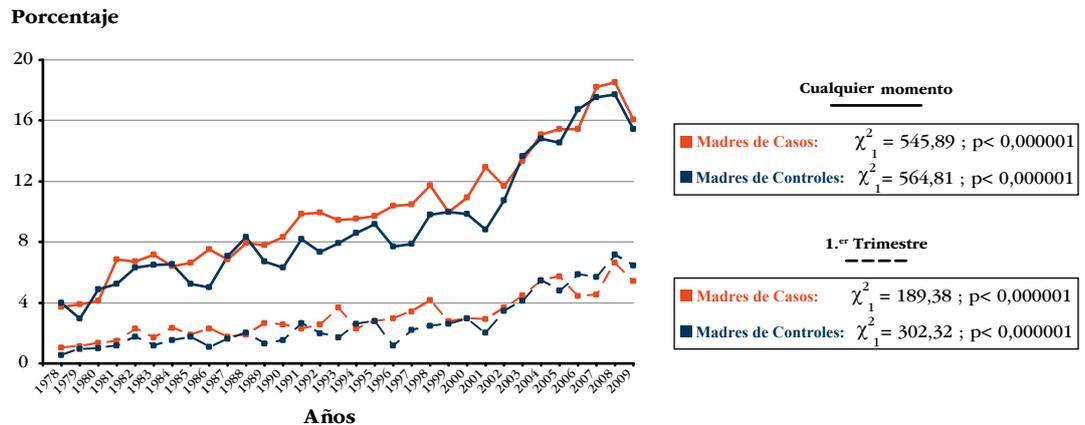
1. Resultados del análisis temporal

En la *Gráfica 1*, se muestra la distribución temporal del porcentaje de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con fosfomicina durante el primer trimestre o en cualquier momento del embarazo. Es apreciable el incremento secular de la utilización de este fármaco durante la gestación pero, aunque dicho incremento se hace muy notable fundamentalmente a partir del año 1999, quintuplicándose en solo 10 años, es mucho menos ostensible el aumento de la utilización durante el primer trimestre del embarazo, ya que en los últimos años es utilizado por alrededor del 2-3% de las madres, ascendiendo hasta el 8-9% el número de madres que lo utilizaron en cualquier momento del embarazo. La *Gráfica 2*, tiene la misma estructura pero corresponde a las madres que tuvieron ITU. Por último, en la *Gráfica 3*, se muestra la distribución anual del porcentaje de madres de controles con ITU en cualquier momento del embarazo, separando las que tuvieron tratamiento con fosfomicina y las que no siguieron ese tratamiento (distinguiendo a su vez las que fueron tratadas con otro antibiótico y las que no siguieron tratamiento alguno). Cuando se realiza la misma distribución para el primer trimestre, la gráfica (no mostrada) es idéntica, aunque con mayores oscilaciones en los primeros años en los grupos que siguieron el tratamiento.

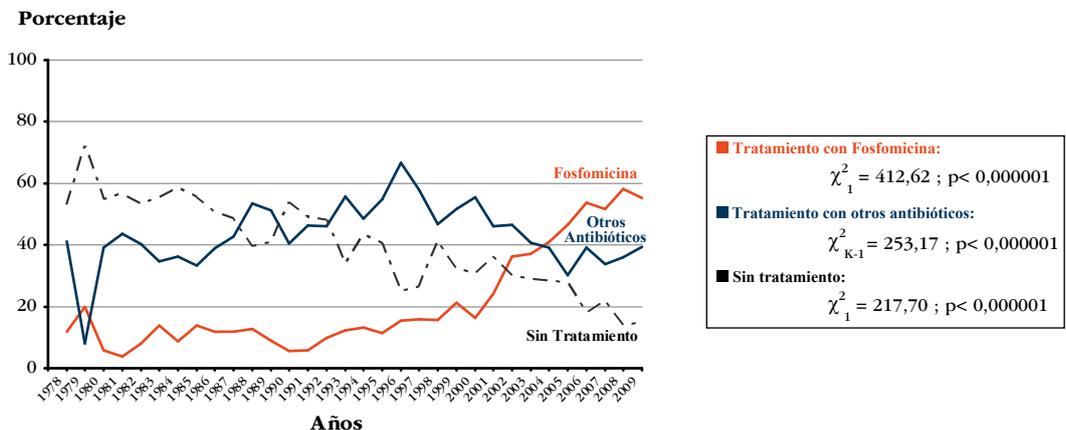
Gráfica 1. Distribución anual del porcentaje de madres de casos y controles con ITU que siguieron tratamiento con Fosfomicina durante el primer trimestre del embarazo y en cualquier momento del mismo



Gráfica 2. Distribución anual del porcentaje de madres de casos y controles que tuvieron infección urinaria durante el primer trimestre del embarazo y en cualquier momento del mismo



Gráfica 3. Distribución anual del porcentaje de madres de controles que tuvieron infección urinaria en cualquier momento del embarazo en relación al tratamiento y tipo del mismo



2. Resultados del análisis por comunidades autónomas

En la [Tabla 2](#) se presentan los datos para el cálculo de la frecuencia del tratamiento con fosfomicina en cualquier momento del embarazo, en las muestras de madres de casos y controles de las diferentes comunidades autónomas. En la [Gráfica 4](#), se representa el porcentaje, y sus límites de confianza, de madres de casos y controles que tuvieron tratamiento con fosfomicina en cualquier momento del embarazo (corresponde a los datos de la [Tabla 2](#), parte A) en cada comunidad autónoma. Es claro que existen diferencias significativas entre varias comunidades en cuanto al tratamiento con fosfomicina durante el embarazo. Entre ellas se pueden destacar las comunidades de Canarias, Cataluña, Galicia y País Vasco, que muestran la menor frecuencia de uso que, además es significativamente menor que la media global, tanto en las madres de casos como en las de controles. Por otro lado, Andalucía, Islas Baleares, Comunidad Valenciana y, prácticamente en el límite de significación, Castilla y León, y Navarra, tienen una media que es superior a la global en las madres de casos, mientras que entre los controles no se alcanza nivel de significación en Baleares, Castilla y León, y la Comunidad Foral de Navarra. En la [Gráfica 5](#), que tiene la misma estructura que la 4, se muestra el porcentaje de madres de casos y controles con ITU en cualquier momento del embarazo, en cada comunidad (corresponde a los datos de la parte B de la [Tabla 2](#)). En ella se aprecia que las comunidades autónomas que muestran un porcentaje significativamente inferior son: Castilla y León, Cataluña y País Vasco. Por otra parte, las comunidades en las que los porcentajes de madres con ITU en ambos grupos de niños son significativamente mayores

que los globales son: Andalucía, Comunidad Valenciana, Extremadura y la Región de Murcia, mientras que el resto muestran variaciones diferentes entre las madres de casos y las de controles. Sin embargo, si comparamos las proporciones medias de las Gráficas 4 y 5, se observa que el tratamiento con fosfomicina es seguido por un porcentaje de madres menor que las que tienen ITU, lo cual es lógico, porque para el tratamiento de las ITU se utilizan otros tipos de antibióticos además de la fosfomicina.

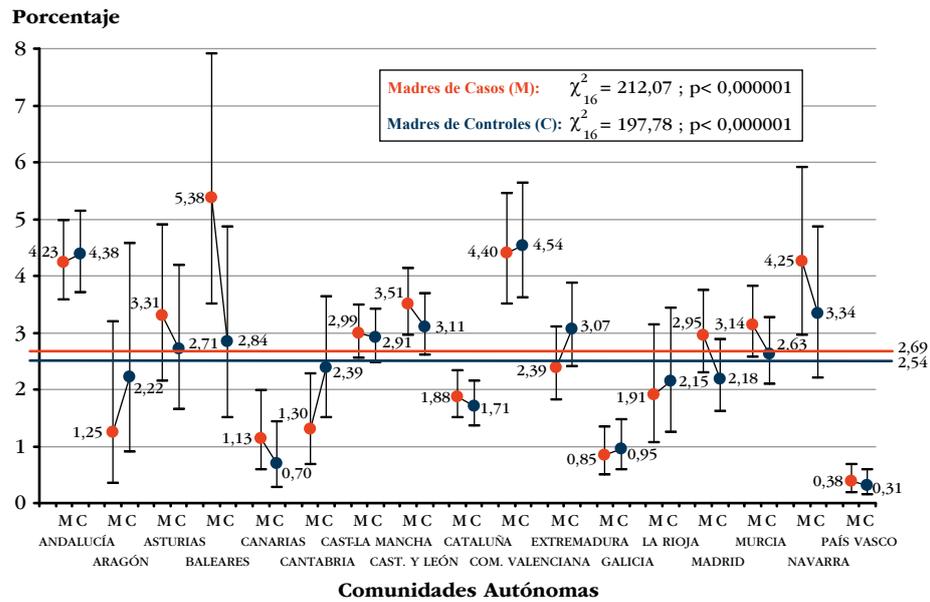
Tabla 2. Madres de casos y controles que siguieron tratamiento con Fosfomicina (parte A), y las que tuvieron infección urinaria (parte B) en cualquier momento del embarazo, y por Comunidades Autónomas

A) MADRES QUE SIGUIERON TRATAMIENTO CON FOSFOMICINA								
Comunidades	DE CASOS				DE CONTROLES			
	Total	SI	%	95%LCI-LCS	Total	SI	%	95%LCI-LCS
Andalucía	3.542	150	4,23	3,58-4,97	3.470	152	4,38	3,71-5,14
Aragón	321	4	1,25	0,34-3,19	316	7	2,22	0,89-4,56
Principado de Asturias	755	25	3,31	2,14-4,89	737	20	2,71	1,66-4,19
Islas Baleares	483	26	5,38	3,51-7,90	457	13	2,84	1,51-4,86
Canarias	1.061	12	1,13	0,58-1,98	1.007	7	0,70	0,28-1,43
Cantabria	920	12	1,30	0,67-2,28	920	22	2,39	1,50-3,63
Castilla-La Mancha	5.552	166	2,99	2,55-3,48	5.290	154	2,91	2,47-3,41
Castilla y León	4.220	148	3,51	2,96-4,12	4.182	130	3,11	2,60-3,69
Cataluña	4.563	86	1,88	1,51-2,33	4.447	76	1,71	1,35-2,14
Comunidad Valenciana	1.908	84	4,40	3,51-5,45	1.807	82	4,54	3,61-5,63
Extremadura	2.383	57	2,39	1,81-3,10	2.309	71	3,07	2,40-3,88
Galicia	2.119	18	0,85	0,50-1,34	2.096	20	0,95	0,58-1,47
La Rioja	787	15	1,91	1,07-3,14	792	17	2,15	1,25-3,44
Comunidad de Madrid	2.304	68	2,95	2,29-3,74	2.290	50	2,18	1,62-2,88
Región de Murcia	3.251	102	3,14	2,56-3,81	3.154	83	2,63	2,10-3,26
Com. Foral de Navarra	824	35	4,25	2,96-5,91	808	27	3,34	2,20-4,87
País Vasco	2.923	11	0,38	0,19-0,67	2.903	9	0,31	0,14-0,59
TOTAL	37.916	1.019	2,69	2,53-2,86	36.985	940	2,54	2,38-2,71
				$\chi^2_{16}=212,07;p<0,000001$				$\chi^2_{16}=197,78;p<0,000001$

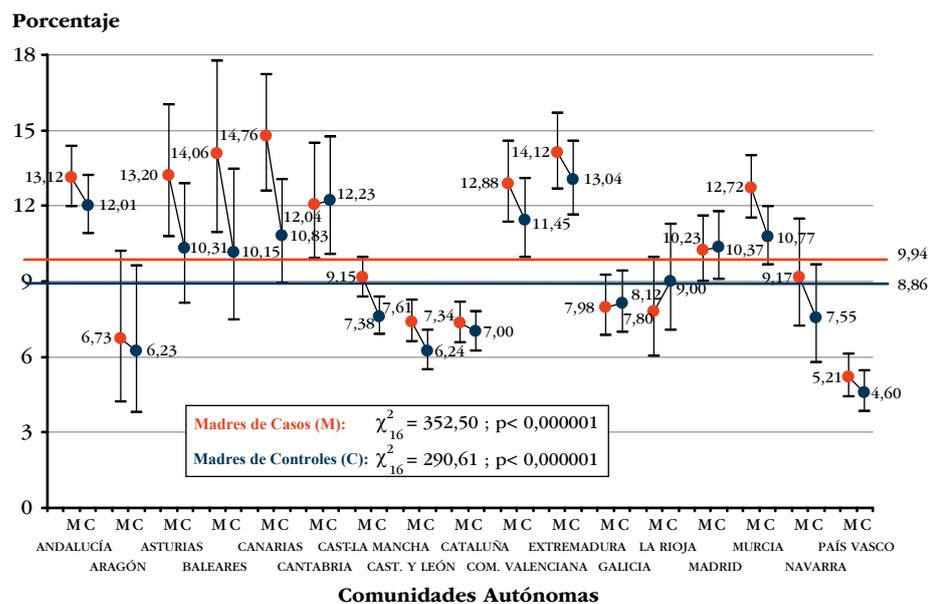
B) MADRES QUE TUVIERON INFECCIÓN URINARIA								
Comunidades	DE CASOS				DE CONTROLES			
	Total	SI	%	95%LCI-LCS	Total	SI	%	95%LCI-LCS
Andalucía	3.651	479	13,12	11,97-14,35	3.571	429	12,01	10,90-13,21
Aragón	327	22	6,73	4,21-10,20	321	20	6,23	3,81-9,62
Principado de Asturias	737	102	13,20	10,76-16,02	747	77	10,31	8,13-12,89
Islas Baleares	498	70	14,06	10,96-17,77	473	48	10,15	7,48-13,46
Canarias	1.111	164	14,76	12,59-17,20	1.025	111	10,83	8,91-13,04
Cantabria	922	111	1,04	9,90-14,50	916	112	12,23	10,07-14,72
Castilla-La Mancha	5.713	523	9,15	8,39-9,97	5.414	412	7,61	6,89-8,38
Castilla y León	4.279	316	7,38	6,59-8,25	4.199	262	6,24	5,51-7,04
Cataluña	4.658	342	7,34	6,58-8,16	4.512	316	7,00	6,25-7,82
Comunidad Valenciana	1.957	252	12,88	11,34-14,57	1.852	212	11,45	9,96-13,10
Extremadura	2.479	350	14,12	12,68-15,68	2.378	310	13,04	11,63-14,57
Galicia	2.219	177	7,98	6,84-9,24	2.179	177	8,12	6,97-9,41
La Rioja	833	65	7,80	6,02-9,95	833	75	9,00	7,08-11,29
Comunidad de Madrid	2.345	240	10,23	8,98-11,62	2.304	239	10,37	9,10-11,78
Región de Murcia	3.270	416	12,72	11,53-14,01	3.156	340	10,77	9,66-11,98
Com. Foral de Navarra	840	77	9,17	7,23-11,46	834	63	7,55	5,80-9,67
País Vasco	2.997	156	5,21	4,42-6,09	2.979	137	4,60	3,86-5,44
TOTAL	38.872	3.862	9,94	9,62-10,25	37.693	3.340	8,86	8,38-9,17
				$\chi^2_{16}=352,50;p<0,000001$				$\chi^2_{16}=290,61;p<0,000001$

Por último, se ha analizado, en cada comunidad autónoma, la evolución temporal, en tres periodos de tiempo, de los tipos de tratamientos utilizados para las ITU, de un modo similar a como se analizó, año a año, en la **Gráfica 3**, con objeto de estudiar cómo han sido las tendencias temporales en cada área geográfica. Los resultados (**Gráfica 6**), en general, muestran que prácticamente en todas las comunidades se observa lo mismo que en el análisis general (**Gráfica 3**), con un incremento del uso de fosfomicina, y disminución de los otros tratamientos, aunque aún no han sido superados con claridad por la fosfomicina en las comunidades de: Aragón, Islas Baleares, Islas Canarias, Cantabria, Cataluña, Galicia, y País Vasco. Por otra parte, en 12 comunidades, la proporción de mujeres sin tratamiento se sitúa entre el 20 y más del 35%.

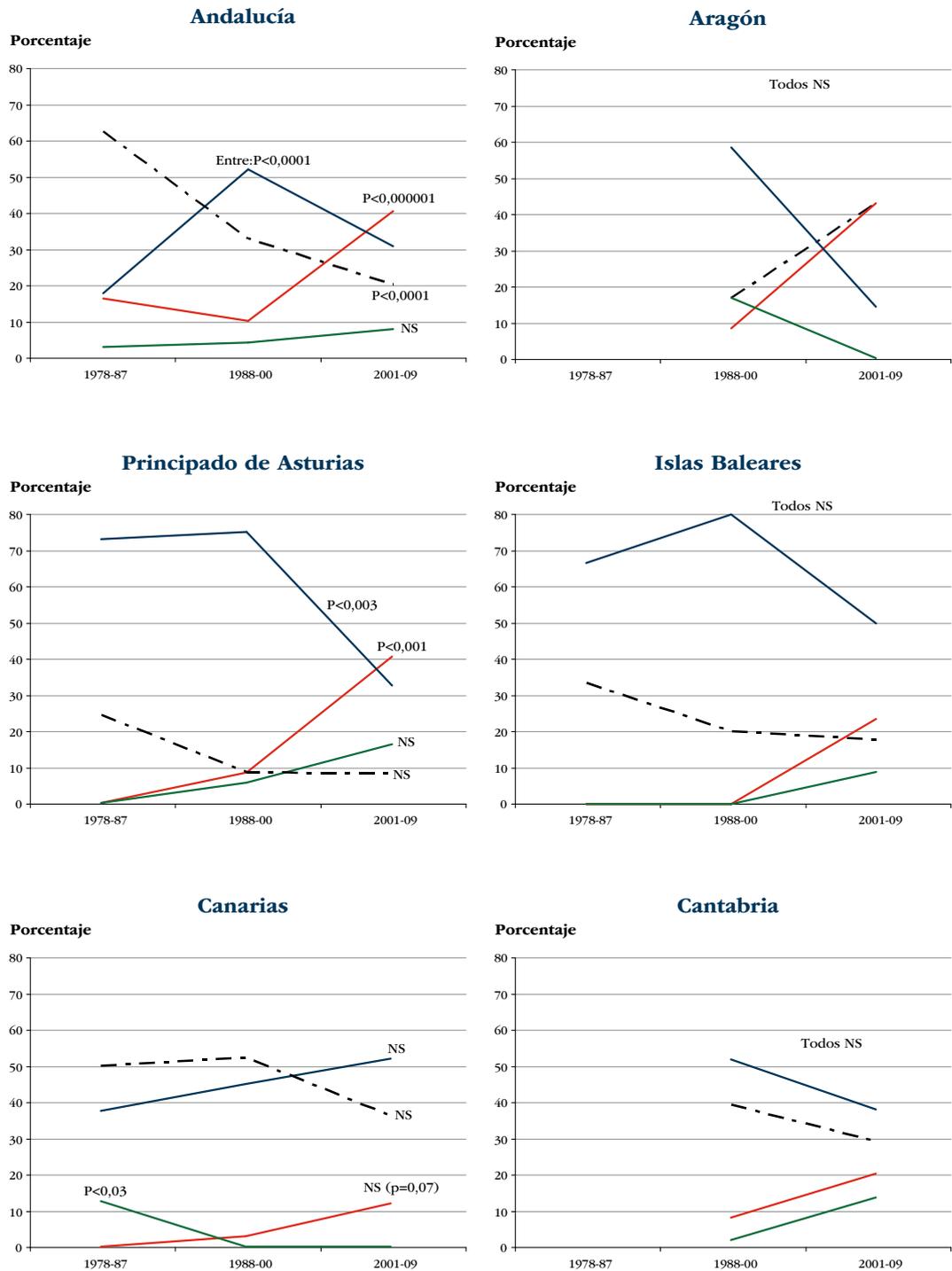
Gráfica 4. Distribución por Comunidades Autónomas del porcentaje de madres de casos y controles que siguieron tratamiento con Fosfomicina, en cualquier momento del embarazo



Gráfica 5. Distribución por Comunidades Autónomas del porcentaje de madres de casos y controles que tuvieron infección urinaria, en cualquier momento del embarazo



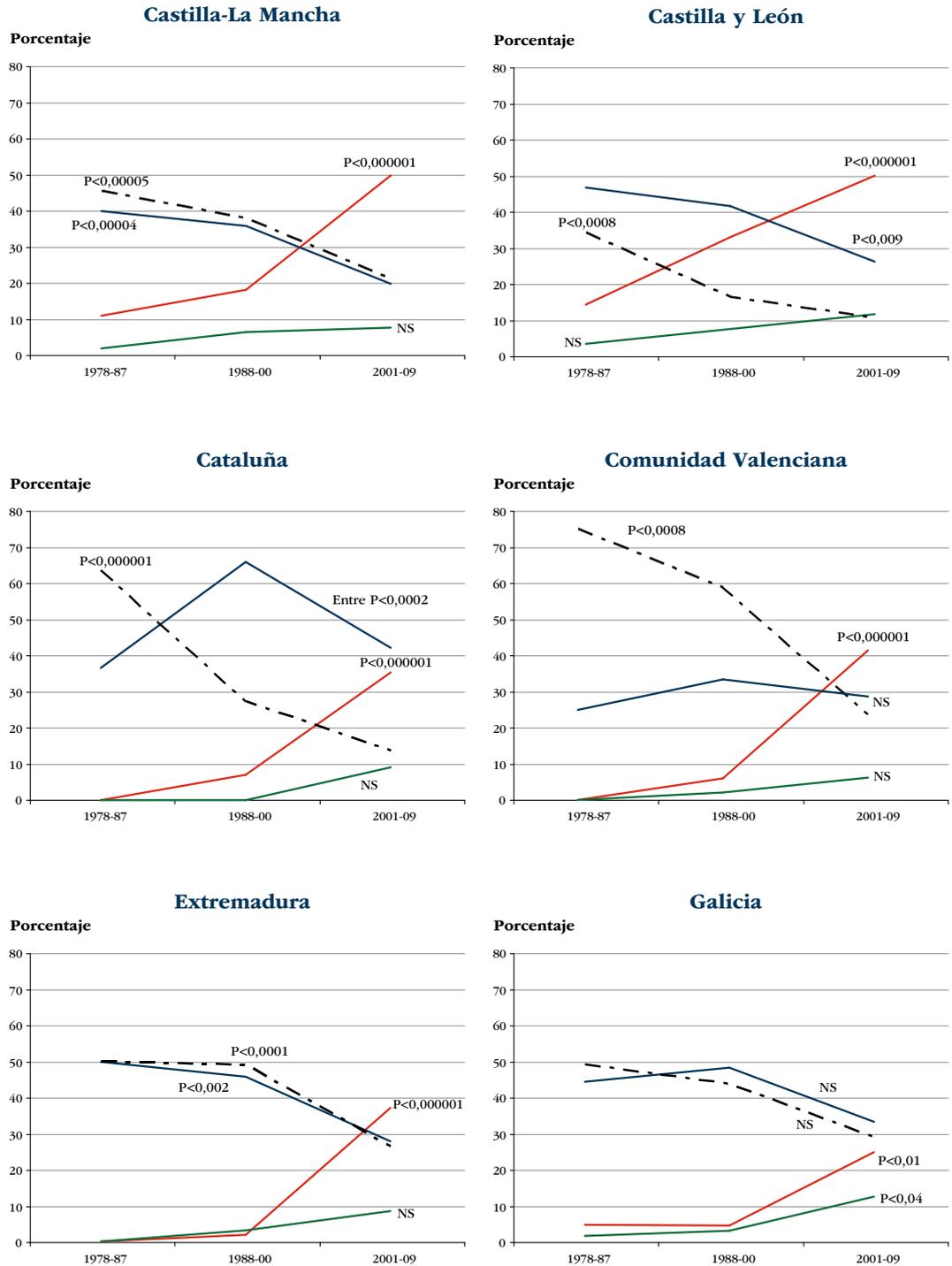
Gráfica 6. Distribución por Comunidades y períodos de tiempo: Porcentaje de madres de controles con infección urinaria en cualquier momento del embarazo y tipo de tratamiento que siguieron



Datos del TOTAL:
 ■ Tratamiento con Fosfomicina: $\chi^2_1 = 284,58$; $p < 0,000001$
 ■ Tratamiento con otros antibióticos: $\chi^2_1 = 31,43$; $p < 0,000001$
 ■ Sin tratamiento: $\chi^2_1 = 141,11$; $p < 0,000001$

NS= Estadísticamente no significativo: $p > 0,05$
 — Tratamiento con Fosfomicina y otros antibióticos

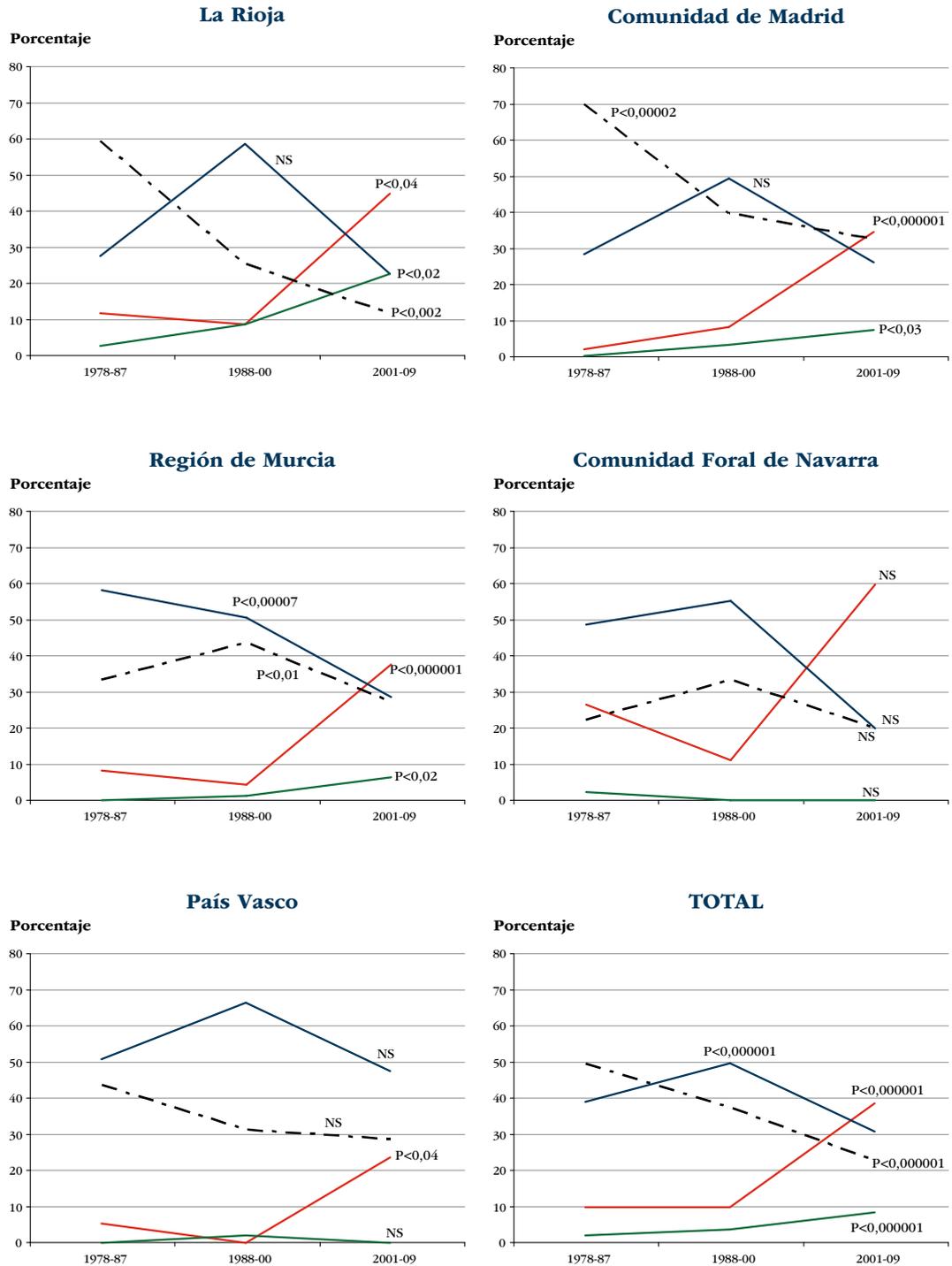
Gráfica 6 (cont.). Distribución por Comunidades y períodos de tiempo: Porcentaje de madres de controles con infección urinaria en cualquier momento del embarazo y tipo de tratamiento que siguieron



Datos del TOTAL:
 ■ Tratamiento con Fosfomicina: $\chi^2_1 = 284,58$; p < 0,000001
 ■ Tratamiento con otros antibióticos: $\chi^2_1 = 31,43$; p < 0,000001
 ■ Sin tratamiento: $\chi^2_1 = 141,11$; p < 0,000001

NS= Estadísticamente no significativo: p>0,05
 —Tratamiento con Fosfomicina y otros antibióticos

Gráfica 6 (cont.). Distribución por Comunidades y períodos de tiempo: Porcentaje de madres de controles con infección urinaria en cualquier momento del embarazo y tipo de tratamiento que siguieron



Datos del TOTAL:

- Tratamiento con Fosfomicina: $\chi^2_1 = 284,58$; $p < 0,000001$
- Tratamiento con otros antibióticos: $\chi^2_1 = 31,43$; $p < 0,000001$
- Sin tratamiento: $\chi^2_1 = 141,11$; $p < 0,000001$

NS= Estadísticamente no significativo: $p > 0,05$
 — Tratamiento con Fosfomicina y otros antibióticos

DISCUSIÓN

Las infecciones de la vía urinaria son un problema relativamente frecuente durante el embarazo^{6,9}, ya que, junto con la cistitis, afectan al 4-9% de los embarazos⁷ y conllevan un riesgo elevado de sufrir pielonefritis^{6,9}. El riesgo de adquirirlas aumenta a lo largo de la gestación con un pico máximo entre las semanas 22-24, posiblemente porque alrededor del 90% de las mujeres gestantes desarrollan dilatación ureteral (hidronefrosis del embarazo)^{10,11}, y el incremento fisiológico del volumen plasmático disminuye la concentración urinaria facilitando el crecimiento bacteriano en la orina. Además, hay que considerar que entre el 2 y el 7% de las embarazadas desarrollan bacteriuria asintomática⁶⁻¹⁴, que 1/3 de las pacientes en las que no se instaura un tratamiento desarrollan cistitis, y entre el 30-50% pielonefritis¹², lo que aumenta el riesgo de complicaciones maternas y obstétricas (hipertensión, preeclampsia, anemia, corio-amnionitis), y fetales⁶⁻²⁶. Entre éstas se pueden destacar: aumento del riesgo de partos prematuros, recién nacidos de bajo peso, así como retraso del crecimiento intrauterino⁶⁻²⁵. Por tanto, es importante detectar lo antes posible la ITU (tanto si tiene mayor o menor sintomatología, como si es asintomática) porque es un sistema fácil para prevenir la aparición de una enfermedad renal crónica y la insuficiencia renal, aunque estas complicaciones no sean muy frecuentes.

Como la detección de la bacteriuria (sintomática y asintomática) durante el embarazo, seguida de la terapia antimicrobiana adecuada al patógeno, previene la mayoría de esas complicaciones graves⁵⁻²⁶, se considera que el coste de su control sistemático en toda mujer embarazada es altamente efectivo. Por todo esto, el *American College of Obstetrics and Gynecology*, la «Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología» y la «Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica» recomiendan el cribado mediante urocultivo en la primera visita al obstetra^{6,9,14,17}. Esta conducta ha demostrado ser coste-efectiva, al disminuir significativamente la incidencia anual de pielonefritis.

En cuanto al tratamiento de la ITU durante el embarazo, debe hacerse eligiendo, de entre los antibióticos más adecuados al patógeno que cause la infección en cada caso, el que sea más seguro tanto para la madre como para el feto. En este sentido, la fosfomicina por vía oral es uno de los tratamientos de elección durante el embarazo, fundamentalmente para tratar las cistitis y las bacteriurias asintomáticas de la gestación^{2,7,15,19}. La pauta de dosis única o la pauta corta de 3 g/día entre uno a tres días, elimina la bacteriuria en el 76,6% y el 99% de las ocasiones^{2,6,15,19,24}, respectivamente, resultados que son mejores a los obtenidos con otros tratamientos como: ácido pipemídico, aminoglucósidos, cotrimoxazol, trimetoprim, amoxicilina, nitrofurantoína o norfloxacin^{6,15,23,24,26}. Una vez que se termina el tratamiento, se debe realizar un urocultivo de control para confirmar la erradicación, y se recomienda el cribado de la bacteriuria a lo largo del resto de la gestación⁶. Si el cuadro clínico fuera de pielonefritis y requiere ingreso para la administración de tratamiento parenteral (hidratación y antibioterapia), se deben controlar las contracciones uterinas mediante un estudio por tocografía.

Un hallazgo a destacar del análisis de los datos del ECEMC es que se ha producido un incremento a lo largo del tiempo tanto en la frecuencia de ITU durante el embarazo, como en el tratamiento con fosfomicina. Unos datos que interpretamos como debidos, fundamentalmente, a un mejor control de la gestación, que posibilita la detección de bacteriurias asintomáticas. Sin embargo, también se observan diferencias entre las distintas comunidades autónomas, algunas de las cuales presentan proporciones de madres con ITU significativamente menores que otras, lo que podría indicar una detección menor de estas infecciones durante el embarazo, sobre todo las asintomáticas.

Uno de los hallazgos importantes de este estudio es que no se observan diferencias significativas entre la proporción de madres de casos y de controles que utilizaron fosfomicina (Tabla 1), lo que supone un primer indicio sobre la ausencia de efectos adversos de ese fármaco sobre el embrión y feto. Sin embargo, también en la Tabla 1 se observa que la ITU es significativamente más frecuente en las madres de los niños con defectos congénitos que en las de los controles, lo que documenta lo observado por otros

autores^{9,15,16,20,23-26} sobre los efectos adversos que pueden tener estas infecciones sobre el desarrollo embrio-fetal.

En conclusión, consideramos importante insistir en la necesidad de que se siga la recomendación establecida por diferentes sociedades profesionales, y realizar un cribado de ITU en la primera visita al obstetra^{6,9,15} (mediante urocultivo), de modo que sean tratadas todas las mujeres con ITU, tanto sintomáticas como asintomáticas. Además, se debe mantener un control a lo largo del embarazo en aquellas mujeres que requirieron tratamiento, para detectar si se produce de nuevo la ITU.

Por último, los resultados observados por comunidades autónomas, deberían ser considerados por los responsables sanitarios de las diferentes comunidades para propiciar firmemente que se sigan las recomendaciones antes comentadas. Porque esto supone una buena práctica de salud, pero también, y con muy poca inversión, la prevención de problemas maternos graves y de efectos dañinos sobre el embrión y feto, porque esto supone una acción que no sólo es costo-efectiva desde el punto de vista sanitario, sino que aumenta la calidad de vida de las madres y sus futuros hijos.

REFERENCIAS

1. Gelabert MA. Infección urinaria y gestación: Definiciones e importancia del problema; 1:1-11. Acceso: http://www.zambon.es/servicios/infeccion-urinaria/pdfs/INFECCION_URINARIA.pdf
2. Gobernado M. Revisión Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap.* 2003;16:15-40.
3. Koeda T, Moriguchi M, Hata T. Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rats. III. Peri- and post-natal examination. *Jpn J Antibiot.* 1980;33:733-737.
4. Koeda T, Moriguchi M. Effect of fosfomycin-calcium on reproductive performance of rat and rabbit: teratogenicity test. *Jpn J Antibiot.* 1979;32:546-554.
5. Abad Gimeno FJ, Pons Cabrera J, Micó Mérida M, Casterá Melchor DE, Bellés Medall MD, Sánchez Pedroche A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. Acceso: http://www.bago.com/bolivia/html/doc_pdf/med_embarazo.pdf
6. Herráiz MA, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:40-46.
7. Michova M, Ivanov S, Batashki I. Application of Monural to treat pregnant women with asymptomatic bacteriuria and acute cystitis. *Akush Ginekol (Sofia).* 2009;48 Suppl 1:31-37.
8. Macejko AM, Schaeffer AJ. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:35-42.
9. Delzell JR, Lefevre ML. Urinary tract infections during pregnancy. *Amer Fam Physician.* 2000;61:713-721.
10. Navalón Verdejo P, Sánchez Ballester F, Pallas Costa Y, Cánovas Ivorra JA, Ordoño Domínguez F, Juan Escudero J, De la Torre Abril L, Ramos de Campos M. Symptomatic hydronephrosis during pregnancy. *Arch Esp Urol.* 2005;58:977-982.
11. Pais VM, Payton AL, LaGrange CA. Urolithiasis in pregnancy. *Urol Clin North Am.* 2007;34:43-52.
12. Levy Hara G, Lopardo G. Consenso Argentino intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario - Parte II. *Rev Pan Infect.* 2007;9:50-54
13. Turpin C, Minkah B, Danso K, Frimpong E. Asymptomatic bacteriuria in pregnant women. *Ghana Med J.* 2007;41:26-29.
14. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Infección urinaria y embarazo. 2005; 29(2):33-39. Acceso: http://www.msps.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol29_2InfecUrinariaEmbarazo.pdf
15. Bayrak O, Cimentepe E, Integöl I, Atmaca AF, Duvan CI, Koç A, Turhan NO. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? *Int Urogynecol.* 2007;18:525-529.
16. Morgan-Ortiz F, Cinco-Sánchez A, Douriet-Marín FA, Báez-Barranza J, Muñoz-Acosta J, Osuna-Ramírez I. Sociodemographic and obstetric factors associated with preterm birth. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78:103-109.
17. Pak-Leung H, King-Sun Y, Kin-Hung C, Janice YCL, Tak-Lun Q, Kwok-Yung Y. Antimicrobial resistance among uropathogens that cause acute uncomplicated cystitis in women in Hong Kong: a prospective multicenter study in 2006 to 2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010;66:87-93.

18. Faneite P, Gómez R, Guninad M, y cols. Amenaza de parto prematuro e infección urinaria. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2006;66:1-5.
19. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;17:279-282.
20. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010;22:95-99.
21. Guinto VT, De Guía B, Festin MR, Dosswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;8:CD007855.
22. Larry C. Gilstrap, Susan M Ramin. Urinary Tract Infections During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28:581-591.
23. Schito GC. Why fosfomicin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Intl J Antimicrob Agents.* 2003;22:79-83.
24. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:462-466.
25. Cires Pujol M, Freijoso Santiesteban E, Vergara Fabián E, Machado O, Alfonso I, Salas Obregón L, Borrero Guillot A, Hernández Silverio DR, Reyes L, Sansó F y Breto García A. Guía para la práctica clínica en infecciones del tracto urinario. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2002;18:155-160.
26. Prakash V, Lewis Li JS, Herrera ML, Wickes BL, Jorgensen JH. Oral and Parenteral Therapeutic Options for Outpatient Urinary Infections Caused by Enterobacteriaceae Producing CTX-M Extended-Spectrum β -Lactamases. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1278-1280.