

¿Es eficaz y segura la fosfomicina como profilaxis de la infección de las vías urinarias en el paciente trasplantado renal reciente?

Rosado-Canto R, Parra-Avila I, Tejeda-Maldonado J, Kauffman-Ortega C, Rodriguez-Covarrubias FT, Trujeque-Matos M, et al. Perioperative fosfomycin disodium prophylaxis against urinary tract infection in renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1996-2003.

Análisis crítico: Miguel Ángel Pérez Valdivia, Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo, Marta Suñer Poblet

Unidad de Gestión Clínica Uro-Nefrológica. Servicio de Nefrología. Unidad de Trasplante. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2021;13(1):66-70

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo controlado con placebo, de distribución aleatoria, doble ciego y unicéntrico. Tiempo de seguimiento de 14 meses.

■ Asignación

- Los participantes fueron distribuidos al azar para recibir fosfomicina o placebo como profilaxis para las infecciones urinarias tras la manipulación urológica durante los primeros meses tras el trasplante renal. Un grupo externo de colaboradores supervisó la aleatorización, que se realizó mediante un *software online* que asignaba a cada participante a uno de los brazos en proporción 1:1, en grupos de 4 estratificados por género. La farmacia hospitalaria mantuvo el enmascaramiento mediante el empleo de bolsas de suero salino al 0,9% (100 ml), etiquetadas con el número asignado a cada participante. No había diferencias objetivas en el aspecto de los preparados finales en ambos brazos, pese a que en el grupo de tratamiento se diluían 4 g de fosfomicina disódica.

■ Enmascaramiento

- El ensayo se realizó con enmascaramiento triple pese a que en el artículo se describe como doble ciego, ya que en la redacción de este describen que tanto pacientes como médicos y analistas estadísticos no saben a qué grupo de tratamiento se había asignado a los participantes.

■ Ámbito

- Centro hospitalario de tercer nivel en Ciudad de México.

■ Pacientes

- Se incluyó a todos los receptores de trasplantes renales de donante vivo y cadáver, mayores de 18 años, reali-

zados entre septiembre de 2016 y noviembre de 2017. El criterio de exclusión fue alergia conocida a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) o fosfomicina. Una vez iniciado el estudio, se excluyó a aquellos pacientes que mantuvieron el catéter urinario (sonda vesical) o el catéter doble J más de 15 o 30 días, respectivamente, tras el trasplante.

■ Intervención

Se reclutó a 82 pacientes, que se aleatorizaron en 2 grupos de tratamiento: fosfomicina (FOS) (n = 41) o placebo (n = 41). Tras la aleatorización se excluyó a 5 pacientes por mantenimiento prolongado de sonda vesical o catéter doble J. Por tanto, para el análisis por protocolo (PP), se evaluó a 40 individuos en el grupo de fosfomicina y a 37 individuos en el grupo de placebo.

Todos los pacientes incluidos y aleatorizados inicialmente se evaluaron mediante un análisis por intención de tratar (ITT) y solo los individuos que se adherieron estricta y completamente a la intervención se analizaron PP.

■ Variables de resultado

Variable principal

Número de episodios de infecciones urinarias sintomáticas (ITU) y bacteriuria asintomática (BA) entre el grupo tratado con fosfomicina y el placebo en las primeras 7 semanas tras el trasplante.

Variables secundarias

- Tiempo hasta el primer episodio de ITU/BA.
- Incidencia de ITU/BA, hospitalizaciones secundarias a ITU, infecciones por *Clostridium difficile* e infecciones por bacterias multirresistentes.
- Resultados de seguridad: tasa de eventos adversos relacionados con sobrecarga de volumen, problemas gastrointestinales o hematológicos; incidencia

de rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte del paciente.

■ Tamaño muestral



Para su cálculo, en primer lugar, evaluaron la incidencia de ITU/BA en las primeras 7 semanas tras recibir el órgano del año previo, que fue de 0,83 episodios/paciente.

Al ser la hipótesis del estudio la reducción a 0,40 episodios/pacientes en el brazo experimental, estimaron, mediante la fórmula de comparación de medias con una potencia del 80% y un error de tipo I del 0,05, la necesidad de incluir, al menos, a 40 pacientes en cada

brazo. Estimaron unas pérdidas del 2% de individuos a lo largo del seguimiento, por lo que finalmente se incluyó a 82 pacientes.

■ Promoción y conflictos de intereses

Este estudio se realizó con el apoyo de Laboratorios Senosiain S.A. de C.V., México (comercializador del fármaco del brazo experimental). Uno de los autores reconoce haber recibido subvenciones por investigación por parte de Senosiain y este fue el responsable de la integridad del análisis de los datos.

El resto de los autores declaran no presentar conflicto de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se obtuvieron 2 grupos muy homogéneos con unas características previas al trasplante de: una media de edad de 41 (\pm 15) años, la mayoría varones (63%); la etiología principal de enfermedad renal crónica era: no filiada (56%), seguida de asociada a diabetes (18,3%) sin diferencia en patologías con tratamiento inmunosupresor previo (lupus eritematoso sistémico/glomerulonefritis primarias). El 22% eran diabéticos antes del trasplante. Otras características: retrasplantados (12,2%), donante cadáver (53,7%) y uso de timoglobulina en la inducción (68,3%), todas ellas sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del estudio. Tan solo hubo diferencias en el número de pacientes con anticuerpos específicos del donante (DSA) anteriores al trasplante [fosfomicina, 19 (46,3%) frente a placebo, 8 (19,5%); $p = 0,01$].

Tras el trasplante, tampoco hubo diferencias considerables en las variables analizadas en cuanto a días de hospitalización, tasa de función renal retrasada (8,5%) y tiempo hasta la retirada de la sonda vesical (3 días) o del catéter doble J (22 días).

Resultados de la variable principal

Los resultados de la variable principal se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Infección urinaria o bacteriuria asintomática

	Grupo I (FOS) (n = 41)	Grupo II (placebo) (n = 41)
RR (IC del 95%)		0,48 (0,28-0,82)
RAR (%) (IC del 95%)		31,7 (11,3-52,1)
RRR (%) (IC del 95%)		52 (18-72)
NNT (IC del 95%)		4 (2-9)

FOS: fosfomicina; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo.

Resultados de las variables secundarias

En este caso, los autores también describen los resultados del análisis por intención de tratar (ITT) y el análisis por protocolo (PP).

- El brazo de tratamiento con FOS presentó mayor tiempo libre de eventos combinados (ITU/BA) en ambos análisis (ITT: FOS, 75,1% frente a placebo, 53,3%; $p = 0,043$; PP: FOS, 75% frente a placebo, 51,4%; $p = 0,029$). Esta diferencia fue a expensas del tiempo libre de ITU sintomática (ITT, $p = 0,001$; PP, $p < 0,001$), ya que no se encontraron en el tiempo libre de BA (p no significativa).

- La incidencia de ITU en el conjunto de la población fue del 21,9%, y fue considerablemente menor en el grupo tratado con FOS (ITT: el 7,3 frente al 36,6%; $p = 0,001$; PP: el 7,5 frente al 40,5%; $p = 0,001$). La incidencia de BA en la población se situó en el 17% sin diferencias entre ambos grupos (ITT/PP: p no significativa).
- La tasa global de ITU sintomática que precisó hospitalización fue del 9,8%, con una tendencia a menor frecuencia en el grupo de fosfomicina (ITT: el 2,4 frente al 17,1%; $p = 0,057$; PP: el 2,5 frente al 18,9%; $p = 0,025$).
- Hubo un total de 7 casos de pielonefritis (8,5% global), también con una tendencia a mayor frecuencia en el grupo de placebo, pero sin diferencia estadística (ITT: el 2,4 frente al 14,5%; $p = 0,1$; PP: el 2,5 frente al 16,2%; $p = 0,051$).
- Por último, no hubo diferencia en la frecuencia de aparición de gérmenes multiresistentes en ambos grupos (p no significativa).

Efectos secundarios

No hubo diferencias considerables (p no significativa) en ninguna de las variables evaluadas entre ambas ramas del estudio: sobrecarga hídrica, infección por *Clostridium difficile*, alteraciones iónicas o problemas hematológicos o gastrointestinales. No hubo ningún caso de pérdida del injerto o muerte durante el periodo de seguimiento del estudio.

No se comunicaron datos sobre la incidencia de rechazo agudo pese a estar incluida dentro de las variables que debían evaluarse.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Añadir fosfomicina intravenosa a la profilaxis estándar con TMP/SMX en el momento de la manipulación urológica es eficaz y seguro para reducir la incidencia de episodios de infección urinaria en las 7 primeras semanas postrasplante.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de FOS se ha incrementado en los últimos años en el trasplante renal. Las razones son diversas: el incremento de las resistencias a los antibióticos «tradicionales», el buen perfil de seguridad en que destaca la ausencia de nefrotoxicidad, con la posibilidad de utilizarlo con filtrados glomerulares reducidos, y la ausencia de interacciones con inmunosupresores. Su utilidad en las ITU bajas o cistitis en el trasplante renal está documentada como publica el Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante con una tasa de curación clínica del 83,9% y el 70,2% de curación microbiológica. En un estudio retrospectivo realizado en Países Bajos sobre el uso de fosfomicina en las ITU en el trasplante renal, las tasas de curación microbiológica fueron del 28% para ITU de vías urinarias inferiores (*lower-ITU*) con una curación clínica del 67%.

Existen pocos estudios sobre su uso como profilaxis en los primeros meses tras el trasplante renal y la mayoría de ellos son de hace 2 décadas. En una revisión sistemática cuya variable principal del estudio fue la pérdida del injerto no hubo diferencias entre el grupo de profilaxis y el grupo de no intervención. Sí se constató una reducción en el número de bacteriemias en el grupo de profilaxis. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un episodio de bacteriemia fue de 9.

Rosado-Canto et al. publicaron un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo sobre el uso de fosfomicina disódica intravenosa en la prevención de infecciones de las vías urinarias y/o bacteriuria asintomática asociadas a intervencionismo de la vía urinaria (cirugía de trasplante, retirada de sonda vesical y doble J) en las primeras 7 semanas del trasplante. Todos los pacientes recibieron TMP/SMX, que forma parte del esquema habitual de tratamiento. El número de ITU sintomática y de hospitalizaciones por ITU fue menor en el grupo tratado con FOS.

La reducción absoluta del riesgo fue del 29,3% (intervalo de confianza del 95%: 12,5-46%) para los episodios de ITU sintomáticas con un NNT de 4 pacientes. Para los episodios de hospitalización, la reducción absoluta del riesgo fue del 14,6% con un NNT de 7 pacientes. El grupo de FOS tuvo mayor tiempo libre de eventos para bacteriuria asintomática e ITU sintomática (ITT: 0,043; PP: $p = 0,029$) que el grupo placebo.

Se trata de un estudio con una metodología coherente, aunque presenta algunas limitaciones. El periodo de seguimiento es solo hasta 7 semanas tras el trasplante; emplea una formulación intravenosa de FOS, lo que puede limitar su empleo en la práctica diaria, y define de una manera confusa ITU sintomática y pielonefritis incluyendo probablemente casos de esta última en el primer grupo. Hubiera sido interesante también reflejar el número de pacientes con episodios graves que precisaron ingreso en cuidados intensivos. Los resultados son analizados tanto por intención de tratar como por protocolo, pero no hay ninguna explicación por parte de los autores sobre las diferencias encontradas entre ambos métodos que nos hubiese permitido una valoración más correcta de las conclusiones del ensayo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La escasez de estudios en los últimos años sobre la ITU en el postrasplante en los primeros meses, el aumento de bacterias multirresistentes y la seguridad de la FOS hacen que este estudio sea útil. El empleo de FOS disminuye los episodios de ITU y hospitalizaciones, y la formulación empleada (intravenosa) es el principal factor limitante en su aplicación en la práctica diaria.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Profilaxis de infección urinaria asociada a manipulación urológica en receptores de trasplante renal

Tipo de artículo: Prevención

Palabras clave: Fosfomicina. Trasplante renal. Profilaxis. Infección urinaria

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

■ NOTAS METODOLÓGICAS

El análisis de los resultados obtenidos en un ensayo clínico presenta una serie de peculiaridades y entre ellas destaca la consideración final de cada individuo, ya que es posible que alguno de ellos reciba una intervención diferente a la que inicialmente fue asignado (p. ej., en nuestro estudio hay pacientes que mientras dura el estudio salen de su grupo de aleatorización). Así, podemos analizar a cada individuo según: el tratamiento que realmente ha realizado (*análisis por protocolo, PP*), lo que podría favorecer la aparición de asociaciones espurias al romper el equilibrio de las variables de confusión que nos aseguraba la aleatorización, pero mejora la validez externa, ya que analiza los datos como se han producido, o bien manteniendo a cada paciente en el grupo en que fue aleatorizado para su análisis (*análisis por intención de tratar, ITT*), que mantiene intacta la comparabilidad de ambos grupos conseguida con la asignación aleatoria, pero tiene el inconveniente de favorecer la hipótesis nula al ser un análisis mucho más conservador.

El análisis ITT es considerado por la mayoría de la comunidad científica como la única estrategia de análisis válida de un ensayo clínico. En el caso de emplear ambas, como ocurre en el estudio que revisamos, se deberían explicar por parte de los autores las diferencias encontradas entre ambos análisis para una correcta valoración de las conclusiones del ensayo.

■ NOTAS CLÍNICAS

Resistencia

La resistencia a los antibióticos convencionales es un problema creciente en el trasplante renal. Según una cohorte analizada por un grupo español, las tasas de aislamientos de gérmenes productores de betalactamasas (ESBL) de espectro ampliado pueden llegar hasta el 54,5% en caso de *Klebsiella pneumoniae*¹. Es reseñable que FOS fue el único fármaco con actividad frente a la mayoría de las enterobacterias con tasas de no susceptibilidad inferiores al 15%. En otro trabajo reciente con 42 pacientes con ITU complicada por gérmenes productores de ESBL, en los cuales se incluía a trasplantados y a pacientes con enfermedad renal crónica, las tasas de curación microbiológica fueron del 50%, las manifestaciones clínicas, del 71% y la erradicación, del 74%². Por tanto, FOS emerge como un tratamiento que debe tenerse en cuenta, dentro del arsenal de antimicrobianos disponibles para su uso en el trasplante renal.

Fosfomicina disódica intravenosa

La concentración urinaria de la fosfomicina por encima de 128 mg/l (punto de corte estandarizado entre sensibilidad intermedia y completamente sensible) se mantiene durante, al menos, 36 horas tras la administración de fosfomicina trometamol (3 g) por vía oral y, sin embargo, decae de dicho umbral en las primeras 12 horas tras la administración intravenosa. Respecto a las concentraciones en plasma, a pesar de la mejoría en la biodisponibilidad oral con la formulación asociada a trometamol, las concentraciones máximas continúan siendo muy inferiores a las alcanzadas con la formulación intravenosa. Esto condiciona que la vía intravenosa sea de mayor utilidad en pielonefritis aguda y la vía oral para las ITU³.

Bacteriuria asintomática

Una revisión de la Cochrane sobre las bacteriurias asintomáticas concluye que estas persisten tanto si se tratan como si no. No se clarifica si los antibióticos previenen la aparición de síntomas o tal vez aumentan el riesgo de seleccionar bacterias resistentes porque los estudios tienen muchas limitaciones y pocos datos. Tampoco hay evidencia de si el tratamiento de las bacteriurias previene el rechazo agudo, la necesidad de hospitalización o la mortalidad, o si mejora la función renal⁴.

Conflicto de intereses

Los Dres. Miguel Ángel Pérez Valdivia, Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo y Marta Suñer Poblet declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:575-84. doi:10.1111/tid.12547.
2. Bielen L, Likic R. Experience with fosfomicin in the treatment of complicated urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119858883. doi:10.1177/2049936119858883.
3. López-Montesinos I, Horcajada JP. Oral and intravenous fosfomicin in complicated urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32 (Suppl 1):37-44.
4. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD011357. doi:10.1002/14651858.CD011357.pub2.