

Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y Salud Pública UNED-ISCIII

Jornada de encuentro de doctorandos (22 de junio de 2023)

Equipo 6:

Investigación epidemiológica y bases genéticas de enfermedades raras

Relevancia del estudio del consumo de fosfomicina durante el embarazo

Carlos Dévora Figueroa

Directora de tesis:

Eva Bermejo Sánchez

**Instituto de Investigación de Enfermedades Raras
(ISCIII)**



1

Introducción.

La fosfomicina es un antibiótico español ampliamente utilizado en el tratamiento de las ITU durante el embarazo.

No se dispone de estudios epidemiológicos concluyentes en seres humanos.



La **fosfomicina** es un antibiótico descubierto en España en 1969 por la microbióloga española Sagrario Mochales¹.

Phosphonomycin, a New Antibiotic Produced by Strains of Streptomyces

Abstract. *Phosphonomycin is a newly discovered antibiotic produced by streptomycetes. It is effective, when administered by the oral route, to mice infected with Gram-positive or Gram-negative microorganisms. The antibiotic is bactericidal and inhibits cell-wall synthesis.*

D. HENDLIN, E. O. STAPLEY
M. JACKSON, H. WALLICK
A. K. MILLER, F. J. WOLF
T. W. MILLER, L. CHAIET
F. M. KAHAN, E. L. FOLTZ
H. B. WOODRUFF

Merck Institute for Therapeutic
Research—Merck Sharp & Dohme
Research Laboratories,
Rahway, New Jersey

J. M. MATA
S. HERNANDEZ, S. MOCHALES
Compañía Española de la Penicilina y
Antibióticos, Madrid, Spain



Es ampliamente utilizada en el tratamiento de la cistitis aguda y la bacteriuria asintomática durante el embarazo².



Las **infecciones del tracto urinario (ITU)** representan la **segunda causa más frecuente de consulta médica durante el embarazo (después de la anemia)**³.



cat. B
FDA

Atraviesa la placenta. Estudios en animales de experimentación no han mostrado efectos teratogénicos, si bien no se dispone de estudios epidemiológicos concluyentes en seres humanos⁴.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Los datos disponibles sobre la seguridad del tratamiento con fosfomicina durante el 1.º trimestre del embarazo (n = 152) son limitados. Por el momento, estos datos no revelan signos de potencial teratogénico. Fosfomicina atraviesa la placenta. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

sólo se debe utilizar durante el embarazo si es estrictamente necesario.

Fuentes: ¹Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of Streptomyces. *Science*. 1969; 166: 123-4. ²Wang T, Wua G, Wanga J, Cui Y, Maa J et al. Comparison of single-dose fosfomicin tromethamine and other antibiotics for lower uncomplicated urinary tract infection in women and asymptomatic bacteriuria in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *Int J Agents Antimicrob*. 2020. 56(1): 106018. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106018. Epub 2020 15 de mayo. PMID: 32417205. ³Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol*. 2018; 38(4): 448-453. doi: 10.1080/01443615.2017.1370579. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29402148. ⁴Ficha técnica de fosfomicina.

2

Metodología.

Exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre la fosfomicina y análisis de la información contenida en la base de datos del ECEMC.



1.ª parte:

Aumento del conocimiento sobre el uso de fosfomicina durante el embarazo



Exhaustiva búsqueda bibliográfica acerca de la fosfomicina y su uso en el abordaje de las ITU durante el embarazo.

Google Académico

PubMed.gov

2.ª parte:

Caracterización de la muestra

ECEMC

Análisis de la información contenida en la base de datos del ECEMC.

Palabras clave:
(inglés y español)

Fosfomicin
Antibiotics
*Pregnancy/pregnan**
Urinary tract infection

Inicio | Qué hacemos | Quiénes somos | Trabajar en el ESCII | Información Ciudadanos | Noticias y Divulgación

Está usted en: [Quiénes somos](#) > [Centros Prexto](#) > [Instituto de Investigación de Enfermedades Raras](#) > [Área de Epidemiología y Anomalías Congénitas](#) > [Grupos de Investigación del ECEMC](#)

Grupos de Investigación del ECEMC

Proyectos de Investigación

Publicaciones

Otros resultados

Grupos de investigación del ECEMC

Grupo Coordinador del ECEMC, con sede en el ESCII

El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica sobre defectos congénitos, con un enfoque multidisciplinar y tradicional, fue creado por el Prof. Fernando Frías en 1975, y fue estructurado como una red temática de investigación cooperativa. En el momento actual está coordinado por Eva Benedito Sánchez, Científica Titular y Jefa de Área del ISCIII. Está basado en un sistema permanente de registro de niños recién nacidos con defectos congénitos (casos) y recién nacidos sin anomalías (controles, que son el grupo de comparación), que tiene base hospitalaria, y cuya cobertura ronda el 20% de los nacimientos en España. Desde 1975, se han controlado más de tres millones de recién nacidos, procedentes de más de 160 hospitales ubicados en las 17 Comunidades Autónomas españolas y el Principado de Asturias, habiendo registrado unos 45.000 niños con defectos congénitos y un número similar de controles. El objetivo del ECEMC es la investigación multidisciplinar sobre las causas de los defectos congénitos para poder llegar a prevenirlos. La metodología del ECEMC está recogida en el Manual Operacional del ECEMC, que establece la normativa común para todos los participantes. Este se distribuyen en dos grupos:

Grupo Periférico del ECEMC: más de 400 médicos de toda España

1) El Grupo Periférico del ECEMC (o Red Clínica del ECEMC) contribuye por más de 400 médicos (fundamentalmente pediatras, y algunos obstetras y anatomopatólogos). Este grupo es responsable de la detección de casos y controles, y la recogida de la información incluida en el fichero común.

2) El Grupo Coordinador del ECEMC, que desde 2002 desarrolla su actividad en el ESCII, está constituido por biólogos, médicos y especialistas en Estadística e Informática, y personal de enfermería y Ciencias Clínicas. Científicas de Alta Resolución y Neurocirujanos, y Terapeutas Clínicos). Revis a cabo el procesamiento de toda la información, su adecuado almacenamiento, tanto físico como en soporte informático, realiza los estudios genéticos y efectúa una valoración de toda la información descrita sobre cada caso, con el fin de llegar a un diagnóstico etiológico (genético o ambiental), para disponer así de una base de datos altamente estructurada para la investigación.

Los protocolos propios del ECEMC incluyen, además de los datos clínicos, más de 300 datos por cada niño (sea caso o control), referentes a la historia obstétrica y familiar, enfermedades agudas y crónicas maternas, enfermedades crónicas paternas, exposición prenatal a medicamentos y otros productos químicos, a factores físicos, exposiciones ocupacionales y otras ocurridas durante el embarazo, así como datos demográficos. Todos los ficheros del ECEMC están declarados en la Agencia de Protección de Datos, y el ECEMC cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Instituto de Salud Carlos III, considerando que cumple los requisitos éticos y legales exigibles en las investigaciones sobre seres humanos, muestras humanas o datos humanos.

El Grupo Periférico del ECEMC y el Grupo Coordinador contribuyen desde 1975 una "red temática de investigación cooperativa, multidisciplinar y tradicional" sobre los defectos congénitos, que permite un abordaje global de la investigación de este gran grupo de ER. La estrecha y permanente colaboración con los pediatras que participan en el registro favorece la inmediata **transferencia de los resultados** que pueden ser aplicables en la práctica clínica, y que son atributos a todo el grupo.

3

Resultados.

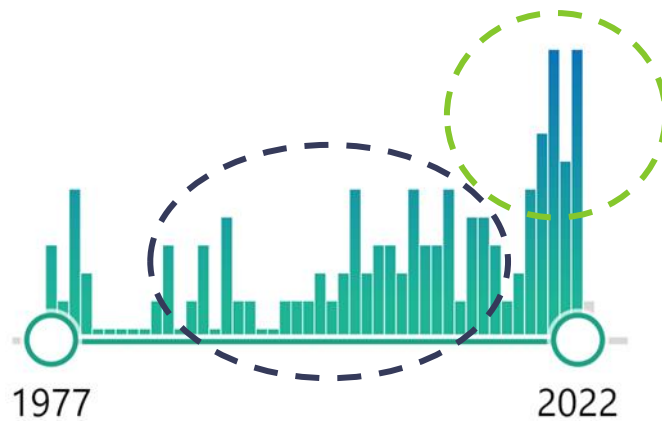
Se observa un creciente interés por un mayor conocimiento acerca del uso de fosfomicina durante el embarazo.



Búsqueda bibliográfica

Combinación de palabras clave:
*Fosfomicin+pregnan**

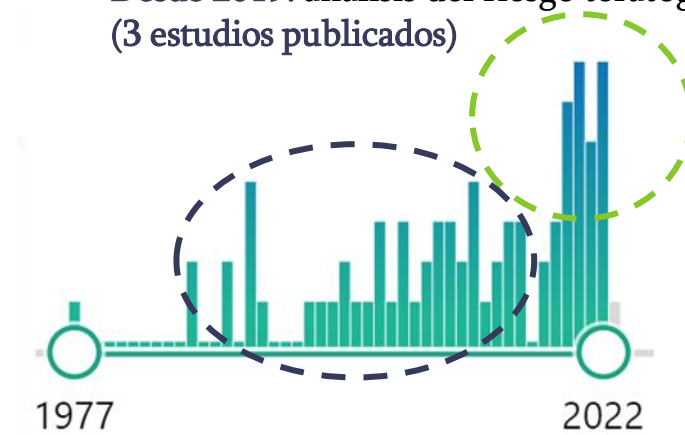
108 resultados



Combinación de palabras clave:
Fosfomicin+pregnan+urinary tract infection*

71 resultados

Desde 2019: análisis del riesgo teratogénico
(3 estudios publicados)



↑ El número de revisiones sobre eficacia y seguridad de la fosfomicina para el tratamiento de las ITU durante el embarazo



Es limitada la información relativa al consumo de fosfomicina durante el embarazo.

3

Resultados.

Sólo 3 estudios han evaluado la seguridad de la fosfomicina durante el embarazo. Sin embargo, presentan ciertas limitaciones.



Búsqueda bibliográfica

País (periodo)	Metodología	Exposición a fosfomicina	Resultados	Conclusiones	Limitaciones
Italia¹ (2014-2016)	Estudio multicéntrico PHYTO.VIG.GEST, reportando datos de 5362 embarazos, centrándose en el uso de fosfomicina	N=187	Amenaza de aborto: 18 (11,25%) vs. 678 (12,6%) Parto espontáneo: 164 (87,7%) vs. 4698 (87,6%) Cesáreas urgentes: 23 (12,3%) vs. 664 (12,4%)	No se encuentran diferencias en cuanto a las complicaciones del parto entre las embarazadas que tomaron el fármaco y las que no.	Baja cohorte de mujeres expuestas a fosfomicina. Análisis comparativo limitado a las complicaciones del parto.
Alemania² (2000-2016)	Estudio de cohortes que analizó prospectivamente 608 embarazos identificados a través de consultas de riesgo utilizando cuestionarios estandarizados por el instituto alemán de farmacovigilancia <i>Embryotox</i> .	N=152	N.º de lactantes con DC: Cohorte expuesta: 1/146 (0,7%) Cohorte no expuesta: 15/399 (3,8%) Abortos espontáneos: Cohorte expuesta: 5/152 Cohorte no expuesta: 53/456	Los resultados del estudio no indican un mayor riesgo de resultado adverso del embarazo después de la exposición a fosfomicina durante el embarazo temprano. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para confirmar la seguridad de la fosfomicina durante el primer trimestre.	Baja cohorte de mujeres expuestas a fosfomicina. Sólo se ha determinado la seguridad de fosfomicina en el primer trimestre del embarazo.
Francia³ (julio 2004-2018)	Estudio comparativo en EFEMERIS, base de datos que contiene los medicamentos prescritos y dispensados reembolsados durante el embarazo, así como los resultados del mismo.	N=2724	Riesgo de DC: Expuestos a fosfomicina: 2% No expuestos ni a fosfomicina ni a nitrofurantoina: 2,1% HR: 0,97 (0,73-1,30)	La exposición a la fosfomicina durante el primer trimestre del embarazo no se asocia a un mayor riesgo de DC graves.	No tiene en cuenta posibles factores de confusión (alcoholismo, tabaquismo, obesidad, etc.). No registra la automedicación, los medicamentos prescritos durante las hospitalizaciones, ni los prescritos, pero no reembolsados.

Abreviaturas: DC: defecto congénito; HR: *Hazard Ratio*.

Fuentes: ¹Mannucci C, Dante G, Miroddi M, Facchinetti F, D'Anna R, Santamaria A, et al. Vigilance on use of drugs, herbal products, and food supplements during pregnancy: focus on fosfomicin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; 32(1): 125-8. ²Philipps W, Fietz AK, Meixner K, Bluhmki T, Meister R, Schaefer C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomicin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection.* 2020; 48(1): 57-64. ³Benevent J, Araujo M, Beau AB, Sicard D, Sommet A, Hurault-Delarue C, et al. First trimester pregnancy exposure to fosfomicin and risk of major congenital anomaly: a comparative study in the EFEMERIS database. *Infection.* 2022; 51: 137-146.

3

Resultados.

Durante el periodo 1.980-2.021, el ECEMC ha controlado un total de 3.286.716 nacimientos



ECEMC

Caracterización de la muestra



1.980-2.021

3.286.716
nacimientos

- Recién nacidos con DC (**casos**) = 45.583
 - ▣ Expuestos a fosfomicina: 1.800
- Recién nacidos sin DC (**controles**) = 42.508
 - ▣ Expuestos a fosfomicina: 1.639

Porcentaje

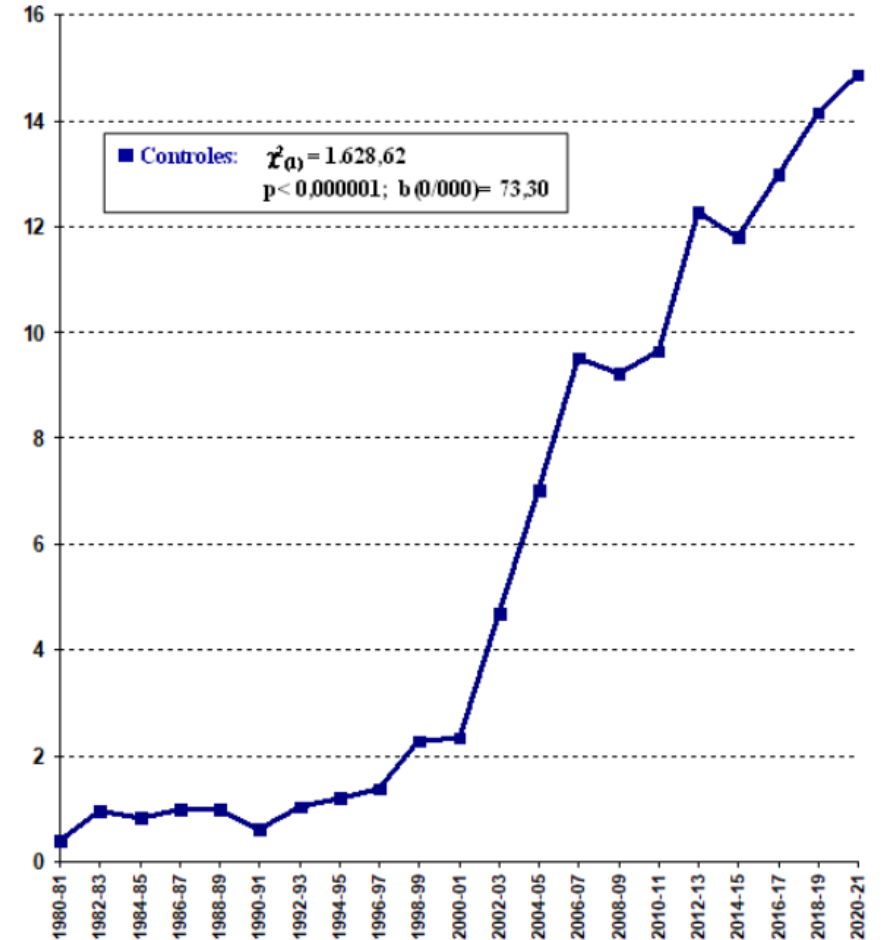


Figura 1. Consumo de fosfomicina (en controles) en cualquier momento del embarazo entre 1.980 y 2.021.

3

Resultados.

En la base de datos del ECEMC, se han seleccionado y clasificado una serie de variables a tener en cuenta, como posibles factores de confusión y/o interacción, a la hora de determinar la seguridad de la fosfomicina durante el embarazo.



Datos generales

- Clínica de nacimiento
- CCAA de nacimiento
- Año de nacimiento
- Mes de nacimiento
- Estación de nacimiento



Características del recién nacido

- Sexo
- Tipo de presentación clínica
- Peso
- Perímetro cefálico
- Talla
- Etnia



Características del parto

- Supervivencia
- Presentación al parto
- Tipo de parto
- Método de parto
- Ordinal de parto



Características sociodemográficas parentales

- Edad materna
- Escolaridad materna
- Peso de la madre
- Talla de la madre
- IMC de la madre
- Concepción fácil
- Edad paterna
- Escolaridad paterna
- Trabajo fuera de casa
- N.º total de embarazos
- N.º de abortos espontáneos previos



Antecedentes

- Embarazo planeado
- Edad gestacional
- Otro malformado en la familia
- Consanguinidad



Pruebas de diagnóstico prenatal invasivas

- Amniocentesis
- Biopsia corial
- Funiculocentesis



Enfermedades crónicas

- Enfermedades crónicas
- Diabetes
- Hipertensión
- Epilepsia
- Cardiopatía
- Asma
- Otras enfermedades crónicas



Enfermedades agudas

- Factores físicos
- Traumatismo
- Infecciones
- Infecciones 1T
- Infecciones respiratorias
- Infecciones respiratorias 1T
- Infección urinaria
- Infección urinaria 1T
- Infección vaginal
- Infección vaginal 1T
- Diabetes gestacional
- Diabetes gestacional 1T
- Enfermedades agudas
- Enfermedades agudas 1T
- Eclampsia/preeclampsia
- Amenaza de parto prematuro
- Flujo patológico
- Flujo patológico 1T
- Náuseas/vómitos
- Náuseas vómitos 1T
- Metrorragia
- Metrorragia 1T
- Hidramnios
- Fiebre
- Fiebre 1T



Consumo de sustancias

- Alcohol
- Alcohol 1T
- Tabaco
- Tabaco 1T
- Cafeína
- Cafeína 1T



Exposición a fármacos

- Algún fármaco
- Algún fármaco 1T
- Fosfomicina
- Fosfomicina 1T
- Nitrofurantoina
- Nitrofurantoina 1T
- Butilescopolamina
- Butilescopolamina 1T
- AINE
- AINE 1T
- Salicilatos
- Salicilatos 1T
- Paracetamol
- Paracetamol 1T
- Antibióticos
- Antibióticos 1T
- Antieméticos
- Antieméticos 1T
- Hormonas
- Hormonas 1T
- Tranquilizantes
- Tranquilizantes 1T
- Antiepilépticos
- Antiepilépticos 1T
- Analgésicos
- Analgésicos 1T
- Antidiabéticos
- Antidiabéticos 1T
- Hipotensores
- Hipotensores 1T
- Antigripales
- Antigripales 1T
- Vitaminas
- Vitaminas 1T
- Minerales/hierro
- Minerales/hierro 1T
- Ácido fólico
- Ácido fólico 1T

4

Discusión.

La fosfomicina es ampliamente utilizada, no sólo en España, sino también en otros países de nuestro entorno.

La información relativa al consumo de fosfomicina es limitada.

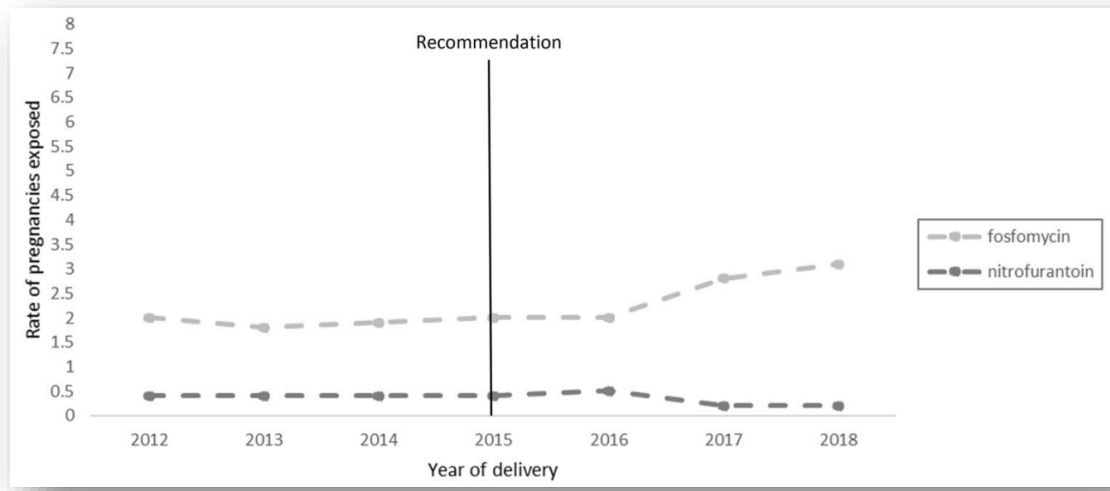
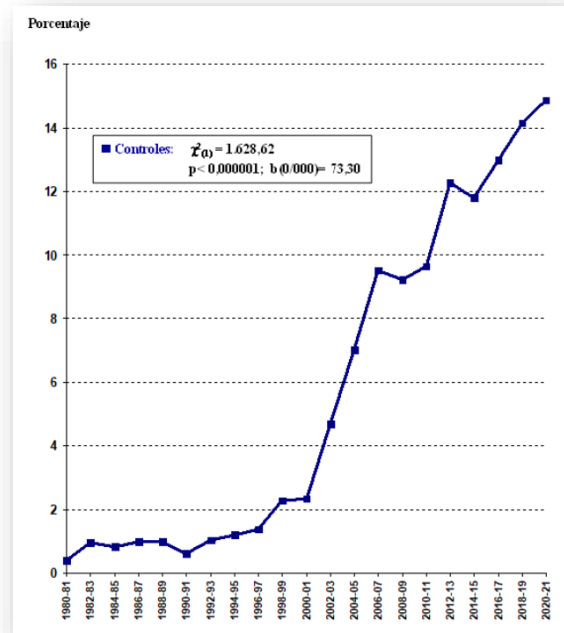


Fig. 2 Changes in the prevalence of pregnant women exposed to fosfomicin and nitrofurantoin during the first trimester between 2012 and 2018, EFEMERIS—Haute-Garonne (France)



Consumo de fosfomicina en cualquier momento del embarazo (n=1.639)



Table 3 Most common prescription drug exposures during pregnancy in Regione Emilia-Romagna, Italy, 2004 (n=33,343)

Drug	Dispensings (n)	Deliveries, n (%)
Iron supplements (various formulations)	18,099	12,019 (36.0)
Amoxicillin (alone and with clavulanate)	6,169	5,223 (15.7)
Fosfomicin	3,088	2,620 (7.9)
Progesterone	4,983	2,222 (6.7)

Fuentes: ¹Benevent J, Araujo M, Beau AB, Sicard D, Sommet A, Hurault-Delarue C, et al. First trimester pregnancy exposure to fosfomicin and risk of major congenital anomaly: a comparative study in the EFEMERIS database. *Infection*. 2022. ²Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(11):1125-32.

5 Conclusiones.



La fosfomicina es **ampliamente utilizada durante el embarazo**, no sólo en España, sino también en otros países europeos.



Actualmente, existe una **clara necesidad de información acerca del perfil de seguridad de la fosfomicina durante el embarazo**.



El análisis de los datos del ECEMC constituye una gran aportación para revelar el perfil de seguridad de la fosfomicina en una **amplia muestra de mujeres embarazadas** y considerando **una extensa lista de variables relevantes** no tenidas en cuenta en estudios anteriores.

6

Agradecimientos.



“A la Red Clínica del ECEMC, a nuestros compañeros del Grupo Coordinador del ECEMC y a todas las familias que, con sus datos, contribuyen a la investigación para la prevención de defectos congénitos.”