



---

# UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

---

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TRABAJO DE FIN DE GRADO MEDICINA

## “EFECTIVIDAD DE LA FOSFOMICINA EN PACIENTES CON SÍNTOMAS URINARIOS EN UN CUPO MÉDICO DE UN CENTRO DE SALUD”

AUTORA: Adriana González García

TUTOR: Carlos García Riestra

COTUTORA: Ana Isabel Castaño Carou

DEPARTAMENTO: Microbiología y Parasitología

CURSO ACADÉMICO: 2019-2020

CONVOCATORIA: JUNIO 2020

## ÍNDICE

Dictamen del Comité de Ética de Investigación con medicamentos de Galicia . 6	
Resumen .....	8
Glosario .....	11
1. Introducción .....	12
1.1. Definición, Prevalencia y Tipos .....	12
1.2. Factores de riesgo .....	12
1.3. Microorganismos más frecuentes.....	14
1.4. Tratamiento.....	15
1.5. Resistencias .....	16
2. Objetivos .....	18
3. Pacientes y Métodos.....	19
3.1. Ámbito del estudio.....	19
3.2. Criterios de inclusión .....	19
3.3. Criterios de exclusión .....	19
3.4. Selección de la muestra y Tamaño muestral.....	19
3.4.1. Selección de la muestra .....	19
3.4.2. Tamaño Muestral .....	19
3.5. Variables.....	19
3.6. Análisis estadístico.....	20
3.7. CEIM .....	20
4. Resultados.....	21
4.1. Características epidemiológicas de la muestra .....	21
4.1.1. Sexo .....	21
4.1.2. Edad.....	21
4.1.3. Otras variables.....	22
4.2. Síntomas y signos.....	23
4.2.1. Presencia de síntomas.....	23
4.2.2. Tipos de síntomas .....	24
4.3. Tiempo de evolución de los síntomas .....	24
4.4. Tira reactiva de orina.....	26
4.5. Tratamiento.....	26
4.6. Urocultivo pretratamiento.....	27
4.6.1. Urocultivos realizados .....	27
4.6.2. Características de las pacientes a las que se les realizó urocultivo .	27
4.7. Resultados del urocultivo pretratamiento.....	28
4.8. Urocultivo postratamiento .....	29

<b>4.9. Resultados del urocultivo postratamiento.....</b>	<b>29</b>
<b>4.10. Tiempo de recidiva .....</b>	<b>30</b>
<b>4.10.1. Presencia de recidiva .....</b>	<b>30</b>
<b>4.10.2. Tiempo de recidiva .....</b>	<b>30</b>
<b>4.11. Antibiótico de segunda elección .....</b>	<b>31</b>
<b>4.12. Enfermedades crónicas .....</b>	<b>32</b>
<b>4.13. Estudio de asociación entre recidiva de infección urinaria y otras variables: edad y presencia de factores de riesgo de infección urinaria complicada .....</b>	<b>33</b>
<b>4.13.1. Estudio de asociación entre tener una edad inferior a 39 años y presentar recidiva de ITU tras su tratamiento con fosfomicina .....</b>	<b>33</b>
<b>4.13.2. Estudio de asociación entre tener factores de riesgo de infección urinaria complicada y presentar recidiva de ITU tras su tratamiento con fosfomicina .....</b>	<b>34</b>
<b>4.14. Estimación del intervalo de confianza para la proporción de pacientes en las que fue efectiva la fosfomicina .....</b>	<b>35</b>
<b>5. Discusión .....</b>	<b>36</b>
<b>5.1. Limitaciones del estudio.....</b>	<b>40</b>
<b>6. Conclusiones .....</b>	<b>41</b>
<b>7. Bibliografía .....</b>	<b>42</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>47</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de caja de la variable edad.....	21
Figura 2. Histograma de la variable edad.....	22
Figura 3. Diagrama de sectores de la variable edad.....	22
Figura 4. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable síntomas.....	23
Figura 5. Diagrama de sectores de la variable síntomas.....	23
Figura 6. Diagrama de barras de las frecuencias absolutas de la variable síntomas.....	24
Figura 7. Diagrama de sectores de la variable síntomas.....	24
Figura 8. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tiempo de evolución de los síntomas. ....	25
Figura 9. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tira reactiva de orina. ....	26
Figura 10. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tratamiento.....	26
Figura 11. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable urocultivo pretratamiento.....	27
Figura 12. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de comorbilidades de las pacientes con urocultivo. ....	27
Figura 13. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable resultados del urocultivo pretratamiento.....	28
Figura 14. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable urocultivo postratamiento.....	29
Figura 15. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable resultados del urocultivo postratamiento.....	29
Figura 16. Diagrama de sectores de los resultados de los urocultivos realizados postratamiento.....	30
Figura 17. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tiempo de recidiva.....	30
Figura 18. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tiempo de recidiva.....	31
Figura 19. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable antibiótico de segunda elección. ....	32
Figura 20. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable enfermedades crónicas. ....	33
Figura 21. Diagrama de sectores de la variable recidiva. ....	35

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Medidas de frecuencia y dispersión de la variable edad.....	21
Tabla 2. Medidas de frecuencia y dispersión de la variable tiempo de evolución de los síntomas cuando esta es conocida.....	25
Tabla 3. Relación de comorbilidades de las pacientes con el microorganismo aislado. ....	28
Tabla 4. Medidas de frecuencia y dispersión de la variable tiempo de recidiva. ....	31
Tabla 5. Motivos de prescripción del antibiótico de segunda elección. ....	32
Tabla 6. Tabla de contingencia recidiva * edad.....	34
Tabla 7. Tabla de contingencia recidiva * factores de riesgo de ITU complicada.....	34

## DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 31/03/20:

**Título: Efectividad de la fosfomicina en pacientes con síntomas urinarios en un cupo médico de un centro de salud**

**Promotor: Carlos García Riestra**

**Código de Registro: 2020/143**

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de Santiago	Carlos García Riestra





## Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.  
Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.  
Paula M<sup>a</sup> López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.  
Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada  
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.  
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.  
Juana M<sup>a</sup> Cruz del Río. Trabajadora Social.  
Rafael Álvaro Millán Calenti. Licenciado en Derecho. Asesor jurídico.  
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.  
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.  
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.  
M<sup>a</sup> José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.  
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria  
Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.  
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.  
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.  
Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.  
M<sup>a</sup> Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica..

En Santiago de Compostela,



## RESUMEN

*Español-*

**Introducción:** Las infecciones del tracto urinario son uno de los problemas clínicos más comunes en la atención primaria. Se encuentran en el grupo de las infecciones bacterianas más frecuentes, pues afectan a 150 millones de personas en el mundo cada año. Se pueden diagnosticar en todos los grupos de edad y en ambos sexos, siendo más frecuentes en mujeres. La fosfomicina es el tratamiento empírico de elección para esta infección; en consecuencia, es el más prescrito en atención primaria.

**Objetivos:** Determinar la efectividad de la fosfomicina administrada a pacientes con síntomas urinarios. Determinar a cuántos pacientes se le ha realizado urocultivo pretratamiento y postratamiento. Describir el perfil de pacientes a los que se le ha administrado fosfomicina por signos y/o síntomas urinarios.

**Diseño del estudio:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo.

**Pacientes y métodos:** Fueron seleccionados todos los pacientes de un cupo de medicina de familia del Centro de Salud de Bertamiráns que había recibido fosfomicina al consultar por signos o síntomas urinarios entre febrero y octubre de 2019. Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes. Para caracterizar y analizar los datos se utilizaron herramientas de estadística descriptiva y para profundizar en su análisis se emplearon herramientas de la Inferencia Estadística paramétrica. Se dispone del informe favorable del CEIm-G para la realización del estudio, así como de la autorización del área sanitaria.

**Resultados:** Las pacientes del estudio fueron mujeres con una media de edad de 54 años. El 25 % tenían factores de riesgo de ITU complicada. Se realizó la tira reactiva de orina al 82 % de las pacientes. Se realizaron urocultivos pretratamiento al 21 % de las pacientes y postratamiento al 40 %. El 82 % de las participantes del estudio no tuvo recidiva de ITU. Los test realizados indican que puede existir una relación entre tener una mayor recidiva de ITU después de su tratamiento con fosfomicina y ser menor de 39 años, sin embargo, no parece existir relación entre la recidiva y tener factores de riesgo de ITU complicada.

**Conclusiones:** La fosfomicina fue efectiva en más del 80 % de las pacientes, usada de forma empírica y sin recidiva. El 82 % de los urocultivos realizados después de la administración de la fosfomicina fueron negativos, lo que implica que fue efectiva en el tratamiento de ITU de estas pacientes.

**Palabras clave:** ITU, fosfomicina, recidiva, *E. coli*, urocultivos, factores de riesgo

*Galego-*

**Introducción:** As infeccións do tracto urinario son uns dos problemas clínicos máis comúns na atención primaria. Encóntanse no grupo das infeccións bacterianas máis frecuentes, pois afectan 150 millóns de persoas no mundo cada ano. Pódense diagnosticar en todos os grupos de idade e en ambos sexos, sendo máis frecuentes en mulleres. A fosfomicina é o tratamento empírico de elección para esta infección; en consecuencia, é o máis prescrito na atención primaria.

**Obxectivos:** Determinar a efectividade da fosfomicina administrada a pacientes con síntomas urinarios. Determinar a cantos pacientes se lle realizou urocultivo pretratamento e postratamento. Describir o perfil de pacientes aos que se lle administrou fosfomicina por signos e/ou síntomas urinarios.

**Deseño do estudo:** Estudo observacional descritivo retrospectivo.

**Pacientes e métodos:** Foron seleccionados todos os pacientes dun cupo de medicina de familia do Centro de Saúde de Bertamiráns que recibiron fosfomicina ao consultaren por signos ou síntomas urinarios entre febreiro e outubro de 2019. Recolléronse datos epidemiolóxicos e clínicos dos pacientes. Para caracterizar e analizar os datos empregáronse ferramentas da estatística descritiva e para profundizar na súa análise empregáronse ferramentas da Inferencia Estatística paramétrica. Dispónse do informe favorable do CEIm-G para a realización do estudo, así como da autorización da área sanitaria.

**Resultados:** As pacientes do estudo foron mulleres cunha media de idade de 54 anos. O 25 % presentaban factores de risco de ITU complicada. Realizouse a tira reactiva de ouriño ao 82 % das pacientes. Realizáronse urocultivos pretratamento ao 21 % das pacientes e postratamento ao 40 %. O 82 % das participantes do estudo non tivo recidiva de ITU. Os test realizados indican que pode existir unha relación entre ter unha maior recidiva de ITU despois do seu tratamento con fosfomicina e ser menor de 39 anos; con todo, non parece existir relación entre a recidiva e ter factores de risco de ITU complicada.

**Conclusiones:** A fosfomicina foi efectiva en máis do 80 % das pacientes, empregada de forma empírica e sen recidiva. O 82 % dos urocultivos realizados despois da administración da fosfomicina foron negativos, o que implica que foi efectiva no tratamento da ITU destas pacientes.

**Palabras chave:** ITU, fosfomicina, recidiva, *E. coli*, urocultivos, factores de risco

*English-*

**Introduction:** Urinary tract infections are one of the most common clinical problems in primary care. They are among the most common bacterial infections, affecting 150 million people worldwide each year. They can affect all age groups and both sexes, and are more common in women. Fosfomycin is the empirical treatment of choice for this infection, and is the most prescribed in primary care.

**Objectives:** Determining the effectiveness of fosfomycin administered to patients with urinary symptoms. Determining how many patients have had pre-treatment and post-treatment urine culture. Describe the profile of patients who have been given fosfomycin for urinary signs and/or symptoms.

**Study design:** Retrospective descriptive observational study

**Patients and methods:** All patients were selected from a Bertamiráns Health Center family medicine quota who had received fosfomycin when showing signs or symptoms of urinary tract infection between February and October 2019. Epidemiological and clinical data were collected from the patients. Descriptive statistical tools were used to characterize and analyze the data and Parametric Statistical Inference tools were used in order to further improve the analysis of the data. A favorable report of the CEIm-G was obtained as well as a health area authorization, allowing to carry out the study.

**Results:** The patients of the study were women with an average age of 54. 25% of them had risk factors for complicated UTIs. The urine dipstick test was performed on 82% of the patients. Pre-treatment and post-treatment urine cultures were performed in 21% of patients and 40% of patients. 82% of study participants had no recurrence of UTIs. The tests performed indicate that there may be a relationship between having a greater relapse of UTIs after treatment with fosfomycin and being younger than 39 years, however, it does not seem to exist a relationship between relapse and having risk factors for complicated UTIs.

**Conclusions:** Fosfomycin was effective in over 80% of patients, used empirically and without relapse. 82% percent of the urine cultures performed after administration of fosfomycin were negative, implying that it was effective in treating UTIs in these patients.

**Key words:** UTI, fosfomycin, relapse, *E. coli*, urine cultures, risk factors

## **GLOSARIO**

CEIm-G: Comité Ético de Investigación con medicamentos de Galicia

ITU: infección del tracto urinario

ITUr: infección del tracto urinario recurrente

EPINE: Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

BLEE:  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido

OMS: Organización Mundial de la Salud

p: p valor

OR: odds ratio

EL: esterasa leucocitaria

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. DEFINICIÓN, PREVALENCIA Y TIPOS

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son uno de los problemas clínicos más comunes en la atención primaria (1). Se encuentran entre las infecciones bacterianas más frecuentes, afectando a 150 millones de personas en el mundo cada año (2). Cuando recurren pueden convertirse en un problema importante y disminuir la calidad de vida de las personas afectadas (3).

Afectan a ambos sexos siendo particularmente frecuentes en mujeres. Se estima que el 60 % de las mujeres experimentará síntomas agudos de ITU bacteriana a lo largo de su vida (4). Aproximadamente, el 25 % de las mujeres que presentan un primer episodio de cistitis bacteriana, sufrirá ITU recurrente (ITUr) a lo largo de los siguientes 6 meses y, algunas pacientes tendrán seis o más infecciones, en el año siguiente al episodio inicial (5).

La infección del tracto urinario se define como una combinación de características clínicas y la presencia de bacterias en la orina, que no se debe confundir con bacteriuria asintomática. Puede ser alta (afectación de riñones, pelvis renal o próstata que suele cursar con síntomas generales) o baja (afectación de vejiga o uretra que cursa con síndrome miccional, caracterizado por la presencia de disuria, polaquiuria, tenesmo y urgencia miccional acompañados en ocasiones de molestias hipogástricas). Clínicamente se divide en no complicada (presencia de síndrome miccional: nicturia, urgencia miccional, acompañado o no por hematuria terminal, dolor hipogástrico y, más raramente, febrícula) y complicada (pacientes con enfermedades de base que predispongan a padecer este tipo de infección, como diabetes o inmunosupresión, sujetos en los que la zona urinaria es anormal estructural y/o funcionalmente, como en pacientes con catéteres, uropatía obstructiva, reflujo vesicoureteral, anomalías anatómicas, insuficiencia o trasplante renal) (6). Las infecciones que más predominan son las no complicadas (7).

## 1.2. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de las infecciones del tracto urinario pueden ser conductuales, genéticos o anatómicos, y varían según la población que se considere (8).

En mujeres jóvenes sanas los factores de riesgo se relacionan con los episodios de ITUr y con la frecuencia en que estas mantienen relaciones sexuales, con diferentes parejas, con cambio de pareja durante los últimos 12 meses, y el coito oral o anal. También existe relación con los espermicidas. El riesgo parece aumentar con el espermicida nonoxinol-9, que altera el pH vaginal reduciendo la población de lactobacilos (9) (10). Se ha demostrado que la historia materna de ITU recurrente es otro factor de riesgo (11). Diversos estudios sugieren que existe un componente genético predisponente consistente en alteraciones en el gen CXCR1 (que codifica el receptor de la interleucina 8). Se ha comprobado que ratones deficientes de CXCR1 muestran un curso severo de la ITU con una eliminación bacteriana defectuosa y un aumento del daño tisular (12) (13).

Haber padecido ITU antes de los 15 años se considera otro factor predisponente (5). La morfología anatómica genital femenina se ha relacionado con una mayor susceptibilidad a estas infecciones. La vía de entrada de microorganismos al tracto genitourinario más común es la ascendente desde la uretra, que es más corta y ancha en mujeres, lo que facilita el ascenso de los microorganismos patógenos hacia el tracto

urinario. Sin embargo existen estudios que señalan como factor de riesgo las diferencias anatómicas en la distancia entre la uretra y el ano (14). Se cree que varios factores conductuales aumentan el riesgo, pero no ha sido claramente demostrado en ensayos clínicos. Tales factores de riesgo incluyen la reducción de la ingesta de líquidos, que habitualmente retrasa la micción, el retraso de la micción postcoital, limpiarse de atrás hacia adelante después de defecar, hacer duchas vaginales y usar ropa interior oclusiva (15). Se recomienda mantener unos hábitos de higiene adecuados para prevenir las ITUr.

Estados fisiológicos como la gestación predisponen a la ITU. Su frecuencia se sitúa entre el 5 y el 10 % y se relaciona con importantes problemas para el feto como: parto prematuro, bajo peso, infección y mortalidad perinatal, y para la madre como anemia e hipertensión. El principal factor de riesgo es el antecedente de ITU previo al embarazo. Esto se debe a factores mecánicos y cambios funcionales característicos de esta etapa (16) (17).

La edad avanzada es otro de los principales predisponentes para padecer ITU. Uno de los factores de predicción más fuerte es tener un historial de ITUs previas. En relación a las mujeres mayores los antecedentes de diabetes mellitus, de incontinencia urinaria y de cistocele son otros factores de riesgo asociados (18) (19). Las mujeres postmenopáusicas tienen más episodios de ITUr debido a que niveles más bajos de estrógenos provocan cambios en el epitelio y la microbiota urogenital. Se sabe que el recientemente descubierto urobioma juega un papel importante en la fisiopatología de la infección del tracto urinario (20) (21) (22). Se ha demostrado que los estrógenos tópicos intravaginales normalizan la flora vaginal y reducen el número de episodios de ITU (23) (24). En los varones de edad avanzada la ITU también tiene una alta prevalencia, a medida que estos envejecen adquieren anomalías funcionales y estructurales del tracto urinario, siendo la hipertrofia prostática benigna la más común, esto provoca obstrucción y turbulencias en el flujo de la orina pudiendo dar lugar a infección (25). Cabe mencionar que fisiológicamente existen unas alteraciones cualitativas y cuantitativas en el sistema inmune del anciano, encuadradas dentro del concepto de “inmunosenescencia”, tales como las alteraciones en las barreras innatas y los cambios en la inmunidad celular y humoral que contribuyen a un mayor riesgo de infecciones (26).

Otro factor de riesgo muy importante a tener en cuenta, sobre todo en pacientes de avanzada edad, es el sondaje uretral. La infección urinaria asociada a catéter es una de las infecciones nosocomiales más prevalentes e importantes a nivel mundial. El 70-80 % de estas infecciones son atribuibles al uso de un catéter uretral permanente (27). La prevalencia de pacientes con sonda urinaria oscila entre el 15-25 % en los pacientes ingresados en hospitales de agudos y un 85 % o más en los atendidos en unidades de cuidados intensivos. En residencias de ancianos, hasta un 20 % de los internos pueden ser portadores de una sonda (5). La ITU asociada a sondaje es la infección nosocomial más frecuente (el 40 % del total, el 80 % de la ITU nosocomial) (28). Se considera que hasta el 69 % de las ITU asociadas con catéteres son evitables, siempre y cuando se implementen las prácticas recomendadas de prevención de infecciones (29). Es importante su adecuado cumplimiento. La duración del cateterismo urinario es el factor de riesgo modificable más importante y determinante para adquirir la infección, con un riesgo de infección del 3-7 % por día de sondaje (28), por eso debemos limitar la utilización del catéter al tiempo que sea estrictamente necesario. Las estrategias de prevención incluyen el cumplimiento estricto de la higiene de las manos, evaluación de la necesidad de colocación o de métodos alternativos, prácticas asépticas adecuadas para la inserción y el mantenimiento, extracción oportuna de los catéteres urinarios

permanentes y el empleo de sistemas de drenaje cerrados (30) (31). Según datos del EPINE en el 2017 en España un 60,55 % de las infecciones nosocomiales urinarias se produjeron en pacientes que habían tenido catéter urinario en los 7 días previos frente a un 34 % que no, y a un 5 % en que se desconocía si habían tenido catéter asociado (32).

Las anomalías estructurales o malformaciones genitourinarias aumentan el riesgo de padecer ITU, sobre todo las que causan estasis urinaria, que ocurren en menos del 10 %, ya favorece el crecimiento bacteriano (5). La más importante es el reflujo vesicoureteral. Aproximadamente un tercio de los niños que padecen ITU tienen reflujo vesicoureteral, una condición congénita en la que durante la micción el flujo de la orina es retrógrado desde la vejiga hacia los riñones, esto puede dar lugar a consecuencias como cicatrización renal (33) (34) (35).

Pacientes con uropatía obstructiva tendrán más riesgo de padecer infecciones. Estudios experimentales indican que la obstrucción uretral conduce a cistitis, pielonefritis y bacteriemia. La hipertrofia benigna de próstata es, junto con la urolitiasis, la causa más común de obstrucción del tracto urinario que predispone a las infecciones de las vías urinarias. La estenosis uretral, el estasis urinario en los divertículos de la uretra o la vejiga son también factores de riesgo (25) (36), así como alteraciones funcionales como la vejiga neurógena (37).

Las personas inmunodeprimidas padecen más infecciones del tracto urinario, incluyendo en este grupo a trasplantados renales, diabéticos (38) e infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es la infección más común en los pacientes receptores de injerto renal (39), se calcula que un 50 % de los pacientes presentarán un episodio en los tres primeros años (40). Algunos estudios concluyen que el riesgo de infección urinaria no está asociado con la infección por el VIH, pero sí con la carga viral entre las mujeres infectadas por este virus (41).

### 1.3. MICRORGANISMOS MÁS FRECUENTES

La gran mayoría de las infecciones urinarias son producidas por bacterias.

*Escherichia coli* es el agente etiológico más prevalente, responsable del 75-95 % de las infecciones no complicadas adquiridas en comunidad (42) y del 50 % de las hospitalarias (5). Tanto nivel europeo como español es el uropatógeno más aislado (1).

Se trata de un bacilo gramnegativo que pertenece al grupo de las enterobacterias. *E. coli* uropatógena puede infectar el tracto urinario por la expresión de factores de virulencia que incrementan la patogenicidad de este germen. Pueden estar formando parte de la superficie celular o ser producidos intracelularmente para luego salir al exterior. Estos factores les permiten adherirse y colonizar el periné y la uretra y migrar al tracto urinario donde establecen una respuesta inflamatoria en el urotelio. La capacidad de adherencia y la expresión de adhesinas son los factores de virulencia más importantes y se encuentran en la superficie bacteriana. Existen dos tipos de adhesinas, las fimbriales y las no fimbriales. Entre las fimbriales destacan el pili tipo 1 (promueve capacidad de invasión y de formación de biofilms), el pili P (promueve la producción de citoquinas) y el pili S. La cápsula y el lipopolisacárido proporcionan a la bacteria protección contra el sistema inmune del huésped. Entre los factores de virulencia que se producen intracelularmente destacan la toxina  $\alpha$ -hemolisina, el factor citotóxico necrotizante, la citolisina A y sistemas que permiten el crecimiento bajo restricción de hierro. La *E. coli* uropatógena tiene la capacidad de crecer formando biofilms que conducen a la apoptosis y descamación celular y, a la formación de reservorios quiescentes que pueden dar lugar

a infecciones recurrentes. El biofilm también proporciona a las bacterias protección frente a la respuesta inmune del organismo y a la acción de los agentes antimicrobianos (43) (44) (5).

El resto de infecciones adquiridas en comunidad en su mayoría son producidas por otras enterobacterias gramnegativas (*Proteus* y *Klebsiella*), y grampositivas (*E. faecalis* y *Staphylococcus saprophyticus*) (5).

La ITU complicada suele estar producida por *E. coli* en el 50 % de los casos. El resto, se debe a otras enterobacterias como la *Pseudomonas aeruginosa* o *Enterococcus spp* y tiene un perfil polimicrobiano en cerca del 5 % de los casos, especialmente en pacientes complejos (5).

Las infecciones nosocomiales suelen ser causadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia*, *E. faecalis* y *S. epidermidis* (5).

#### **1.4. TRATAMIENTO**

El tratamiento antibiótico tiene buenos resultados en las ITU, tanto complicadas como no complicadas (42), sobre todo si se instaura un tratamiento empírico precoz y eficaz (45). La precocidad de instauración del tratamiento antibiótico constituye la medida más eficaz para limitar la duración del cuadro clínico y reducir el riesgo de complicaciones (1). Las guías proporcionan un importante marco para la toma de decisiones clínicas, si bien se deben considerar las situaciones individuales del paciente, sus comorbilidades, el tipo de infección, los factores de riesgo para la selección de microorganismos multirresistentes, la epidemiología local de resistencias ....etc. (5).

En el tratamiento de la ITU no complicada se emplean como primera elección la fosfomicina y la nitrofurantoína (46). Los betalactámicos y quinolonas son de segunda elección (47) (5) . Generalmente las infecciones no complicadas se tratan de forma empírica (1). En las ITU complicadas se utilizan antibióticos como cefalosporinas de segunda y tercera generación, carbapenems, penicilinas de amplio espectro y aminoglucósidos (48). En algunas ocasiones se pueden combinar varios antibióticos con el fin de ampliar el espectro, buscar un efecto sinérgico o evitar la selección de mutantes heterorresistentes (5).

El uso de antibióticos inadecuados da lugar a recaídas y/o complicaciones infecciosas, a la vez que pueden producir reacciones adversas (45). En este sentido el antibiótico ideal es aquel con alta eficacia sobre el germen sospechoso, con buena distribución corporal, alta concentración en vías urinarias y baja toxicidad, con respuesta rápida y efectiva al tratamiento, que evite la recurrencia y la aparición de resistencia antimicrobiana, como la fosfomicina (49).

La fosfomicina es un antibiótico bactericida que se utiliza como tratamiento empírico de la ITU no complicada. Se trata de un fármaco de bajo peso molecular con fijación proteica baja, lo que le permite una elevada difusión tisular (50). Presenta un rango de pH para su actuación muy amplio, de 4 a 11, siendo óptima a pH ácido entre 5,5 y 6. Tiene un grupo funcional epoxi, en el cual radica su actividad antibacteriana.

Existen varias formulaciones, intravenosa, oral e inhalada. Actualmente solo se encuentran disponibles la oral y la intravenosa, la inhalada no está comercializada. La

presentación oral cuenta con dos tipos, la sal trometamol y la sal cálcica. La intravenosa es la sal disódica (50).

Posee varios mecanismos de acción. El principal es la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana. Las bacterias utilizan la enzima MurA y el sustrato ácido fosfoenolpirúvico para la síntesis de peptidoglucanos, que posteriormente formarán parte de su pared celular. La fosfomicina compete por el fosfoenolpiruvato y presenta mayor afinidad por la enzima MurA, esto provoca la muerte celular y posterior lisis. La fosfomicina reduce también la adherencia de las bacterias a células epiteliales urinarias, tiene efecto inmunomodulador y es capaz de penetrar en biofilms reduciendo, erradicando y cambiando su estructura (50).

Su mecanismo de acción es único, lo que condiciona el hecho de que no existan resistencias cruzadas con este compuesto. Presenta capacidad sinérgica con otros antibióticos, incluyendo betalactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas (51).

Tiene un amplio espectro de acción que cubre una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas, presentando actividad frente a los principales géneros de la práctica clínica tales como *Escherichia coli*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella spp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter spp*, *Staphylococcus spp* y *Pseudomonas* (50).

Se considera una opción útil frente a patógenos resistentes (50). En los resultados del Estudio ARESC, llevado a cabo en mujeres con ITU no complicada, se observó que los niveles de resistencia de *E. coli* a fosfomicina se mantienen bajos (índice de resistencias < 3 %), probablemente porque su utilización se limita prácticamente a esta indicación, por su comodidad posológica que facilita el cumplimiento, por su no utilización en veterinaria, por su capacidad para inhibir a concentraciones subterapéuticas la adhesión de *E. coli* al epitelio vesical, y por su mecanismo de resistencia cromosómico y no cruzado con otros antibióticos (1). En el estudio de Losada et al. (42) se dedujo que la fosfomicina (preferentemente) y la nitrofurantoína, por su bajo porcentaje de no sensibilidad, continúan siendo tratamiento empírico de elección en Galicia en las ITU comunitarias no complicadas en mujeres. Esto coincide con los patrones de susceptibilidad en Europa y EE. UU., donde son consideradas como fármacos de primera elección en la mayoría de los países (42) (47).

## 1.5. RESISTENCIAS

Para recomendar un tratamiento empírico en las ITU se precisa conocer la epidemiología de la enfermedad, la sensibilidad y la tasa de resistencias locales a los antibióticos, ya que pueden variar a lo largo del tiempo. Se estima que el 90 % del consumo de antibióticos se produce en atención primaria, donde en la mayoría de las ocasiones se instaura de forma empírica, atendiendo a los datos de epidemiología local y al mapa de resistencias asociado (45), hasta contar con el urocultivo y antibiograma (49). Por ello se hace necesario conocer y actualizar periódicamente la etiología y el patrón local de sensibilidades de los uropatógenos más frecuentes a los antibióticos de uso habitual (1).

La fosfomicina se ha asociado con un rápido desarrollo de resistencia in vitro, pero parece haber discordancia con la resistencia clínica o in vivo, que se ha informado con poca frecuencia (52). La resistencia adquirida implica: modificaciones de los transportadores de membrana que evitan que la fosfomicina ingrese en la célula bacteriana, la adquisición de genes codificados por plásmidos que inactivan la fosfomicina y las mutaciones de MurA (enzima empleada por la fosfomicina para ejercer

su efecto bactericida). La frecuencia de mutación es mayor entre *Pseudomona aeruginosa* y *Klebsiella spp.* en comparación con *Escherichia coli* y se asocia con la concentración de fosfomicina. Las mutaciones en los reguladores de AMPc, los transportadores de fosfomicina y MurA parecen estar asociadas con un mayor coste biológico en *Enterobacteriaceae* pero no en *Pseudomonas spp.* La contribución de las enzimas inactivadoras de fosfomicina en la aparición y propagación de la resistencia a esta actualmente parece baja, pero su presencia en plásmidos transferibles puede proporcionar el mejor medio para la propagación de la resistencia a la fosfomicina en el futuro. Su coexistencia con genes que confieren resistencia a otras clases de antibióticos puede aumentar la aparición de cepas multirresistentes. Aunque las tasas de susceptibilidad varían, parecen aumentar en entornos con mayor uso de fosfomicina y entre patógenos resistentes a múltiples fármacos (53). En una revisión del 2010 los investigadores describieron sensibilidades a fosfomicina superiores al 85 %, por lo que la consideraron de elección en la ITU, incluso cuando es causada por cepas portadoras de BLEE (54). Los resultados del estudio ARESC llevado a cabo en 9 hospitales españoles mostraron que: el índice de resistencia de *E. coli* a fosfomicina fue menor del 3 %; las enterobacterias productoras de BLEE, que con mayor frecuencia son resistentes a antibióticos como quinolonas, cotrimoxazol, nitrofurantoína y aminoglucósidos, presentaron una resistencia a fosfomicina del 1.9 % (1).

Con el uso de los antimicrobianos fueron surgiendo cepas resistentes a los antibióticos con el consiguiente descenso de la efectividad de los tratamientos (55). El uso inadecuado e indiscriminado de los antimicrobianos es uno de los principales factores que contribuyen a la aparición de resistencias. Factores de riesgo como la edad avanzada, sondaje urinario, tratamiento antibiótico previo, ITU complicada o de repetición y antecedentes de hospitalización o cuidados sanitarios también se han relacionado con el aislamiento de microorganismos resistentes (45).

España es uno de los principales países en que se consumen más antibióticos y tiene uno de los niveles más altos de resistencia a los antimicrobianos (56), estando por encima de la media europea (45).

El aumento de la resistencia antimicrobiana ha sido tan significativo que en menos de una generación se ha pasado de prever el fin de las infecciones microbianas a no disponer de antimicrobianos efectivos para pacientes con infecciones microbianas graves. Ya se está viendo cómo estas infecciones ocupan los primeros puestos entre las causas más significativas de muerte. Este problema ya ha sido reconocido por el Director de la OMS, que declaró que la resistencia a los antimicrobianos era una de las mayores amenazas para la salud pública mundial (57).

## 2. OBJETIVOS

La fosfomicina es el antibiótico empírico de elección en las infecciones urinarias, siendo así el más prescrito en atención primaria.

Es frecuente que esta patología se vuelva recurrente en un gran número de pacientes a pesar de haber recibido este tratamiento antibiótico.

De esta forma, los objetivos de este trabajo serán los siguientes:

- Determinar la efectividad de la fosfomicina administrada a pacientes con síntomas urinarios.
- Determinar a cuántos pacientes se le ha realizado un urocultivo pretratamiento.
- Determinar a cuántos pacientes se le ha realizado un urocultivo postratamiento.
- Describir el perfil de pacientes a los que se le ha administrado fosfomicina por signos y/o síntomas urinarios.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo que se realiza sobre pacientes a los que se les ha dado fosfomicina por presentar signos o síntomas compatibles con infección del tracto urinario.

#### **3.1. ÁMBITO DEL ESTUDIO**

Cupo médico del Centro de Salud de Bertamiráns (Ames).

#### **3.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Todos los pacientes de un cupo de medicina de familia que han recibido fosfomicina al consultar por signos o síntomas urinarios entre febrero y octubre de 2019.

#### **3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Aquellos pacientes que han recibido fosfomicina por causas no urinarias.
- Aquellos pacientes en los que se desconocía el motivo de la prescripción de fosfomicina.
- Pacientes con profilaxis antibiótica con fosfomicina.
- Pacientes con patología urinaria crónica con infecciones urinarias de repetición y prescripción empírica de fosfomicina.
- Pacientes no pertenecientes al cupo médico (cuando se ha prestado asistencia a pacientes desplazados o de otros cupos y no se ha podido realizar el seguimiento).

#### **3.4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA Y TAMAÑO MUESTRAL**

##### **3.4.1. Selección de la muestra**

Se solicitó a la Dirección de Farmacia el listado de pacientes del cupo médico con prescripción de fosfomicina en el período de estudio. El médico responsable del cupo revisó la historia clínica de todos los pacientes en relación a la prescripción de fosfomicina y elaboró una base de datos anónima, es decir, a cada paciente se le asignó un número, y también se recogieron las variables. Por lo que los datos de este trabajo han sido seudonimizados para su tratamiento anónimo en este estudio.

##### **3.4.2. Tamaño Muestral**

Partimos de 44 pacientes que, tras aplicar los criterios de exclusión, obtuvimos un tamaño muestral de 28.

#### **3.5. VARIABLES**

Se recogieron los siguientes datos de la historia clínica:

- Sexo
- Edad
- Embarazo
- Relación con la actividad sexual

- Presencia de síntomas urinarios
- Síntomas y signos
- Tiempo de evolución de los síntomas
- Tratamiento administrado: fosfomicina 1 día (3g monodosis) / fosfomicina 2 días (3 g)
- Tira de reactiva de orina
- Realización de urocultivo preantibiótico
- Resultado de urocultivo preantibiótico
- Realización de urocultivo postantibiótico
- Resultado de urocultivo postantibiótico
- Tiempo de recidiva
- Antibiótico de segunda elección
- Enfermedades crónicas

### **3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizan inicialmente herramientas de estadística descriptiva para caracterizar y analizar los datos.

- Para el estudio descriptivo de los datos se utilizó el programa Excel 2003.
- Las variables cualitativas se describen con su distribución de frecuencias.
- Las variables cuantitativas se resumen a través de la media, la mediana y la desviación estándar.
- La edad, a pesar de ser recogida en este estudio como una variable cuantitativa discreta, como toma una gran cantidad de valores, será también tratada como cuantitativa continua (agrupada intervalos) para su mejor representación.

Para profundizar en el análisis se emplean algunas herramientas de la Inferencia Estadística paramétrica en la medida de las posibilidades de nuestra muestra.

- Para intentar determinar una posible asociación entre la variable recidiva con la edad y con los factores de riesgo de ITU complicada se utilizó el Test de Fisher.
- Para estimar la proporción de personas que no recidivaron tras recibir el tratamiento se empleó la estimación mediante intervalo de confianza.
- Todos los cálculos de inferencia estadística se realizaron con el programa de distribución libre R (3.6.3).

### **3.7. CEIM**

Se dispone del informe favorable del Comité de Ética de Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA

Se seleccionaron 44 pacientes que habían tomado fosfomicina entre febrero y octubre de 2019. De éstos se eliminaron 16 por no cumplir criterios.

Motivos de exclusión de pacientes: 7 pacientes se excluyeron por haberse cambiado de cupo médico de atención primaria; una paciente se excluyó por tener patología urinaria crónica con infecciones urinarias de repetición y prescripción empírica de fosfomicina; otra se excluyó por no haber recibido fosfomicina como tratamiento de primera elección de ITU; 7 pacientes se excluyeron por no constar en la historia clínica el motivo de prescripción del antibiótico.

En total se incluyeron en el estudio 28 pacientes.

#### 4.1.1. Sexo

Las 28 pacientes fueron todas mujeres.

#### 4.1.2. Edad

La edad media de las pacientes de este estudio fue de 54 años, con un rango comprendido entre los 16 y los 91 años (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1. Medidas de frecuencia y dispersión de la variable edad.

PARÁMETRO	EDAD (AÑOS)
Edad media	54
Mediana	48
Desviación estándar	23,69
Máximo	91
Mínimo	16

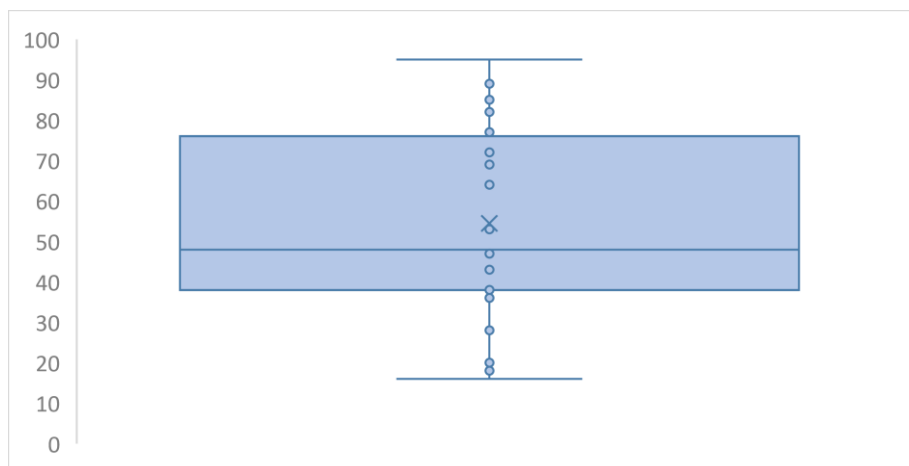


Figura 1. Diagrama de caja de la variable edad.

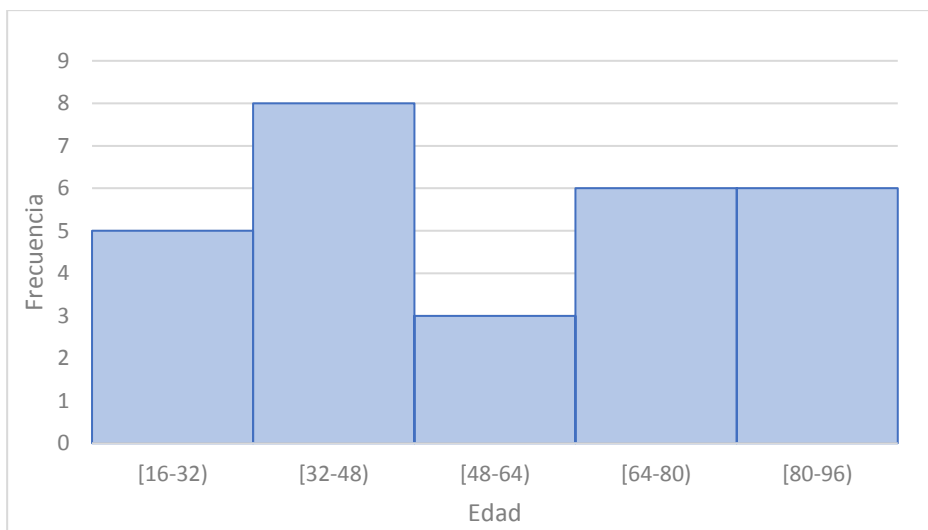


Figura 2. Histograma de la variable edad.

Dado que esta variable toma una gran cantidad de valores, se decidió agruparlos en intervalos para su mejor representación en un histograma. Como se puede apreciar, el intervalo predominante es el que comprende edades entre los 32 y los 47 años de edad (Figura 2).

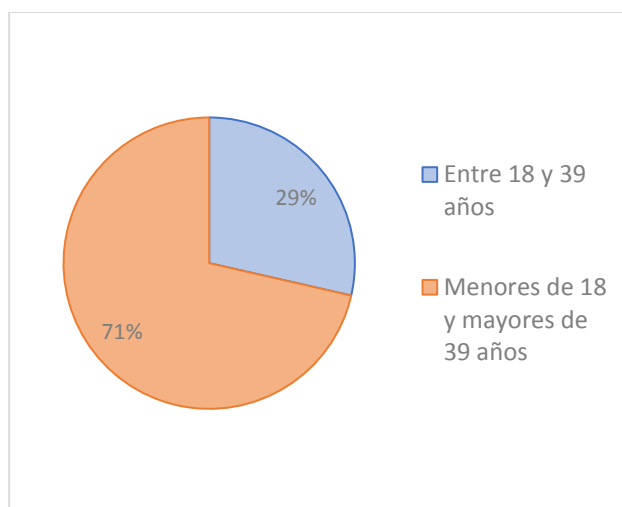


Figura 3. Diagrama de sectores de la variable edad.

El 29 % de las pacientes se hallaban dentro del intervalo del pico de incidencia de la infección: entre los 18 y los 39 años. (Figura 3).

#### 4.1.3. Otras variables

Ninguna de las mujeres del estudio estaba embarazada. En cuanto a las relaciones sexuales, esta variable no estaba recogida en la historia clínica.

## 4.2. SÍNTOMAS Y SIGNOS

### 4.2.1. Presencia de síntomas

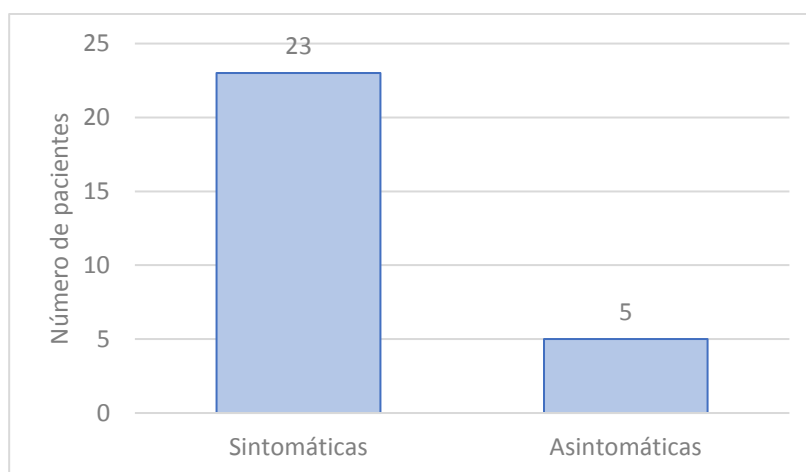


Figura 4. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable síntomas.

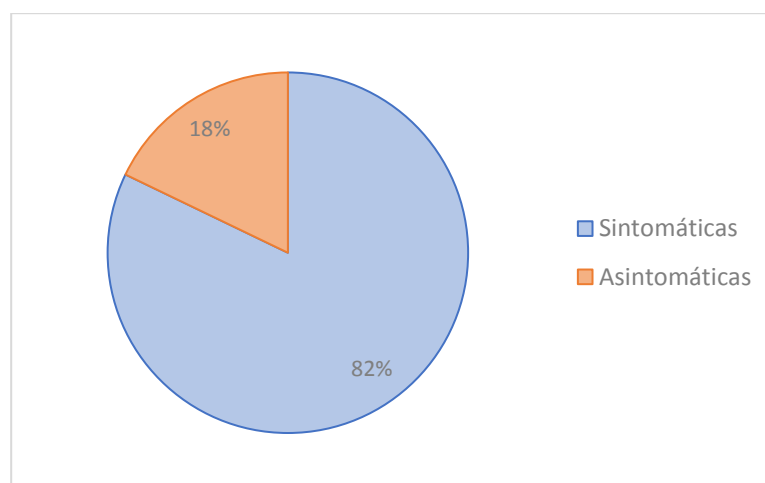


Figura 5. Diagrama de sectores de la variable síntomas.

En este estudio se trató con fosfomicina a 23 pacientes que tenían síntomas de ITU: disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico, hematuria macroscópica y otros. Se prescribió también el antibiótico a 5 pacientes con bacteriuria asintomática (definida como la demostración de cultivos significativos de gérmenes en la orina sin sintomatología clínica), tira reactiva de orina positiva y/o analítica sanguínea con orina elemental de ITU (Figura 4).

A las 5 pacientes asintomáticas se les prescribió fosfomicina ante el hallazgo ocasional de signos de infección de orina en análisis de rutina, con o sin comprobación de cultivos. En los casos en los que se realizó cultivo éste debía identificar un germen sensible a la fosfomicina en el antibiograma. En todos los casos el tratamiento se indicó a pesar de la ausencia de síntomas en la paciente.

#### 4.2.2. Tipos de síntomas

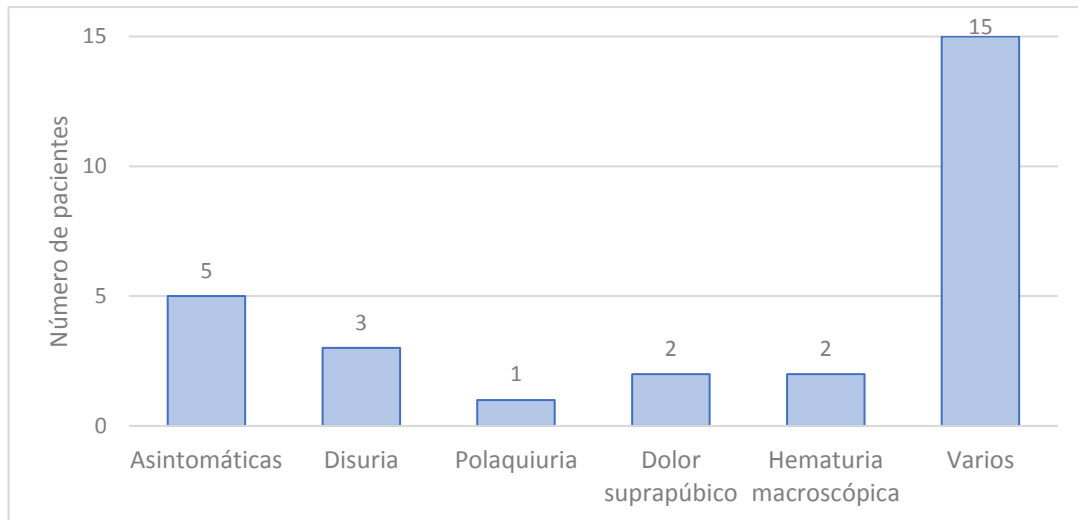


Figura 6. Diagrama de barras de las frecuencias absolutas de la variable síntomas.

Entre los síntomas estudiados se encuentran la disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico, hematuria macroscópica y varios (combinación de los anteriores y/u otros) (Figura 6).

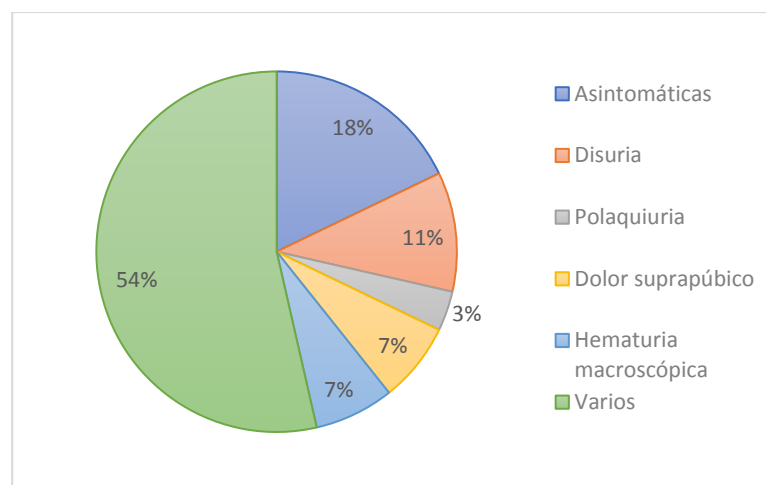


Figura 7. Diagrama de sectores de la variable síntomas.

Más de la mitad de las pacientes (54 %) debutaron con varios síntomas de infección urinaria, coincidiendo con la forma de presentación característica de la enfermedad. Solo el 28 % de estas debutó con un solo síntoma (Figura 7).

#### 4.3. TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS

Esta variable mide el número de días que las pacientes estuvieron sintomáticas antes de acudir a la consulta médica.

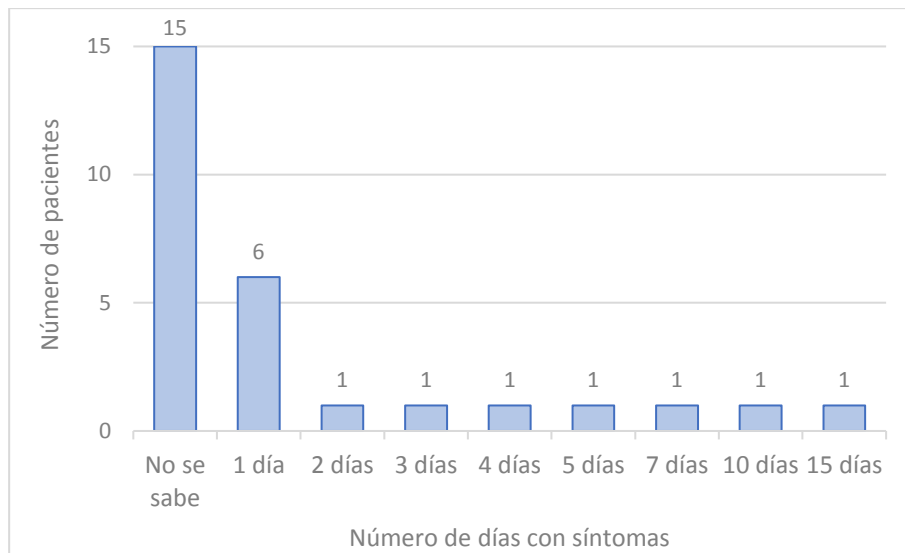


Figura 8. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tiempo de evolución de los síntomas.

En la mayor parte de pacientes no constaban en la historia clínica los días de evolución de los síntomas. Como se puede apreciar en el diagrama de barras, este período es bastante variable entre las distintas pacientes. No obstante, entre las que se conoce la fecha de inicio de los síntomas son mayoría las que consultaron por presentar síntomas en las 24 horas previas (Figura 8).

En la siguiente tabla se recogen los parámetros relativos a las pacientes en las que se conoce el tiempo de evolución de los síntomas. La media de días que las pacientes estuvieron con síntomas antes de acudir a consulta es de 4 (Tabla 2).

Tabla 2. Medidas de frecuencia y dispersión de la variable tiempo de evolución de los síntomas cuando esta es conocida.

PARÁMETRO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LOS SÍNTOMAS (DÍAS)
Media	4
Mediana	2
Desviación estándar	4,17
Máximo	15
Mínimo	1

#### 4.4. TIRA REACTIVA DE ORINA

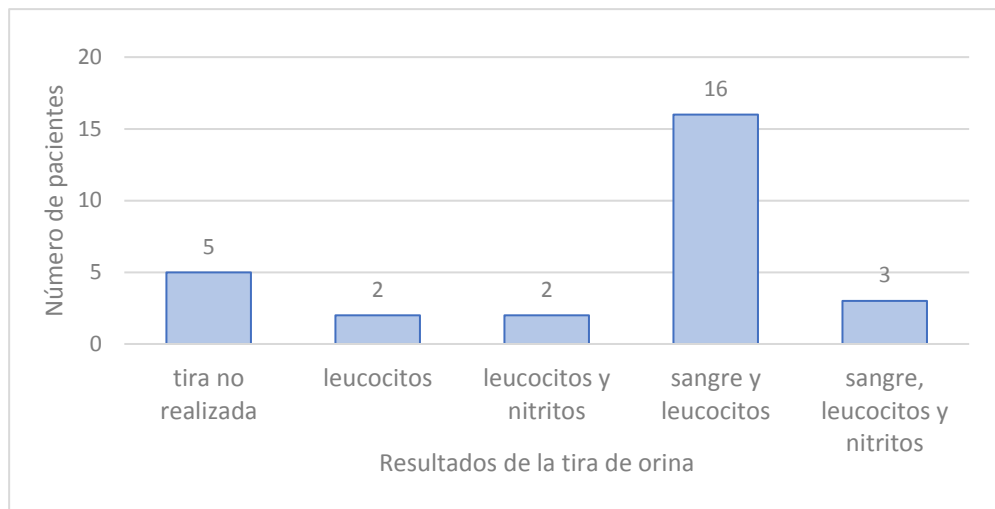


Figura 9. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tira reactiva de orina.

No se realizó la prueba a 5 pacientes. El resultado más frecuente en las tiras de orina realizadas fue sangre y leucocitos positivos. En todas las pruebas hubo leucocitos positivos (Figura 9).

Todas las pacientes a las que no se les realizó la tira de orina presentaban síntomas compatibles con infección urinaria, una de ellas también tenía un urocultivo previo positivo para *E. coli*.

#### 4.5. TRATAMIENTO

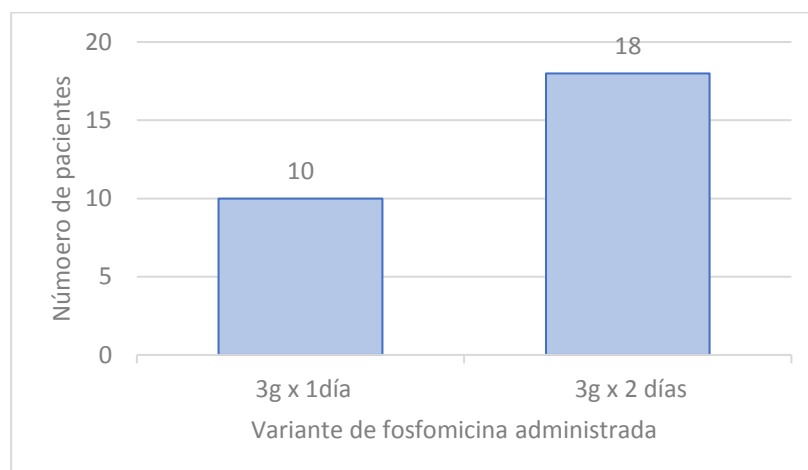


Figura 10. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tratamiento.

En este estudio se comprobó que más de la mitad de las pacientes recibieron dos dosis de fosfomicina separadas en 24 horas (Figura 10).

## 4.6. UROCULTIVO PRETRATAMIENTO

### 4.6.1. Urocultivos realizados

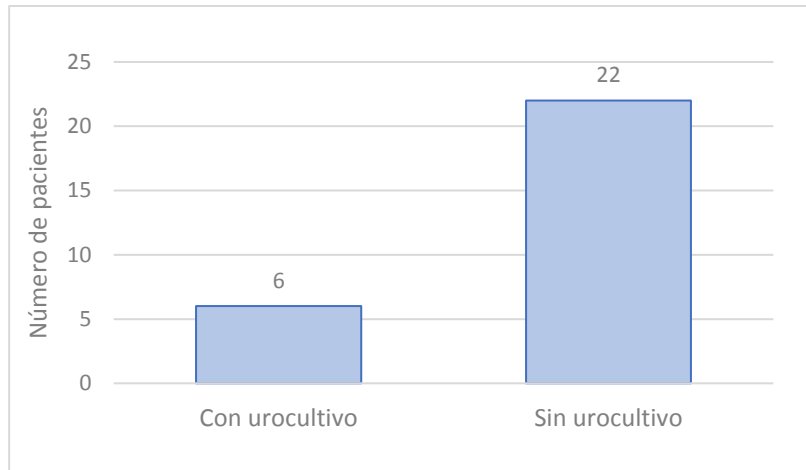


Figura 11. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable urocultivo pretratamiento.

Se realizaron urocultivos a 6 pacientes antes de la prescripción la fosfomicina (Figura 11).

### 4.6.2. Características de las pacientes a las que se les realizó urocultivo

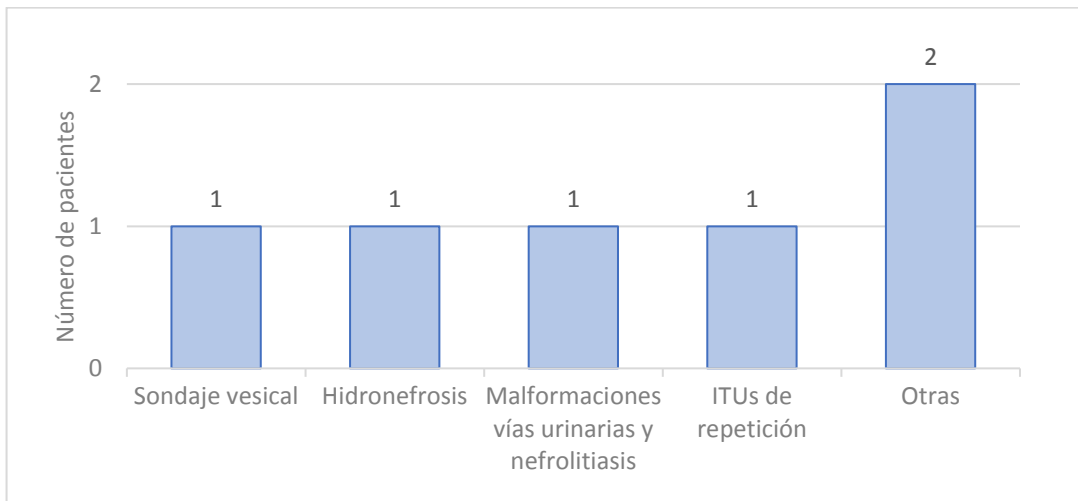


Figura 12. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de comorbilidades de las pacientes con urocultivo.

De las 6 pacientes a las que se les realizó urocultivo, 3 presentaban respectivamente los siguientes factores de riesgo para ITU complicada: sondaje vesical; hidronefrosis bilateral; doble sistema uretral, nefrolitiasis y en consecuencia ITUs de repetición. Otra paciente presentaba ITUs de repetición. Las dos restantes no presentaban factores de riesgo de infección urinaria complicada, pero sí tenían otras comorbilidades asociadas (Figura 12).

#### 4.7. RESULTADOS DEL UROCULTIVO PRETRATAMIENTO

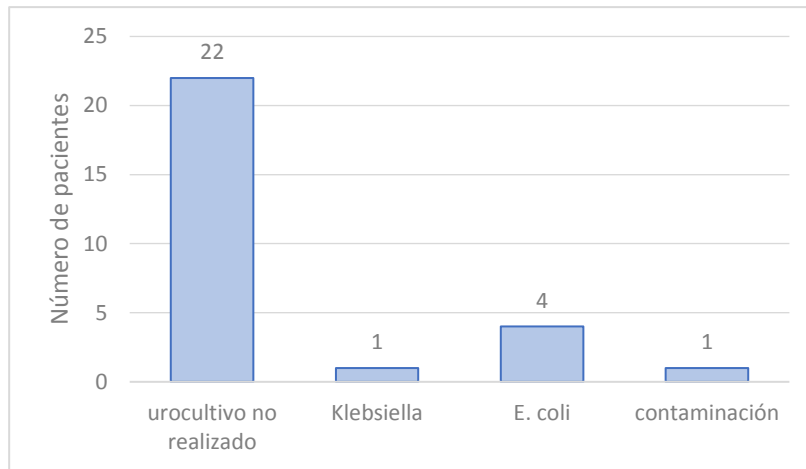


Figura 13. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable resultados del urocultivo pretratamiento.

En los urocultivos realizados *E. coli* fue el microorganismo más aislado, en un total de 4 pacientes. En uno de los urocultivos se aisló *Klebsiella*. (Figura 13).

Tabla 3. Relación de comorbilidades de las pacientes con el microorganismo aislado.

COMORBILIDADES	MICROORGANISMO AISLADO
Sondaje vesical	<i>E. coli</i>
Hidronefrosis bilateral	<i>E. coli</i>
Doble sistema renoureteral, nefrolitiasis, ITUs de repetición	<i>E. coli</i>
ITUs de repetición	<i>Klebsiella</i>
Otras	<i>E. coli</i>

Como se observa en la tabla 3, en todas las pacientes con infección urinaria complicada se aisló *E. coli*. La paciente en la que se aisló *Klebsiella* padecía ITUs de repetición (Tabla 3).

#### 4.8. UROCULTIVO POSTRATAMIENTO

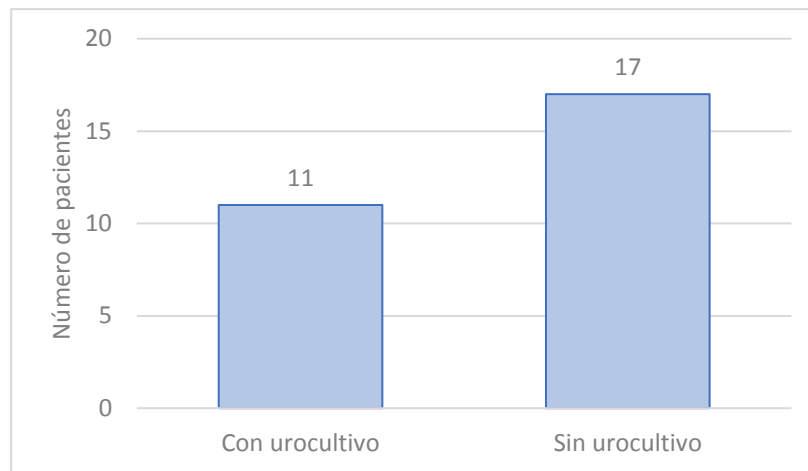


Figura 14. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable urocultivo postratamiento.

En este estudio se comprobó que se realizaron urocultivos a 11 pacientes después de haber recibido fosfomicina para el tratamiento de la infección urinaria (Figura 14). Dos de ellas habían presentado recidiva sintomática de la infección.

#### 4.9. RESULTADOS DEL UROCULTIVO POSTRATAMIENTO

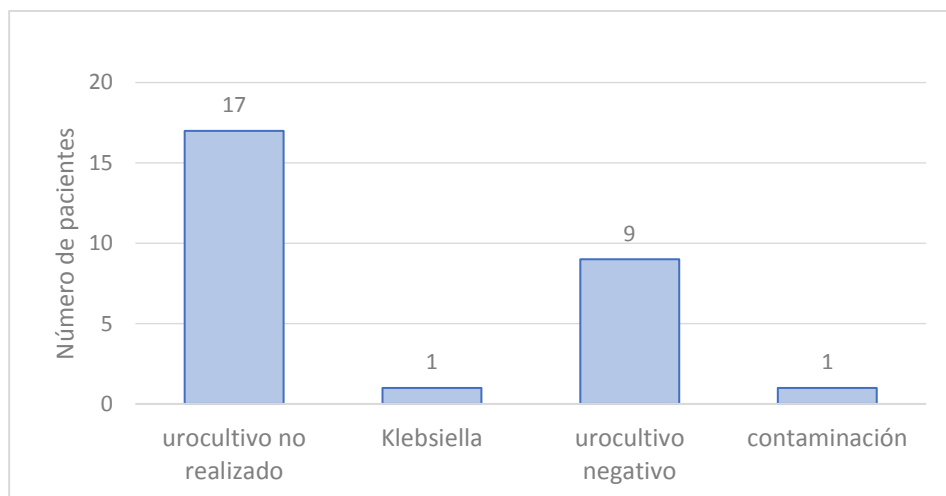


Figura 15. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable resultados del urocultivo postratamiento.

De los 11 urocultivos que se realizaron postratamiento: 9 salieron negativos, en uno se aisló *Klebsiella* y en otro hubo contaminación (Figura 15).

A pesar de que el espectro de actividad de la fosfomicina cubre gran parte de patógenos grampositivos y gramnegativos (incluyendo *E. coli* y *Klebsiella*), en el urocultivo de una paciente se aisló *Klebsiella* después de haber recibido el tratamiento con este antibiótico (Figura 15).

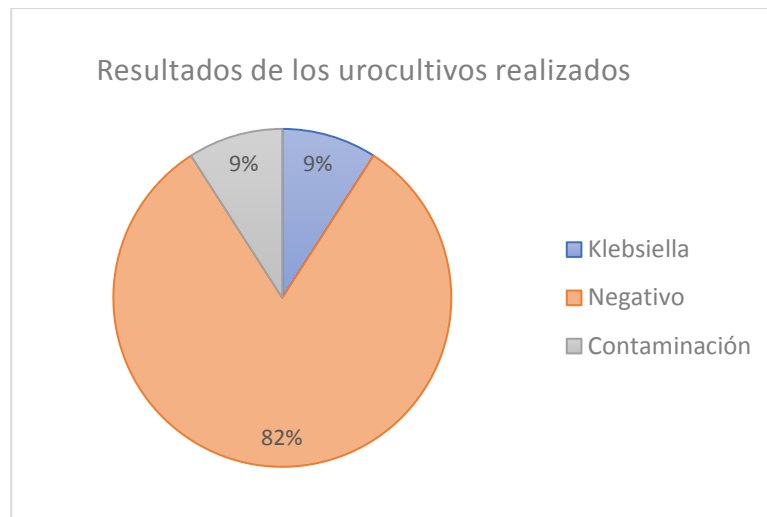


Figura 16. Diagrama de sectores de los resultados de los urocultivos realizados postratamiento.

El 82 % de los urocultivos realizados después de la administración de la fosfomicina fueron negativos. Esto quiere decir que el fármaco fue efectivo en el tratamiento de estas infecciones (Figura 16).

#### 4.10. TIEMPO DE RECIDIVA

##### 4.10.1. Presencia de recidiva

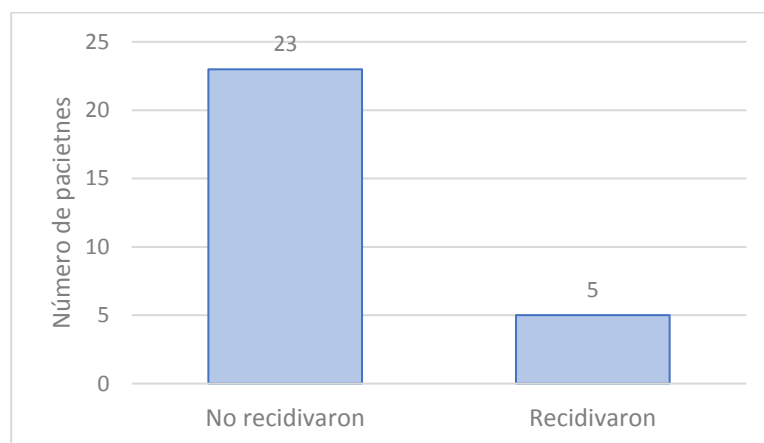


Figura 17. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tiempo de recidiva.

De las 28 las pacientes del estudio, 5 presentaron recidiva después de haber recibido fosfomicina para el tratamiento de la infección urinaria (Figura 17).

##### 4.10.2. Tiempo de recidiva

El tiempo de recidiva es el número de días que pasaron desde que las pacientes finalizaron su tratamiento antibiótico hasta que acudieron a la consulta ante la presencia de síntomas y/o signos sugestivos de recidiva de infección urinaria.

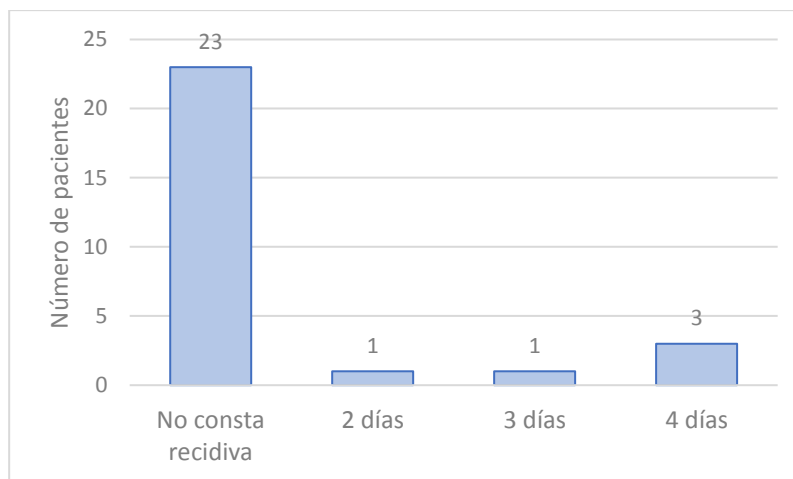


Figura 18. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable tiempo de recidiva.

La mayoría de las pacientes a las que se trató con fosfomicina no recidivaron. Solo lo hicieron 5 (Figura 18).

En las pacientes que recidivaron, la media de días de recidiva fue de 3 (Tabla 4).

Tabla 4. Medidas de frecuencia y dispersión de la variable tiempo de recidiva.

PARÁMETRO	TIEMPO DE RECIDIVA (DÍAS)
Media	3,40
Mediana	4
Desviación estándar	0,80
Máximo	4
Mínimo	2

#### 4.11. ANTIBIÓTICO DE SEGUNDA ELECCIÓN

Los antibióticos de segunda elección son aquellos que se prescribieron a las pacientes ante la recidiva de la infección urinaria posterior al tratamiento de la misma con fosfomicina.

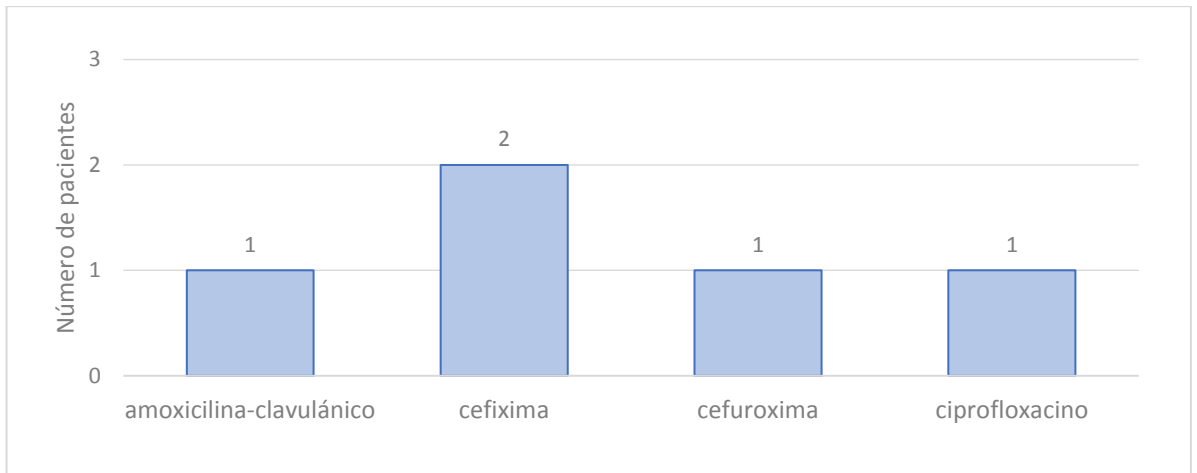


Figura 19. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable antibiótico de segunda elección.

Como tratamiento de segunda elección se prescribieron betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y quinolonas (Figura 19).

Los antibióticos betalactámicos fueron prescritos de forma empírica tras la recidiva sintomática de las pacientes. El ciprofloxacino se prescribió ante la presencia de un urocultivo postratamiento positivo para *Klebsiella* (Tabla 5).

Tabla 5. Motivos de prescripción del antibiótico de segunda elección.

ANTIBIÓTICO	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN
amoxicilina-clavulánico	Recidiva sintomática
cefixima	Recidiva sintomática
cefixima	Recidiva sintomática
cefuroxima	Recidiva sintomática
ciprofloxacino	Urocultivo postratamiento positivo para <i>Klebsiella</i>

#### 4.12. ENFERMEDADES CRÓNICAS

En el estudio se registró el número de pacientes que presentaban enfermedades crónicas concomitantes, incluyendo las que constituyen factores de riesgo a la hora de padecer infección del tracto urinario, como la patología urológica previa y la diabetes.

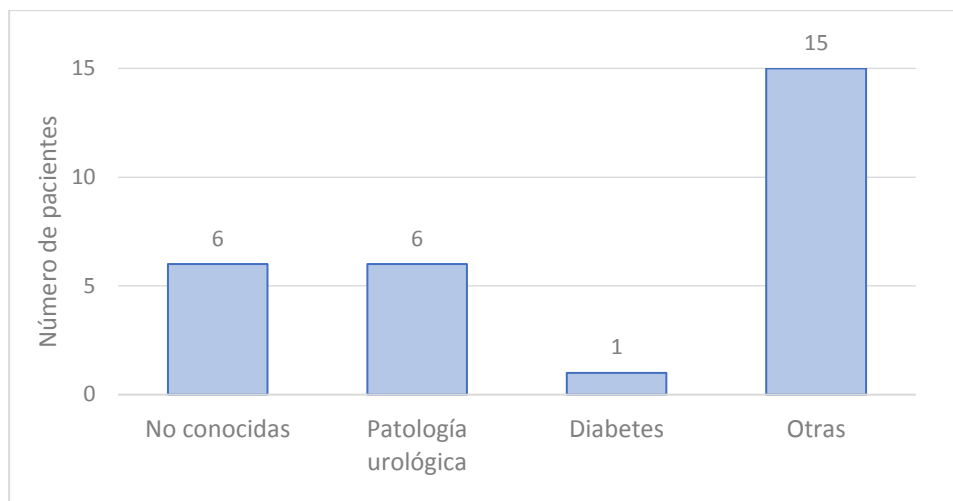


Figura 20. Diagrama de barras de frecuencias absolutas de la variable enfermedades crónicas.

Se contabilizaron 6 pacientes con antecedentes de patología urológica, entre ellos destacan: sondaje vesical, hidronefrosis bilateral, doble sistema ureteral, nefrolitiasis e ITUs de repetición (Figura 20).

Una de las pacientes era diabética (Figura 20).

En cuanto al resto de pacientes, 15 padecían otras enfermedades no relacionadas con la ITU y 6 no tenían enfermedades conocidas (Figura 20).

#### **4.13. ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE RECIDIVA DE INFECCIÓN URINARIA Y OTRAS VARIABLES: EDAD Y PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA**

##### **4.13.1. Estudio de asociación entre tener una edad inferior a 39 años y presentar recidiva de ITU tras su tratamiento con fosfomicina**

Se quiere comprobar si la variable recidiva guarda relación con otras variables del estudio como la edad y la presencia de factores de riesgo de ITU complicada.

Consideramos que el fármaco fue efectivo cuando no hubo recidiva, que se define como la recaída producida por el mismo germen que la infección inicial en un período inferior a dos semanas después de la finalización del antibiótico (si el período fuese superior se consideraría reinfección). La recidiva sugiere fallo del tratamiento (58) (46).

Se pretende comprobar si la edad influye a la hora de tener recidiva de infección urinaria después del tratamiento de la misma con fosfomicina. Para ello se analiza la asociación entre las variables edad y recidiva. Como se considera que el pico de incidencia de infección urinaria no complicada se da en mujeres sexualmente activas entre los 18 y los 39 años (59), analizaremos si las pacientes que tienen este rango de edad recidivan más.

Para analizar la asociación entre estas dos variables, en un estudio de estas características sería conveniente utilizar el Test Chi-cuadrado de independencia, que se emplea para determinar si existe asociación entre dos variables cualitativas, en este caso la edad y la recidiva. El requisito principal para garantizar unos resultados suficientemente precisos en el test consiste en que cada nivel debe tener al menos 5 eventos esperados (de acuerdo con la hipótesis de independencia) y el número de

observaciones totales (n) debe ser mayor de 30. En caso de no cumplirse esta condición, el test pierde precisión. Ya que este estudio cuenta con una muestra muy pequeña que no cumple los requisitos del Test Chi-cuadrado, se recurre al Test de Fisher, que permite analizar muestras de menor tamaño.

Tabla 6. Tabla de contingencia recidiva \* edad

		RECIDIVA		Total
		SI	NO	
EDAD	Menores de 39	4	5	9
	Mayores de 39	1	18	19
	Total	5	23	28

Los resultados del Test de Fisher muestran que existen diferencias significativas entre ambas variables ( $p= 0,025$ ). El OR tiene un valor elevado ( $OR= 12,758$ ), lo que indica que ser menor de 39 años puede estar relacionado con tener una mayor recidiva de infección de orina.

#### 4.13.2. Estudio de asociación entre tener factores de riesgo de infección urinaria complicada y presentar recidiva de ITU tras su tratamiento con fosfomicina

En la variable enfermedades crónicas se recogen entre otras: las anomalías funcionales y estructurales del sistema urogenital y patologías urológicas concomitantes, incluyendo sondaje vesical, hidronefrosis bilateral, doble sistema renoureteral, nefrolitiasis e ITUs de repetición; la presencia de diabetes. Estas condiciones son consideradas factores de riesgo de la infección urinaria complicada.

Se estudia la asociación entre tener factores de riesgo de infección urinaria complicada y presentar recidiva de esta infección tras su tratamiento con fosfomicina.

Tabla 7. Tabla de contingencia recidiva \* factores de riesgo de ITU complicada

		RECIDIVA		Total
		SI	NO	
FACTORES DE RIESGO DE ITU COMPLICADA	SI	1	6	7
	NO	4	17	21
	Total	5	23	28

Los resultados del Test de Fisher indican que no existen diferencias estadísticamente significativas para establecer una relación entre tener factores de riesgo de infección urinaria complicada y presentar recidiva de ITU tras su tratamiento con fosfomicina ( $p = 1$ ).

#### 4.14. ESTIMACIÓN DEL INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA PROPORCIÓN DE PACIENTES EN LAS QUE FUE EFECTIVA LA FOSFOMICINA

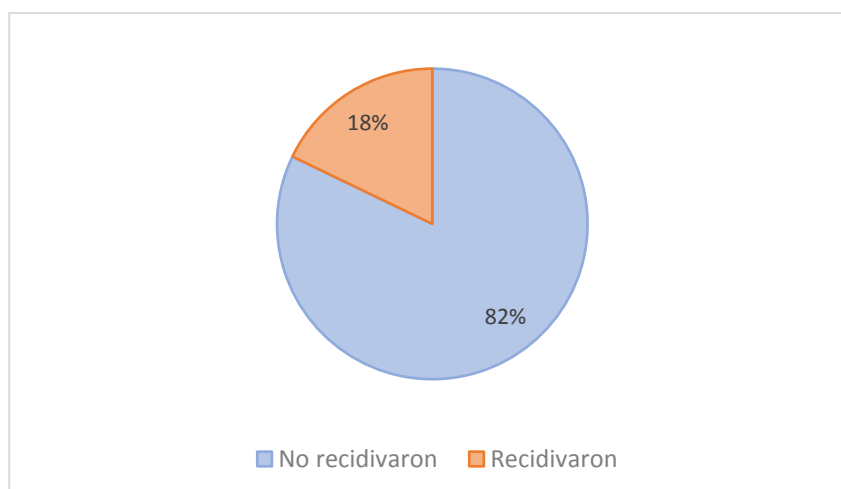


Figura 21. Diagrama de sectores de la variable recidiva.

La fosfomicina fue efectiva en el 82 % de las pacientes, que no presentaron recidiva, con un intervalo de confianza al 95 % del (67 %, 96 %).

## 5. DISCUSIÓN

Todas las participantes en la muestra fueron mujeres, con una edad media de 54 años. Esto coincide con otros estudios publicados en los que se demuestra la mayor prevalencia de ITU en el sexo femenino en la población general (4) (2) (46).

La ITU no complicada es la infección más prevalente en mujeres jóvenes (46). El paciente con infección urinaria que habitualmente se presenta en la consulta es una mujer joven, sexualmente activa y sana. El pico de incidencia se da en las edades de máxima actividad sexual, de los 18 a los 39 años (59), en este estudio se ha visto que el 29 % de las pacientes se encontraba dentro de este rango etario.

Las relaciones sexuales y la frecuencia con la que estas se mantienen pueden ser factores de riesgo a la hora de padecer infecciones urinarias según apuntan varios estudios (8) (10). En un estudio de casos y controles de mujeres con y sin antecedentes de infecciones urinarias recurrentes, la frecuencia de las relaciones sexuales fue el factor de riesgo más importante para las infecciones urinarias recurrentes (11). Se quiso investigar esta variable, pero no fue posible su estudio al no estar recogida en la base de datos que se facilitó.

En este trabajo se decidió estudiar si había mujeres embarazadas entre las pacientes debido a que la ITU es la complicación médica más frecuente en el embarazo (46), con una frecuencia entre el 5 y 10 % (17). Ninguna de las pacientes del estudio estaba embarazada, por lo que no se pudo estudiar si esta variable tenía relación con la infección urinaria.

La ITU se caracteriza por la aparición de sintomatología irritativa típica: disuria, urgencia, tenesmo vesical y polaquiuria (síndrome miccional). Se suele acompañar de hematuria, ocasionalmente de dolor suprapúbico y más infrecuentemente de febrícula (46).

Los síntomas hallados en el estudio se encuentran entre los más frecuentes de esta patología, que serían suficientes para diagnosticar una ITU no complicada en pacientes sin factores de riesgo, ya que el diagnóstico de esta se basa en la clínica (60). Estos son: disuria, polaquiuria, dolor suprapúbico, hematuria y varios (combinación de los anteriores y/u otros).

En este trabajo se vio que se trató la infección urinaria a 5 pacientes asintomáticas y que 4 de ellas tenían una edad superior a los 69 años. Esto puede estar relacionado con que las infecciones en el paciente mayor presentan una menor expresividad clínica y suelen desarrollarse de forma atípica, con una sintomatología más larvada que en los pacientes jóvenes, en especial si el paciente presenta criterios de fragilidad. Por ello, no es extraño que el primer síntoma de una infección sea la aparición de un síndrome geriátrico o simplemente un deterioro físico o cognitivo, lo que suele condicionar un retraso en su diagnóstico si no se tiene un alto índice de sospecha. En estos pacientes existe un incremento de la morbimortalidad y un empeoramiento del pronóstico global respecto al resto de la población (61).

El tiempo de evolución de los síntomas fue variable entre las distintas pacientes. En la mayor parte no constaban en la historia clínica los días de evolución.

La tira reactiva de orina es una prueba complementaria que consiste en la detección de la enzima esterasa leucocitaria (EL) y nitritos. Estos son indicadores indirectos de la presencia de bacterias y/o leucocitos en la orina (5). La positividad conjunta

de ambos indicadores aumenta la sensibilidad de la prueba (62). En este estudio el 22 % de las pacientes a las que se realizó la prueba presentó positividad conjunta para ambos indicadores.

La amplia disponibilidad de las tiras reactivas de orina en Atención Primaria las convierte en una valiosa ayuda diagnóstica, ya que poseen una alta especificidad, sensibilidad y valor predictivo positivo (mayor del 90 %) (62). Además son fáciles de realizar, rápidas y baratas (5). Los datos de este trabajo muestran que la prueba se realizó al 82 % de las pacientes y que todas a las que no se les realizó, presentaban síntomas compatibles con infección urinaria, una de ellas también contaba con un urocultivo previo positivo para *E. coli*.

Este estudio fue realizado para determinar la efectividad de la fosfomicina en pacientes con síntomas de infección del tracto urinario inferior, basándonos en que la fosfomicina en presentación oral (fosfomicina trometamol) está indicada como tratamiento empírico en pacientes con síntomas sugestivos de infección urinaria, así como en infecciones urinarias causadas por microorganismos sensibles a ésta, siendo *E. coli* la más frecuente (42) (1).

La presentación oral de este antibiótico consta de sobres con una dosis de 3 g de fosfomicina cada uno. Se puede dar un sobre un solo día o dos sobres dos días. En la ficha técnica de la fosfomicina se indica: en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres adultas y adolescentes (mayores de 12 años) 1 sobre de 3g (una sola dosis); en las profilaxis de infecciones urinarias tras una intervención quirúrgica y maniobras transuretrales diagnósticas 1 sobre de 3g 3 horas antes y otro sobre, 24 horas después de la intervención (63). Se pudo comprobar que el 36 % de las pacientes del estudio fueron tratadas con un sobre un solo día y el 64 % con dos sobres dos días.

El urocultivo es el método de referencia para el diagnóstico de ITU. Actualmente no se recomienda la realización sistemática de urocultivo en mujeres con cistitis aguda no complicada, ya que la etiología y el patrón de sensibilidad a antibióticos de los uropatógenos más frecuentes es fácilmente predecible. En este estudio no se realizó urocultivo al 79 % de las pacientes, a las que se prescribió fosfomicina de forma empírica en base a parámetros clínicos apoyados por los resultados de la tira reactiva de orina. La recomendación actual es prescribir tratamiento antibiótico empírico, en base a la sintomatología clínica, según el patrón de sensibilidad local de *E. coli* (46). En nuestro medio el microorganismo aislado más frecuente es *E. coli*. Así lo indica el “Protocolo de diagnóstico e tratamiento da infección urinaria” de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela, que muestra que este microorganismo tiene una sensibilidad del 96,25 % a la fosfomicina (48).

En las ITU complicadas el espectro etiológico es mucho más amplio y los agentes causales presentan con mayor frecuencia resistencia a los antibióticos más habituales, por lo que el urocultivo y el antibiograma de los uropatógenos aislados resultan fundamentales para optimizar el tratamiento. De igual forma, se requiere realizar urocultivo pretratamiento en ITU recurrentes (46). Estas indicaciones de urocultivo pretratamiento coinciden con los datos recogidos en el estudio, en el que del 21 % de pacientes a las que se realizó urocultivo, la mitad de ellas tenían factores de riesgo de ITU complicada y una padecía ITUs de repetición.

La mayoría de las ITU están causadas por *Escherichia coli*, responsable de 70-95 % de casos de cistitis no complicada (42). En las ITU recurrentes y complicadas, las enterobacterias causan entre el 60 % y el 75 % de las infecciones, siendo *E. coli* de nuevo

el agente causal más frecuente (46). Este estudio dispone de los resultados obtenidos en los urocultivos realizados antes de la prescripción de fosfomicina a las pacientes con infección urinaria. *E. coli* fue el microorganismo aislado más frecuente, coincidiendo con estos datos (42) (46).

Una vez terminado el tratamiento antibiótico, sólo debe solicitarse un urocultivo si los síntomas persisten o recurren precozmente. En este estudio se solicitó el urocultivo postratamiento al 39 % de las pacientes, dos de ellas habían presentado recidiva sintomática de la infección. En general, no se recomienda realizar urocultivo de control a pacientes que quedan asintomáticos después del tratamiento (46). Los resultados de los urocultivos postratamiento realizados en el estudio fueron en su mayoría (82 %) negativos y en uno de ellos se aisló *Klebsiella*. Estos resultados implican que la fosfomicina fue efectiva en el 82 % de las pacientes a las que se le realizó el urocultivo postratamiento, ya que éste fue negativo.

En los últimos años se ha producido un incremento global de la resistencia a antimicrobianos, principalmente en bacilos Gram-negativos, con un incremento progresivo de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de BLEE (5) (46). Algunos estudios indican que España tiene uno de los niveles más altos de resistencias antimicrobianas además encontrarse entre los países más consumidores de antibióticos (56) (64).

En un estudio publicado en 2019, donde se compararon las guías de tratamiento de ITU en 15 países europeos, las tasas de resistencia de *E. coli* en España (datos procedentes de estudios nacionales y regionales) fueron del 3 % para fosfomicina. Por norma general, la tasa de resistencia de un antibiótico debe ser menor del 20 % para usarlo en tratamiento empírico de la ITU (46), en nuestro medio la tasa de resistencias de *E. coli* a la fosfomicina es del 3.65 % (48).

En este trabajo se estimó que la fosfomicina fue efectiva en el 82 % de las pacientes, que no presentaron recidiva de ITU, con un intervalo de confianza al 95 % del (67 %, 96 %).

En una revisión sistemática de la actividad de la fosfomicina para el tratamiento de enterobacterias productoras de BLEE destaca la alta tasa de sensibilidad de *E. coli* (97 %), siendo algo inferior en *Klebsiella pneumoniae* (81 %) (54).

En el estudio SMART para la vigilancia de la sensibilidad antimicrobiana de microorganismos Gram-negativos procedentes de infección intraabdominal e ITU, realizado en 10 hospitales españoles durante los años 2016 y 2017, se analizaron 937 cepas aisladas de pacientes con ITU. *E. coli* representó un 63,3 % en infección comunitaria con una tasa global de *E. coli* productor de BLEE de 6,3 %. El segundo microorganismo más frecuentemente aislado en ITU fue *Klebsiella pneumoniae* con una tasa de cepas productoras de BLEE de 28,7 % en infección comunitaria (46). Este segundo microorganismo fue el único aislado en los urocultivos postratamiento realizados en este estudio, lo que sugiere una posible resistencia del mismo a la fosfomicina.

Las recidivas representan aproximadamente el 20 % de las infecciones urinarias recurrentes, se presentan generalmente en las primeras 2 semanas tras la aparente curación de la ITU y son debidas a la persistencia de la cepa original (58). El 18 % de las pacientes del estudio presentó recidiva de infección urinaria después de haber recibido tratamiento con fosfomicina. Pasó una media de tres días desde que estas pacientes finalizaron el tratamiento antibiótico hasta que acudieron a la consulta. Solo se conoce el germen

responsable de la infección en una de las pacientes pertenecientes a este 18 % en el que la fosfomicina no fue eficaz, esta tenía un urocultivo pretratamiento positivo para *Klebsiella pneumoniae*.

Las recaídas pueden ser debidas a: un tratamiento inadecuado o demasiado corto; al acantonamiento del microorganismo en un lugar inaccesible al antibiótico (como sucede en los pacientes con litiasis renal); algunas pacientes presentan recaídas sin causa aparente, es decir, después de haber realizado un tratamiento antibiótico correcto durante un tiempo adecuado y a pesar de tener un estudio urológico normal (en algunos casos podría ser debido a la existencia de una pielonefritis focal, a microabscesos renales o bien a que el microorganismo quedara acantonado en el interior de las células uroepiteliales) (55). En este estudio varias pacientes que presentaron recaída tenían alguna de las características nombradas como la nefrolitiasis. Se realizó un estudio de asociación para determinar la relación entre presentar recaída de infección urinaria después del tratamiento con fosfomicina y tener factores de riesgo de ITU complicada, incluyendo entre estos: sondaje vesical, hidronefrosis bilateral, doble sistema renoureteral, nefrolitiasis, ITUs de repetición y diabetes. Los resultados obtenidos muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas para establecer una relación entre ambas variables.

También se analizó la relación entre presentar recaída de infección urinaria después del tratamiento con fosfomicina y tener una edad inferior a 39 años. Se eligió esta edad por ser el pico de máxima incidencia de la infección (59). Los resultados indican que ser menor de 39 años puede estar relacionado con presentar mayor recaída de ITU tras el tratamiento con fosfomicina.

Debido a que existen diferencias significativas entre las tasas de resistencia a ciertos antibióticos entre distintas áreas geográficas, es necesario disponer de los datos de sensibilidad locales actualizados que servirán para adecuar las recomendaciones en cuanto al tratamiento empírico de la ITU (46). Los resultados del estudio ARESC realizado en 9 hospitales españoles muestran que, a pesar del amplio uso de la fosfomicina en el tratamiento de la infección urinaria, los niveles de resistencia de *E. coli* a este fármaco se mantienen bajos (1).

Se recomienda conocer periódicamente cuál es el espectro de sensibilidad a los antimicrobianos de *E. coli* en áreas determinadas, con el fin de establecer el tratamiento empírico adecuado (42). La realización periódica de estudios epidemiológicos locales, a poder ser prospectivos, es de gran utilidad para determinar las tasas de resistencias de los uropatógenos, las cuales, junto con otros parámetros como los estudios de eficacia y seguridad, el coste, la comodidad posológica y la capacidad para desarrollar resistencias, permitirán adecuar las pautas empíricas de las infecciones urinarias y efectuar un uso racional de los antibióticos (1).

Cuando el tratamiento empírico es inefectivo y la infección de orina recaída, es necesario prescribir nuevos antibióticos para la erradicación de la misma. En el estudio se prescribieron betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) y quinolonas como antibióticos de segunda elección, ambos están indicados como tratamiento farmacológico de segunda línea en la infección urinaria (5). El estudio de Losada et al. concluye que las resistencias de *E. coli* en ITU comunitarias son superiores al 20 % para ciprofloxacino y cotrimoxazol, por lo que recomienda no emplear estos antibióticos como tratamiento empírico en Galicia (42). En este caso, el ciprofloxacino no fue empleado como

tratamiento empírico, sino que fue prescrito tras el aislamiento de *Klebsiella* en el urocultivo postratamiento de la paciente.

### **5.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio con un tamaño muestral muy pequeño, con un sesgo de selección, que si bien no invalidan los resultados del mismo sólo pueden aplicarse a la muestra estudiada.

## **6. CONCLUSIONES**

El perfil de las participantes en este estudio es mujer con una media de edad de 54 años.

La fosfomicina fue efectiva en más del 80 % de las pacientes, usada de forma empírica y sin recidiva.

El 82 % de los urocultivos realizados después de la administración de la fosfomicina fueron negativos.

Se realizaron urocultivos pretratamiento al 21 % de las pacientes.

Se realizaron urocultivos postratamiento al 40 % de las pacientes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARESC): implicaciones en la terapia empírica. *Medicina Clínica* 2011;136(1):1-7.
2. Stamm WE, Norrby SR. Urinary Tract Infections: Disease Panorama and Challenges. *J Infect Dis* 2001;183(Supplement\_1):S1-4.
3. McLellan LK, Hunstad DA. Urinary Tract Infection: Pathogenesis and Outlook. *Trends in Molecular Medicine* 2016;22(11):946-57.
4. Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014;28(1):1-13.
5. Medina Polo J, Arribi Vilela A, Candel González FJ, Salinas Casado J. Actualización de la infección urinaria en Urología 2019.
6. Yuste Ara JR, del Pozo JL, Carmona-Torre F. Infecciones del tracto urinario. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2018;12(51):3020-30.
7. Fihn SD. Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. *New England Journal of Medicine* 2003;349(3):259-66.
8. Storme O, Tirán Saucedo J, Garcia-Mora A, Dehesa-Dávila M, Naber KG. Risk factors and predisposing conditions for urinary tract infection. *Therapeutic Advances in Urology* 2019;11:1756287218814382.
9. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A Prospective Study of Risk Factors for Symptomatic Urinary Tract Infection in Young Women. *New England Journal of Medicine* 1996;335(7):468-74.
10. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001;17(4):259-68.
11. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection in Young Women. *J Infect Dis* 2000;182(4):1177-82.
12. Hang L, Freundés B, Godaly G, Svanborg C. Interleukin-8 Receptor Knockout Mice Have Subepithelial Neutrophil Entrapment and Renal Scarring following Acute Pyelonephritis. *J Infect Dis* 2000;182(6):1738-48.
13. Ragnarsdóttir B, Fischer H, Godaly G, Grönberg-Hernandez J, Gustafsson M, Karpman D, et al. TLR- and CXCR1-dependent innate immunity: insights into the genetics of urinary tract infections. *European Journal of Clinical Investigation* 2008;38(s2):12-20.
14. Glover M, Moreira CG, Sperandio V, Zimmern P. Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urological Science* 2014;25(1):1-8.

15. Vahlensieck W, Perepanova T, Bjerklund Johansen TE, Tenke P, Naber KG, Wagenlehner FME. Management of Uncomplicated Recurrent Urinary Tract Infections. *European Urology Supplements* 2016;15(4):95-101.
16. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001;17(4):279-82.
17. Ángel Herráiz M, Hernández A, Asenjo E, Herráiz I. Infección del tracto urinario en la embarazada. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2005;23:40-6.
18. Hu KK, Boyko EJ, Scholes D, Normand E, Chen C-L, Grafton J, et al. Risk factors for urinary tract infections in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164(9):989-93.
19. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis* 2000;30(1):152-6.
20. Jung C, Brubaker L. The etiology and management of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Climacteric* 2019;22(3):242-9.
21. Wolfe AJ, Brubaker L. Urobiome updates: advances in urinary microbiome research. *Nat Rev Urol* 2019;16(2):73-4.
22. Calleja-Agius J, Brincat MP. The urogenital system and the menopause. *Climacteric* 2015;18(sup1):18-22.
23. Caretto M, Giannini A, Russo E, Simoncini T. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics. *Maturitas* 2017;99:43-6.
24. Beerepoot M, Geerlings S. Non-Antibiotic Prophylaxis for Urinary Tract Infections. *Pathogens* 2016;5(2):36.
25. Schaeffer AJ, Nicolle LE. Urinary Tract Infections in Older Men. *New England Journal of Medicine* 2016;374(6):562-71.
26. McElhaney JE, Effros RB. Immunosenescence: what does it mean to health outcomes in older adults? *Current Opinion in Immunology* 2009;21(4):418-24.
27. Nicolle LE. Catheter associated urinary tract infections. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2014;3(1):23.
28. Hernández-Burruezo JJ, Mohamed-Balghata MO, Aliaga Martínez L. Infecciones del aparato urinario. *Medicina Clínica* 2007;129(18):707-15.
29. Saint S, Greene MT, Krein SL, Rogers MAM, Ratz D, Fowler KE, et al. A Program to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infection in Acute Care. *New England Journal of Medicine* 2016;374(22):2111-9.
30. Shuman EK, Chenoweth CE. Urinary Catheter-Associated Infections. *Infect Dis Clin North Am* 2018;32(4):885-97.

31. Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, Gould C, Maragakis LL, Meddings J, et al. Strategies to Prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2014;35(5):464-79.
32. ESTUDIO EPINE-EPPS 2017.
33. Hoberman A, Keren R. Antimicrobial prophylaxis for urinary tract infection in children. *The New England journal of medicine* 2009;361(18):1804-6.
34. Keren R, Shaikh N, Pohl H, Gravens-Mueller L, Ivanova A, Zaoutis L, et al. Risk Factors for Recurrent Urinary Tract Infection and Renal Scarring. *Pediatrics* 2015;136(1):e13-21.
35. Mattoo TK, Chesney RW, Greenfield SP, Hoberman A, Keren R, Mathews R, et al. Renal Scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) Trial. *CJASN* 2016;11(1):54-61.
36. Heyns CF. Urinary tract infection associated with conditions causing urinary tract obstruction and stasis, excluding urolithiasis and neuropathic bladder. *World J Urol* 2012;30(1):77-83.
37. Vigil HR, Hickling DR. Urinary tract infection in the neurogenic bladder. *Transl Androl Urol* 2016;5(1):72-87.
38. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. *The American Journal of Medicine* 2002;113(1, Supplement 1):80-4.
39. Schmaldienst S, Dittrich E, Hörl WH. Urinary tract infections after renal transplantation. *Current Opinion in Urology* 2002;12(2):125.
40. Tandogdu Z, Cai T, Koves B, Wagenlehner F, Bjerklund-Johansen TE. Urinary Tract Infections in Immunocompromised Patients with Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Kidney Transplant. *European Urology Focus* 2016;2(4):394-9.
41. Park JC, Buono D, Smith DK, Peipert JF, Sobel J, Rompalo A, et al. Urinary tract infections in women with or at risk for human immunodeficiency virus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;187(3):581-8.
42. Losada I, Barbeito G, García-Garrote F, Fernández-Pérez B, Malvar A, Hervada X, et al. Estudio de sensibilidad de Escherichia coli productores de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia. Período: 2016-2017. *Atención Primaria [Internet]*. 11 de octubre de 2019 [citado en 2019]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718304748>
43. Emödy L, Kerényi M, Nagy G. Virulence factors of uropathogenic Escherichia coli. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2003;22:29-33.
44. Johnson JR. Virulence factors in Escherichia coli urinary tract infection. *Clinical Microbiology Reviews* 1991;4(1):80-128.

45. Aguinaga A, Gil-Setas A, Mazón Ramos A, Alvaro A, García-Irure JJ, Navascués A, et al. Infecciones del tracto urinario. Estudio de sensibilidad antimicrobiana en Navarra. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2018;41(1):17-26.
46. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2011;29(1):52-7.
47. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):e103-20.
48. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela. Protocolo de diagnóstico e tratamento da infección urinaria. *Servizo Galego de Saúde*.
49. Lifonzo-Mucha SJ, E. Tamariz-Zamudio P, Champi-Merino RG. Sensibilidad a fosfomicina en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2018;35:68-71.
50. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clinical Microbiology Reviews* 2016;29(2):321-47.
51. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *International Journal of Infectious Diseases* 2011;15(11):e732-9.
52. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X, Falagas ME. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67(2):255-68.
53. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomicin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents* 2019;53(1):22-8.
54. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2010;10(1):43-50.
55. Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [citado en 2019];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01566/full>
56. Laxminarayan R, Sridhar D, Blaser M, Wang M, Woolhouse M. Achieving global targets for antimicrobial resistance. *Science* 2016;353(6302):874-5.
57. Steering Committees of the Spanish Society of Preventive Medicine, Public Health and Hygiene (SEMPSPH) and of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Joint Document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Preventive

- Medicine, Public Health and Hygiene (SEMPSPH) for Combating Antimicrobial Resistance. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35(3):139-40.
58. Diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria en la mujer con patología del suelo pélvico (incontinencia urinaria y prolapso genital) [Internet]. *GuíaSalud*. [citado en 2020]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/diagnostico-y-tratamiento-de-la-infeccion-urinaria-en-la-mujer-con-patologia-del-suelo-pelvico-incontinencia-urinaria-y-prolapso-genital/>
  59. *seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf* [Internet]. [citado en 2019]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf#page=7>
  60. Sánchez Merino JM, Chantada Abal V. *Abordaje práctico de la patología urológica en Atención Primaria*. EdikaMed, S.L; 2014.
  61. Masanés F, Sacanella E, López-Soto A. Infecciones en el anciano. *Med Integr* 2002;40(10):476-84.
  62. Devillé WL, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt DA, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology* 2004;4(1):4.
  63. *FT\_76799.pdf* [Internet]. [citado en 2020]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76799/FT\\_76799.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76799/FT_76799.pdf)
  64. Oteo J, Pérez-Vázquez M, Bautista V, Ortega A, Zamarrón P, Saez D, et al. The spread of KPC-producing Enterobacteriaceae in Spain: WGS analysis of the emerging high-risk clones of *Klebsiella pneumoniae* ST11/KPC-2, ST101/KPC-2 and ST512/KPC-3. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(12):3392-9.

# **ANEXOS**

**CÓDIGO DE PROTOCOLO:** CGR-FOS-2020-01

## **CONTRATO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL EPA- OD**

### **De una parte:**

D. Carlos García Riestra, con DNI 35246312P, del Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, actuando en su propio nombre y derecho, en adelante PROMOTOR / INVESTIGADOR PRINCIPAL, y

Dña. ISABEL LISTA GARCÍA, con D.N.I. nº 44812997G, Directora Gerente de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (FIDIS), entidad gestora de la Investigación del Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza y del Área Sanitaria de Lugo, A Mariña y Monforte de Lemos, y con domicilio en Travesía de la Choupana s/n, en adelante FIDIS.

Todos ellos con la capacidad legal necesaria para el otorgamiento de este CONTRATO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL (EPA-OD), que mutuamente se reconocen de acuerdo a los siguientes:

### **ANTECEDENTES**

1. D. Carlos García Riestra como PROMOTOR / INVESTIGADOR, desea realizar en el Servicio de Microbiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) un Estudio titulado “Efectividad de la fosfomicina en pacientes con síntomas urinarios en un cupo médico de un centro de salud”
2. La conveniencia de la realización de dicho Estudio Observacional, fue propuesta por el Servicio de Microbiología a la Dirección del CHUS.
3. El PROMOTOR redactó el correspondiente Protocolo (Anexo I), para efectuar dicho estudio; uniéndose al expediente y adjuntando copia en prueba de conformidad.
4. Dicho Protocolo es el mismo que ha sido evaluado y aprobado por el COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con medicamentos DE GALICIA e incorpora todas las modificaciones realizadas por éste

Basándose en lo expuesto, las partes acuerdan formalizar el presente contrato con sujeción a las siguientes:

### **CLÁUSULAS**

#### **CLÁUSULA 1ª. TIPO DE ESTUDIO OBSERVACIONAL EPA-OD**

El Promotor / Investigador Principal se compromete a realizar el Estudio Observacional descrito en el NÚMERO UNO de los anteriores Antecedentes.

#### **CLÁUSULA 2ª. PROTOCOLO**

- a) Dicho estudio se realizará siguiendo las indicaciones del Protocolo elaborado por el Promotor que forma parte de este acuerdo y se adjunta al expediente I.
- b) El Estudio dispone del informe favorable del COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con medicamentos DE GALICIA, que se adjunta al expediente.
- c) Las Enmiendas o modificaciones sustanciales al protocolo inicial contarán con las mismas autorizaciones y conformidades que este y exigirán la formalización de adendas al presente contrato en los siguientes casos:
  - Ampliación de la duración total del estudio.
  - Revisión al alza de la cantidad prevista por paciente en función de la evolución de los costes del estudio.
  - Incremento del número de pacientes máximo previsto en la cláusula 7ª
  - Cambios en el equipo investigador.
  - Cualquier otra modificación que afecte a la memoria económica.
  - Otras Enmiendas o modificaciones sustanciales que puedan afectar al contenido del presente contrato.



FUNDACIÓN  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA  
SANTIAGO DE COMPOSTELA

## CÓDIGO DE PROTOCOLO: CGR-FOS-2020-01

### CLÁUSULA 3ª. NORMATIVAS ÉTICO-LEGALES

Se acuerda que el Estudio Observacional será realizado de acuerdo con las normas referentes a la realización de este tipo de estudios y la Orden estatal 3470/2009 del 16 de diciembre.

Además de:

- a) Las disposiciones de la Declaración de Helsinki.
- b) Las Normas de Buena Práctica Clínica.
- c) La legislación española y gallega aplicables en materia de Investigación Clínica, Estudios Postautorización, Documentación Clínica, Confidencialidad y Protección de Datos.

### CLÁUSULA 4ª. INVESTIGADOR PRINCIPAL Y EQUIPO INVESTIGADOR

El Estudio será realizado por el Servicio de Microbiología, actuando como Investigador Principal D. Carlos García Riestra y como Investigadores colaboradores:

Dña. Adriana González García, con D.N.I. n.º 45954367E, y

Dña. Ana Isabel Castaño Carou, con DNI n.º 33275829G.

Para cualquier variación de los integrantes del Equipo Investigador, se deberá solicitar la autorización previa del Promotor del Estudio.

### CLÁUSULA 5ª. DESIGNACIÓN DEL MONITOR

No se contemplan tareas de monitorización, por lo que el Promotor no designará monitor para este Estudio.

### CLÁUSULA 6ª. SUMINISTRO DE LA DOCUMENTACIÓN Y MATERIAL FARMACOLÓGICO O SANITARIO

El Promotor se obliga a facilitar al equipo Investigador la debida documentación del fármaco/s o material/es sanitario/s objeto de estudio y los formularios de Registro de Datos, los cuales serán devueltos al Promotor una vez terminado el Estudio.

### CLÁUSULA 7ª. PACIENTES A INCLUIR Y PRESUPUESTO

El Promotor acuerda hacer efectiva la cantidad de 0 (cero) Euros por paciente concluido y evaluable como se describe en el Protocolo. El número previsto de pacientes a incluir será de 40 pacientes.

Los pacientes que deban abandonar el estudio por un efecto adverso atribuible a el/los fármaco/s o material/es sanitario/s en investigación serán considerados, a efectos de pago, como evaluables.

El presupuesto del estudio queda desglosado por conceptos y por paciente como sigue:

1. Gastos de servicios/ personal investigador	
1.1. Compensaciones al servicio/personal investigador (70%*).....	0€
1.2. Compensaciones al personal de farmacia.....	0€
1.3. Compensaciones a otro personal del Centro.....	0€
1.4. Gastos de personal ajeno al Centro.....	0€
1.5. Compensación Centro (10%*).....	0€
<hr/>	
Total gastos de servicios/ personal investigador.....	0€
2. Coste de los procesos diagnósticos y terapéuticos originados al centro como consecuencia del estudio	
2.1. Coste de las pruebas diagnósticas y terapéuticas por imagen por paciente.....	0€
2.2. Coste de pruebas y determinaciones analíticas por paciente.....	0€
2.3. Coste de pruebas de anatomía patológica y necropsias por paciente.....	0€
2.4. Coste de utilización de quirófanos por paciente.....	0€
2.5. Coste de estancias de hospitalización por paciente.....	0€
2.6. Coste de medicación específica por paciente (excluye el producto ensayado y los contrastes radiológicos).....	0€
2.7. Coste de implantes y prótesis por paciente.....	0€
2.8. Otros costes para el Centro por paciente.....	0€
2.9. Costes totales originados al Centro.....	0€



FUNDACIÓN  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA  
SANTIAGO DE COMPOSTELA

## CÓDIGO DE PROTOCOLO: CGR-FOS-2020-01

---

Total coste procesos.....	0€
3. Gastos de procesos diagnósticos y terapéuticos a realizar en otras instituciones y entidades originados por el estudio.....	0€
4. Gastos y costes de equipos, materiales, obras e instalaciones.....	0€
5. Gastos diversos.....	0€
5.1. Asistencia a reuniones científicas de coordinación del Estudio.....	0€
5.2. Otros gastos diversos.....	0€
6. Costes y gastos directos del estudio a satisfacer al Centro.....	0€
7. Contribución del Promotor al sostenimiento y mejora de la infraestructura docente, de investigación y divulgación del Centro a través de la FIDIS, que consistirá en el 20% del total pagado por paciente o por total del estudio, una vez deducido el coste de las pruebas diagnósticas (a determinar por el Hospital) (20%*).....	0€

---

**Total pago por paciente.....0€**

\*Porcentaje una vez deducido el coste de las pruebas diagnósticas

A mayores se efectuará un pago de 600€ en concepto de Gestión Administrativa a la FIDIS, a la firma del contrato. NO APLICA

La formalización de Adendas al presente contrato, tendrá un coste unitario de 300€ pagaderos a la Firma de cada Adenda. NO APLICA

La FIDIS, facturará el 100% de los servicios prestados al Promotor, con repercusión de los impuestos que resulten aplicables. NO APLICA

El pago será realizado por el Promotor a la FIDIS donde se ingresará el 100% del presupuesto objeto del estudio, dentro de los treinta días siguientes a la justificación por parte del Investigador Principal de haber realizado las fases anteriores. NO APLICA

Cualquier otra variación en el presupuesto, tanto en las cantidades como en los conceptos y condiciones, deberá ser aprobada por mutuo acuerdo entre las partes.

Los pagos por los pacientes que finalicen el Estudio de forma anticipada debido a efectos secundarios, falta de eficacia, falta de tolerabilidad u otras razones similares fuera del control del INVESTIGADOR PRINCIPAL, se abonarán en su totalidad. NO APLICA

Ninguna de las partes podrá llevar a cabo ninguna acción que se encuentre prohibida por las leyes anticorrupción que puedan ser aplicables a una o a todas las partes de este Contrato. Sin que ello suponga una limitación a lo anterior, ninguna de las partes podrá efectuar pagos, u ofrecer o ceder nada de valor, a ningún miembro o empleado de la Administración Pública, a ningún miembro de un partido político o candidato para un puesto político o a ningún otro tercero que pudiera estar relacionado con la transacción de manera que pueda violar la normativa vigente anticorrupción.

El Promotor hace constar que no se han establecido ni se establecerán acuerdos ajenos al presente contrato con el Investigador Principal, y/o sus colaboradores de los que deriven directa o indirectamente, retribuciones económicas adicionales, contraprestaciones en especie o que contradigan o excepcionen lo firmado en este contrato.

En caso de terminación anticipada del Estudio, por cualquier causa que fuera, la cantidad a pagar se modificará proporcionalmente en función del número de pacientes incluidos y de su tiempo de permanencia en el mismo. NO APLICA



FUNDACIÓN  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA  
SANTIAGO DE COMPOSTELA

## **CÓDIGO DE PROTOCOLO: CGR-FOS-2020-01**

### **CLÁUSULA 8ª. CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El Investigador Principal se obliga a informar debidamente a los pacientes sujetos del Estudio de los objetivos del estudio, metodología, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, alternativas posibles, derechos y responsabilidades, debiendo firmar la correspondiente autorización.

Es un estudio retrospectivo, los datos serán pseudonimizados de acuerdo con la normativa aplicable en materia de protección de datos.

### **CLÁUSULA 9ª. INICIO DEL ESTUDIO**

Las partes conocen y aceptan que solamente podrán comenzar el estudio en el centro cuando se haya obtenido el informe del CEI correspondiente, la clasificación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, la conformidad de la Dirección del Centro, así como que se haya procedido a la firma del contrato con el Centro Hospitalario.

### **CLÁUSULA 10ª. DURACIÓN DEL ESTUDIO**

La duración prevista del presente Estudio se establece en 3 meses a partir de la firma de este contrato, estando previsto el fin del reclutamiento de pacientes en 2020. En caso de que el reclutamiento o la experimentación no hubieran finalizado en los respectivos plazos, las partes contratantes adoptarán, de común acuerdo, las disposiciones que estimen oportunas.

### **CLÁUSULA 11ª. OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL**

El Investigador Principal se compromete, durante el periodo señalado en el protocolo del Estudio, a:

- Inclusión y seguimiento de sujetos especificados en el protocolo del Estudio
- Cumplimentación del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y envío de la información recogida de la manera que se detalla en el mismo.
- Estar de acuerdo y firmar, junto con el Promotor, el Protocolo del Estudio.
- Obtener el consentimiento informado de los sujetos antes de su inclusión en el Estudio.
- Garantizar que todas las personas implicadas respetarán la confidencialidad de cualquier información acerca de los sujetos del estudio.
- Corresponsabilizarse con el Promotor de la elaboración del informe final del estudio, dando su acuerdo al mismo con su firma.

### **CLÁUSULA 12ª. OBLIGACIONES DEL INVESTIGADOR Y DEL PROMOTOR CON LA FIDIS.**

El PROMOTOR enviará a la FIDIS un informe sobre la situación del Estudio y en el cual figurará el número de pacientes incluidos y las incidencias surgidas, en los tres meses posteriores al cierre del Estudio.

### **CLÁUSULA 13ª. PROPIEDAD DEL ESTUDIO**

El promotor, en cuanto que es autor de la idea original, redactor del proyecto y ejecutor de la investigación clínica, es el autor intelectual de los datos, de los trabajos y de los resultados del Estudio Clínico, y le corresponden por tanto los derechos de autoría intelectual.

Fruto de la relación laboral del promotor con el Servicio Galego de Saúde, y en virtud del artículo 5.1 del texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual y del artículo 15 de la Ley de patentes, le corresponde al Servicio Galego de Saúde la titularidad y derechos de explotación de todos aquellos resultados, descubrimientos o inventos, patentables o no, realizados, obtenidos o generados en relación con el Estudio clínico.

### **CLÁUSULA 14ª. VIGENCIA Y DESISTIMIENTO**

Este contrato entrará en vigor en el momento de su firma por ambas partes y estará vigente durante el tiempo que dure la realización del Estudio. La finalización del mismo tendrá lugar cuando el Investigador Principal haga entrega del Informe Final al Promotor.

Este contrato finalizará cuando el Estudio observacional se suspenda bien por alguna de las causas expuestas en el artículo 59 del Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, en aquellos casos en los que sea de aplicación

## CÓDIGO DE PROTOCOLO: CGR-FOS-2020-01

dicha legislación, o bien por terminar de mutuo acuerdo o a instancias de una de las partes en las siguientes circunstancias:

- Imposibilidad de incluir un mínimo de pacientes que permitan la valoración final del estudio en un plazo razonable.
- Causas de fuerza mayor.
- En el caso de que un análisis intermedio de los datos existentes lo aconseje.
- A solicitud del Promotor o Investigador Principal por causa debidamente justificada.

En todos los casos, el Promotor abonará la cantidad correspondiente al trabajo realizado, tal y como se contempla en el último párrafo de la CLÁUSULA 7ª. NO APLICA

### CLÁUSULA 15ª. COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

El Investigador Principal se compromete a tratar la documentación, información, resultados y datos relacionados con el estudio conforme a su carácter confidencial y secreto, velando por la circulación restringida de dicha información y haciéndose responsable de que esta obligación sea cumplida por todas las personas que tengan acceso a ella, según lo pactado en este compromiso. Esta información incluye todos los materiales proporcionados por el Promotor: Protocolo, cuadernos de recogida de datos, manual del Investigador, instrucciones para la realización del estudio, así como cualquier otra documentación relativa a el/los medicamento/s o material/es sanitario/s en estudio.

Las partes firmantes se comprometen a la más estricta confidencialidad en el acceso, recogida y tratamiento de los datos de carácter personal de los sujetos sometidos a ensayo clínico, al tiempo que se comprometen al estricto cumplimiento de la legislación vigente en la materia: Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; Ley 3/2005 de Galicia sobre normas reguladoras del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes; Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos. En particular, a utilizar los datos personales obtenidos en el desarrollo del estudio única y exclusivamente en la medida en que resulten necesarios para la gestión, planificación, desarrollo, estudio, ejecución o análisis de los resultados obtenidos a lo largo del mismo

Esta cláusula no será aplicable si la información suministrada:

- a) En el momento de su recepción es de dominio público.
- b) Tras su recepción, es hecha pública por una tercera parte cuya fuente de información, directa o indirecta, no se identifica con el Investigador Principal ni con el Equipo de Investigación.

### CLÁUSULA 16ª SUMISIÓN EXPRESA

En el supuesto de que exista divergencia entre los términos y condiciones contenidos en este contrato y en el Protocolo, prevalecerán las disposiciones del presente contrato.

Para solventar cualquier discrepancia que pudiera surgir en la aplicación o interpretación de lo establecido en el presente contrato, ambas partes se someten, con renuncia expresa al fuero que pudiera corresponderle, a la jurisdicción de los Juzgados y Tribunales de la capital de la provincia donde está ubicado el Centro.

Y en prueba de conformidad, lo firman digitalmente las partes, entrando en vigor en la fecha de la última firma,

Carlos  
García  
Riestra

Firmado digitalmente por  
Carlos García Riestra  
Nombre de reconocimiento  
(DN): cn=Carlos García Riestra,  
o, ou,  
email=carlos.garcia.riestra@serg  
as.es, c=ES  
Fecha: 2020.04.23 10:26:11  
+02'00'

El Promotor / Investigador Principal  
Dr. Carlos García Riestra

LISTA  
GARCIA  
ISABEL -  
44812997G

Firmado  
digitalmente por  
LISTA GARCIA  
ISABEL - 44812997G  
Fecha: 2020.04.23  
13:08:29 +02'00'

Por la Directora de la FIDIS  
Dña. Isabel Lista García



FUNDACIÓN  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA  
SANTIAGO DE COMPOSTELA

## CONFORMIDAD

**Gerente del Área Sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza  
Dra. Eloína Núñez Masid  
HOSPITAL CLÍNICO DE SANTIAGO**

---

**Asunto: ESTUDIO OBSERVACIONAL EPA-OD**

---

Que conoce la propuesta realizada por el promotor **D. Carlos García Riestra**, para que sea realizado en este Centro el estudio clínico, con código de protocolo **CGR-FOS-2020-01**, titulado "*Efectividad de la fosfomicina en pacientes con síntomas urinarios en un cupo médico de un centro de salud*" cuyo investigador principal es el **Dr. Carlos García Riestra**, del Servicio de Microbiología del CHUS.

Y que acepta, la realización de dicho estudio clínico en este Centro.

De acuerdo a la normativa vigente, de no recibir comunicación al respecto en un plazo de diez días, se considerará la citada documentación como debidamente notificada.

Lo que firma digitalmente,

**LISTA  
GARCIA  
ISABEL -  
44812997G**  
**Fdo.:**

Firmado  
digitalmente por  
LISTA GARCIA  
ISABEL -  
44812997G  
Fecha: 2020.04.23  
13:06:17 +02'00'

**Dña. Isabel Lista García**

Directora de la Fundación Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela  
(FIDIS)