

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

Resolución clínica de la Infección del Tracto Urinario Inferior de mujeres en régimen ambulatorio, a las que se trata con Nitrofurantoína frente a Fosfomicina, seguidas posteriormente durante 28 días.

Huttner A, Kowalczyk A, Turjeman A, Babich T, et al. Effect of 5-Day Nitrofurantoin vs Single-Dose Fosfomycin on Clinical Resolution of Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection in Women: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 May 1;319(17):1781-1789.

Abreviaturas: **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **IC:** intervalo de confianza; **ITU:** infección del tracto urinario; **NNT:** número necesario a tratar con la intervención para proteger a 1 paciente más que con el control; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **ufc:** unidades formadoras de colonias.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos RR 1,22 (1,06-1,39), quiere decir RR 1,22 (IC 95%; 1,06-1,39).

INTRODUCCIÓN: Hasta el diseño del presente ensayo clínico había sólo dos ensayos que habían comparado nitrofurantoína frente a fosfomicina en mujeres con ITU no complicada. El primero en Países Bajos en 1993, lo llevaron a cabo Pienbroek y col, enfrentando en doble ciego un ciclo de nitrofurantoína (50 mg/6h x 7 días) contra fosfomicina (3 g/24h x 1 día), encontrando a los 4, 9 y 42 días tras los tratamientos similares tasas de cura clínica y cura bacteriológica (definida como $< 10^5$ ufc/ml), alcanzando en la visita de 42 días al 82% y 85% respectivamente¹. El segundo en Michigan en 1999, lo llevó a cabo Stein, enfrentando en doble ciego un ciclo de nitrofurantoína (100 mg/24h x 7 días) contra fosfomicina (3 g/24h x 1 día), encontrando a los 5, 11, 28 y 42 días tras los tratamientos similares tasas de cura clínica y bacteriológica (definida como $< 10^4$ ufc/ml), alcanzando en la visita de 42 días al 91% y 96% respectivamente².

Después del paso de varios años, conviene volver a comparar de nuevo ambos antimicrobianos en mujeres con ITU no complicada, porque las recomendaciones de Guías de Práctica han hecho aumentar la utilización de fosfomicina en todo el mundo, con posibles incrementos de las resistencias a bacterias uropatógenas. En 2010 Oteo y col publicaron los resultados de un estudio transversal en el que participaron 27 hospitales españoles de la Red Europea de Vigilancia a los Antimicrobianos, a los que se pidió que recolectaran cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE-EC). Recolectaron 231 BLEE-EC, cuya tasa de resistencia a fosfomicina había aumentado, alcanzando el 9,1%³.

Los investigadores diseñaron e implementaron el presente ensayo clínico, enfrentando nitrofurantoína (100 mg/8h x 5 días) contra fosfomicina (3 g/24h x 1 día), para averiguar en estos tiempos la resolución clínica como variable principal (similar a los dos ensayos anteriores), disociándola de la respuesta bacteriológica como variable secundaria, siendo más estricta que los dos ensayos anteriores, pues la definieron como $< 10^3$ ufc/ml.

OBJETIVO: Comparar la resolución clínica de la Infección del Tracto Urinario Inferior de mujeres en régimen ambulatorio a las que se trata con nitrofurantoína (100 mg/8h x 5 días) frente a fosfomicina (3 g/24h x 1 día), seguidas posteriormente durante 28 días.

¹ Van Pienbroek E, Hermans J, Kaptein AA, Mulder JD. Fosfomycin trometamol in a single dose versus seven days nitrofurantoin in the treatment of acute uncomplicated urinary tract infections in women. Pharm World Sci. 1993 Dec 17;15(6):257-62.

² Stein GE. Comparison of single-dose fosfomycin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. Clin Ther. 1999 Nov;21(11):1864-72

³ Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, Lázaro E, de Abajo FJ, Campos J; Spanish ESBL-EARS-Net Study Group. Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 2010 Nov;65(11):2459-63.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Se evaluaron las 255 y 258 pacientes asignadas a nitrofurantoína y fosfomicina, de 45 años de edad [rango, 18 a 101], con infección del tracto urinario inferior, en régimen ambulatorio. Las características sociodemográficas y clínicas que midieron los investigadores en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que el tipo y grado de verdad⁴ de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez de todos los resultados mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

Resolución clínica entre todas las participantes con test rápido de infección urinaria positivo (tira reactiva comercial)

1º Dentro de los 14 días tras finalizar el tratamiento: Hubo 184/247 (74,5%) resoluciones clínicas en el grupo de nitrofurantoína frente a 162/247 (65,6%) en el grupo de fosfomicina; RR 1,14 (1,01-1,28); RAR 8,91% (0,98% a 16,99%); **NNT 11 (6 a 102) en 14 días**. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como MODERADA.

2º Dentro de los 28 días tras finalizar el tratamiento: Hubo 171/244 (70,1%) resoluciones clínicas en el grupo de nitrofurantoína frente a 139/241 (57,7%) en el grupo de fosfomicina; RR 1,22 (1,06-1,39); RAR 12,41% (4,1% a 20,95%); **NNT 8 (5 a 24) en 28 días**. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como MODERADA.

Respuesta bacteriológica entre las 177 y 165 participantes a las que se practicó un cultivo (**de entre las 194 y 183 que habían tenido un cultivo positivo en el inicio**)

1º Dentro de los 14 días tras finalizar el tratamiento: Hubo 146/177 (82,5%) respuestas bacteriológicas en el grupo de nitrofurantoína frente a 121/165 (73,3%) en el grupo de fosfomicina; RR 1,12 (1,00-1,26); RAR 9,15% (0,43% a 17,94%); **NNT 11 (6 a 233) en 14 días**. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como MODERADA.

2º Dentro de los 28 días tras finalizar el tratamiento: Hubo 129/175 (73,7%) respuestas bacteriológicas en el grupo de nitrofurantoína frente a 103/163 (63,2%) en el grupo de fosfomicina; RR 1,17 (1,01-1,35); RAR 10,52% (0,84% a 20,42%); **NNT 10 (5 a 119) en 28 días**. La validez GRADE de esta evidencia la hemos graduado como MODERADA.

Desarrollo de pielonefritis (por fracaso del antimicrobiano): No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el los 1/246 (0,4%) eventos en el grupo de nitrofurantoína y los 5/247 (2%) en el grupo de fosfomicina; $p = 0,101$.

Duración de los síntomas: No se encontró diferencia en la duración de los síntomas entre los 4 días de media en el grupo de nitrofurantoína y los 3 días en el grupo de fosfomicina.

⁴ Por **tipo de verdad** nos referimos a: **1) verdad alfa o impersonal** (permanece sin estar pegada a la persona que la construyó; cualquiera puede reconstruirla incluso con operaciones distintas a las que utilizó la persona que la construyó, porque es una verdad esencial, segregada de su constructor); y **2) verdad beta o personal** (permanece pegada a la persona que la construyó; sólo se puede reconstruir con las mismas operaciones que utilizó exactamente la persona que la construyó, por eso no puede ser una verdad esencial, no puede segregarse de su constructor).

Por **grado de verdad** nos referimos a: **1) asociación o conjunción por conexión:** cuando puede establecerse la conexión o contigüidad de los términos entre la variable independiente de intervención y la variable dependiente o de respuesta (como los engranajes de un molino de viento); y **2) asociación o conjunción por relación:** cuando no puede establecerse la conexión, manteniendo una co-relación.

Efectos adversos (EA) registrados

1º EA “serious” (graves): No se encontró ninguno en ambos grupos

2º EA NO “serious” (graves): No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los tres grados de intensidad: a) Leves: 3% vs 2%; b) Moderados: 5% vs 4%; y c) Severos: 0% vs 0,4%.

Los investigadores clasificaron todos los EA que encontraron como “posiblemente” o “probablemente” relacionados con el fármaco de estudio. Ningún EA lo clasificaron como “certestamente” relacionado.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt (con los NNT)**.

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Mujeres de 45 años [rango, 18 a 101], con infección del tracto urinario (ITU) (*) inferior en régimen ambulatorio.

ECA Huttner et al, 2018. Seguimiento: 28 días tras finalizar el tratamiento	Nº personas (%); grupo Nitrofurantoína, n= 255	Nº personas (%); Grupo Fosfomicina, n= 258	Medidas del efecto			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Resolución clínica ()** entre todas las participantes con test rápido de infección urinaria positivo

	Nº personas (%); Nitrofurantoína, n= 255	Nº personas (%); Grupo Fosfomicina, n= 258	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
dentro de los 14 días	184/247 (74,5%)	162/247 (65,6%)	1,14 (1,01-1,28)	8,91% (0,98% a 16,99%)	11 (6 a 102)	57,96%
dentro de los 28 días	171/244 (70,1%)	139/241 (57,7%)	1,22 (1,06-1,39)	12,41% (4,1% a 20,95%)	8 (5 a 24)	81,18%

Respuesta bacteriológica (*)** entre las 177 y 165 participantes a las que se practicó un cultivo (de entre las 194 y 183 que habían tenido un cultivo positivo en el inicio)

	Nº personas (%); Nitrofurantoína, n= 255	Nº personas (%); Grupo Fosfomicina, n= 258	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
dentro de los 14 días	146/177 (82,5%)	121/165 (73,3%)	1,12 (1,00-1,26)	9,15% (0,43% a 17,94%)	11 (6 a 233)	53,35%
dentro de los 28 días	129/175 (73,7%)	103/163 (63,2%)	1,17 (1,01-1,35)	10,52% (0,84% a 20,42%)	10 (5 a 119)	54,93%

	Nº personas (%); Nitrofurantoína, n= 255	Nº personas (%); Grupo Fosfomicina, n= 258	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Desarrollo de pielonefritis (por fracaso del antimicrobiano)	1/246 (0,4%)	5/247 (2%)	0,2 (0,02-1,71)	1,62% (-1,03% a 3,81%)	62 (26 a -97)	37,37%

Duración de los síntomas: No se encontró diferencia en la duración de los síntomas entre los 4 días de media en el grupo de nitrofurantoína y los 3 días en el grupo de fosfomicina.

Abreviaturas: ITU: infección del tracto urinario; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para proteger a 1 paciente más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; ufc: unidades formadoras de colonias.

(*) La infección del tracto urinario (ITU) requería un test rápido de infección urinaria positivo (pocillos de nitritos y de esterasa leucocitaria) y la presencia de al menos 1 de los 4 síntomas urinarios siguientes: disuria, urgencia, polaquiuria o sensibilidad suprapúbica. La **ITU confirmada** requería confirmación mediante un urocultivo positivo ($\geq 10^3$ ufc/mL).

() Resolución clínica:** resolución completa de los síntomas y signos de ITU sin fracaso previo. Fracaso de respuesta clínica: necesidad de tratamiento adicional o cambio en el tratamiento con antimicrobianos debido a una ITU o suspensión por falta de eficacia.

(*) Respuesta bacteriológica:** erradicación de la cepa infectante sin recurrencia de bacteriuria ($< 10^3$ ufc/mL) durante el seguimiento). Fracaso de respuesta bacteriológica. **Fracaso de respuesta bacteriológica:** bacteriuria $\geq 10^3$ ufc/mL con la cepa infectante.

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
nº de mujeres con buen resultado por cada 100 tratadas con:	
Nitrofurantoína	Fosfomicina

Valor de p para la diferencia

0,031
0,004

74	66
70	58

0,041
0,037

82	73
74	63

0,101

0,4	2
-----	---

Tabla nnt-2: Efectos adversos que los investigadores clasifican como "posiblemente" o "probablemente" (*) relacionados con los fármacos de estudio (tabla 8 del Apéndice, pág 10).

ECA Huttner et al, 2018. Seguimiento: 28 días tras finalizar el tratamiento	Nº personas (%); grupo Nitrofurantoína, n= 255	Nº personas (%); Grupo Fosfomicina, n= 258	Medidas del efecto			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Efectos adversos "serious" (graves) (**)	0 (0%)	0 (0%)	-----	-----	-----	-----

Efectos adversos no "serious" (graves), de intensidad moderada

Náuseas con o sin vómitos	3 (1,2%)	4 (1,5%)	0,76 (0,17-3,36)	0,37% (-2,12% a 2,79%)	267 (36 a -47)	5,54%
Diarrea	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0,51 (0,05-5,54)	0,38% (-1,65% a 2,26%)	261 (44 a -61)	8,21%
Calambre abdominal	1 (0,4%)	2 (0,7%)	0,51 (0,05-5,54)	0,38% (-1,65% a 2,26%)	262 (44 a -61)	8,21%
Fatiga	2 (0,8%)	0 (0%)	-----	-0,78% (-2,36% a 1,25%)	-128 (80 a -42)	29,64%
Aumento del flujo vaginal	1 (0,4%)	0 (0%)	-----	-0,39% (-1,89% a 1,4%)	-255 (71 a -53)	17,03%
Cefalea	2 (0,4%)	1 (0,4%)	1,01 (0,06-16,09)	0% (-1,81% a 1,82%)	-21930 (55 a -55)	2,55%
Mareos	3 (0,4%)	1 (0,4%)	1,01 (0,06-16,09)	0% (-1,81% a 1,82%)	-21930 (55 a -55)	2,55%

Efectos adversos no "serious" (graves), de intensidad severa

Mareos	0 (0%)	1 (0,4%)	-----	0,39% (-1,39% a 1,91%)	258 (52 a -72)	16,73%
--------	--------	----------	-------	------------------------	----------------	--------

(*) Eventos adversos clasificados como "posibles" o "probables" relacionados con el fármaco de estudio, según las definiciones de la Conferencia Internacional sobre la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.

(**) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Mortalidad; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Abreviaturas: ITU: infección del tracto urinario; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para proteger a 1 paciente más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

nº de mujeres con evento adverso por cada 100 tratadas con:

Nitrofurantoína	Fosfomicina
0	0

Valor de p para la diferencia

0,715	1,4	1,4
0,569	0,6	0,6
1,569	0,6	0,6
0,154	0,4	0,4
0,314	0,2	0,2
0,993	0,4	0,4
1,993	0,4	0,4

0,320	0,2	0,2
-------	-----	-----