







ARTICULO ORIGINAL

Sensibilidad in vitro de Escherichia coli a la fosfomicina en urocultivos en un Servicio Asistencial Privado de Asunción

In vitro sensitivity of Escherichia coli to fosfomycin in urine cultures in a private healthcare service in Asunción

 Santa Cruz, Francisco Vicente¹;  Fariña, Norma²;  Walder, Alejandra Leticia³;
 Rolón, María del Carmen²;  Pereira, Alicia²;  Ferro, Esteban Antonio⁴

¹Universidad Católica de Asunción, Facultad de Ciencias de la Salud, Cátedra de Fisiopatología. Asunción, Paraguay.

²Sanatorio San Roque, Laboratorio de Microbiología. Asunción, Paraguay.

³Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Primera Cátedra de Clínica Médica y Cátedra de Fisiopatología. San Lorenzo, Paraguay.

⁴Universidad Católica de Asunción, Facultad de Ciencias de la Salud, Cátedra de Bioquímica. Asunción, Paraguay.

Como referenciar este artículo | How to reference this article:

Santa Cruz FV, Fariña N, Walder AL, Rolón MDC, Pereira A, Ferro EA. Sensibilidad in vitro de Escherichia coli a la fosfomicina en urocultivos en un Servicio Asistencial Privado de Asunción. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción)*, 2021; 54(2): 61-70.

RESUMEN

La fosfomicina es un antibiótico natural, que actúa sobre la síntesis de la pared celular, con actividad bactericida y de amplio espectro.

En este trabajo se evaluó la sensibilidad in vitro de aislados de Escherichia coli (E. coli), incluidos aquellos que producen Beta Lactamasa de Espectro Extendido (BLEE) obtenidos a partir de urocultivos, tomados en diferentes lapsos de colección de datos, en personas de ambos sexos. Fueron incluidos 260 muestras de orina con desarrollo de E. coli provenientes de pacientes que concurren al Laboratorio San Roque. El aislamiento e identificación bacteriana se realizó según métodos convencionales y la sensibilidad a los antimicrobianos por el método de difusión de disco. Para la detección de la sensibilidad frente a fosfomicina fueron utilizados discos de 200 µg con el agregado de 50 µg de glucosa 6-fosfato.

Se observó frente a los antibióticos evaluados mayor sensibilidad a fosfomicina (98,5%) y nitrofurantoina (97,7%). Ciprofloxacina, trimetoprima y la combinación sulfametoxazol/trimetoprima exhibieron frente a los mismos aislados sensibilidad menor y muy similar entre ellos, con 64,2%, 61,2% y 61,2% respectivamente. En 44 (16,9%) de los aislados de E. coli se detectó la presencia de BLEE y es destacable la alta sensibilidad que mostraron fosfomicina y nitrofurantoina, aún frente a los aislados BLEE positivos, con frecuencias de 90,9% y 93,2%, respectivamente.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Francisco Vicente Santa Cruz Segovia. Cátedra de Fisiopatología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Asunción. Campus Santa Librada. Asunción, Paraguay. E-mail: fsantas@gmail.com

Fecha de recepción el 28 de Mayo del 2021; aceptado el 18 de Junio del 2021.

En resumen, la alta sensibilidad demostrada en el presente estudio por E. coli ante la fosfomicina, abre la posibilidad de considerar a este antibiótico de primera elección en las infecciones urinarias bajas, aún en los casos de gérmenes productores de BLEE, en la población de nuestro país.

Palabras Clave: fosfomicina, Escherichia coli, BLEE, orina.

ABSTRACT

Fosfomycin is a natural antibiotic, which acts on the synthesis of the cell wall, with broad spectrum bactericidal activity.

In this study, the in vitro sensitivity of Escherichia coli (E. coli) isolates was evaluated, including those that produce Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) obtained from urine cultures taken at different data collection times, in people of both sexes. Were included 260 urine samples with development of E. coli from patients who attended the San Roque laboratory. Bacterian isolation and identification was carried out according to conventional methods and antimicrobial sensitivity by the disk diffusion method. For detection of sensitivity to fosfomicin, 200 µg discs were used with the addition of 50 µg of glucose 6-phosphate.

A greater sensitivity for fosfomicin (98.5%) and nitrofurantoin (97.7%) was observed against the evaluated antibiotics. Ciprofloxacin, trimethoprim and the sulfamethoxazole / trimethoprim combination exhibited in front of the same isolated lower sensitivity and very similar among them, with 64.2%, 61.2% and 61.2% respectively. In 44 (16.9%) of the E. coli isolates the presence of ESBL was detected and the high sensitivity shown by fosfomicin and nitrofurantoin is noteworthy, even compared to the positive ESBL isolates, with frequencies of 90.9% and 93,2%, respectively.

In summary, the high sensitivity demonstrated in the present study by E. coli to fosfomicin opens the possibility of considering this first-choice antibiotic in lower urinary infections, even in ESBL-producing germs, in the population of our country.

Keywords: fosfomicin, Escherichia coli, ESBL, urine.

INTRODUCCION

La fosfomicina es un antibiótico natural, que actúa sobre la síntesis de la pared celular, con actividad bactericida y de amplio espectro, que comprende cocos grampositivos y negativos, y bacilos gramnegativos aerobios y facultativos, que incluyen Serratia spp y Pseudomonas aeruginosa (1).

Es un derivado del ácido fosfónico que se identificó y notificó por primera vez en 1969, a partir de varias cepas de Streptomyces spp (2). Se ha utilizado en la mayoría de los países europeos y fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos en 1996, para usarse en forma oral como fosfomicina trometamina en el tratamiento de la cistitis no complicada (3).

Además de su empleo en infección urinaria, la fosfomicina ha sido utilizado para el tratamiento de diversas infecciones como septicemia, endocarditis, peritonitis, infecciones respiratorias, osteomielitis, meningitis o encefalitis, infecciones de oído, nariz y garganta, infecciones obstétricas y ginecológicas e infecciones del pie diabético; tanto en su formulación intravenosa (sal disódica) como oral (sal cálcica o trometamol) (4). El posicionamiento de la fosfomicina aún se está por definir, cuanto más se la conoce, más beneficios potenciales se encuentran, particularmente en combinación con otros antibióticos en infecciones por gérmenes multirresistentes (5).

La fosfomicina es utilizada para el tratamiento de las infecciones urinarias, en particular la cistitis, así como también para prevención de las mismas (6). Es considerado como un antibiótico de primera línea en la cistitis aguda no complicada en publicaciones internacionales (7) y nacionales (8).

Por otra parte, algunos autores también mencionan a la fosfomicina como antibiótico de uso en infecciones urinarias complicadas de pacientes hospitalizados (9,10).

El efecto adverso más común consiste en malestar gastrointestinal leve, motivo por el que se asume que la fosfomicina tiene un perfil de seguridad elevado. La tasa de efectos adversos reportados en la literatura médica relacionada con el uso de fosfomicina oral varía entre 2 - 6%, aumentando con tasas más elevadas en enfermos que recibieron más de una dosis (3) (11,12). En pocas palabras, tiene un bajo poder tóxico que afecta solo el tracto digestivo, como ser diarreas leves (1). Puede encontrarse también una hipopotasemia leve (26%), lo que sugiere que la monitorización del potasio puede ser prudente, especialmente cuando se utilizan ciclos prolongados de fosfomicina intravenosa (12). Los efectos adversos sobre la microbiota normal y la aparición de gérmenes resistentes en el organismo son mínimos (13). Después de la ingesta de una dosis única de 3 gramos el impacto sobre los microorganismos intestinales no está bien establecido. Sin embargo, un tratamiento intravenoso más prolongado con dosis elevadas (5 gramos dos veces al día durante 5 días) altera de manera importante la microbiota intestinal, produciendo principalmente una disminución de las Enterobacteriaceae (14).

Recurrir a antibióticos en uso desde hace muchos años en la asistencia clínica, obedece a la falta de nuevos antibióticos para varios tipos de infecciones (15). Así, en los últimos años, el interés por el uso de fosfomicina ha aumentado notablemente en la comunidad médica y científica, debido a la alta incidencia de microorganismos multirresistentes para

los que la fosfomicina constituye, sola o en combinación, una alternativa de tratamiento (4,5,16,17).

A tener presente que también se dispone de fosfomicina de uso intravenoso, que puede resultar de mucha utilidad en infecciones urinarias complicadas como lo han demostrado recientes publicaciones (18-20).

Actividad antibacteriana.

La fosfomicina posee un mecanismo de acción único, bloqueando el primer paso de la síntesis del peptidoglucano. Este compuesto no presenta resistencias cruzadas con otros antibióticos por lo que se ha empleado para el tratamiento de patógenos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM), enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas, y en *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes (15). Además, la fosfomicina actúa reduciendo la adherencia de las bacterias a los epitelios, como por ejemplo al epitelio urinario (21).

En cuanto a sus propiedades físico-químicas, fosfomicina es una molécula de bajo peso molecular, soluble en agua, con baja unión a proteínas plasmáticas que difunde fácilmente a la mayoría de tejidos corporales y al líquido intersticial (22). La vida media (símbolo $t_{1/2}$) es el tiempo necesario para que la cantidad de un fármaco se reduzca a la mitad de su valor inicial, siendo para la fosfomicina de 5 – 8 h (23,24).

Sensibilidad in vitro y efectividad in vivo.

Sir Alexander Fleming, microbiólogo británico, fue uno de los primeros en realizar una prueba de sensibilidad in vitro (25). Dentro de la primera década del inicio de la terapia antimicrobiana, las correlaciones de los resultados clínicos con las pruebas de sensibilidad empezaron a ser cuestionadas (26).

La extrapolación de los resultados microbiológicos del laboratorio a la asistencia clínica del paciente presenta muchas dificultades

que puede llevar a un sobretratamiento innecesario del paciente, hecho que tiene su razón de ser en la necesidad de dar protección al doliente infectado (27). El problema central es que los agentes antibacterianos deben actuar en un ambiente complejo, en el que las propiedades antibacterianas puras, reveladas en el estudio de sensibilidad in vitro pueden ser muy influenciadas por consideraciones farmacológicas, por la enfermedad de base del paciente y por las condiciones inmunológicas del paciente (28-34).

En el país se ha encontrado en un quinquenio, a *E. coli* como germen causal de la mayoría de las infecciones urinarias (35), así como también se ha identificado en esta bacteria la producción de BLEE como un importante factor de resistencia a los antibióticos (36).

Dado que la cistitis aguda es la más común de las manifestaciones de la infección urinaria, y la más prevalente en las mujeres, la fosfomicina es uno de los antibióticos de primera elección para el tratamiento de esta afección, en dosis única de 3 g por vía oral. (37). Como ya hemos mencionado se ha extendido su uso en infecciones urinarias complicadas de pacientes hospitalizados y otras infecciones (4,5,9,10,16,17).

En base a estas consideraciones que apuntan a la importancia de la fosfomicina para el tratamiento de las infecciones urinarias, pretendemos con este trabajo evaluar la sensibilidad in vitro de *E. coli* a dicho antibiótico, a partir de urocultivos tomados en dos lapsos de colección de datos, en personas de ambos sexos incluidos cultivos de orina con gérmenes que producen BLEE.

Límites del trabajo. Este estudio in vitro, podría ser considerado como una referencia para un mejor conocimiento de la fosfomicina por el cuerpo médico del país. Naturalmente que deberán seguir estudios clínicos de infecciones urinarias tratadas con este fármaco.

MATERIALES Y METODOS

Este es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con muestreo transversal no probabilístico de casos consecutivos, en el que se evaluaron muestras de orina y aislados de *E. coli*. Las muestras de orina se colectaron en dos periodos, noviembre de 2019 y febrero-marzo del 2021, provenientes de pacientes que concurren voluntariamente al laboratorio San Roque para la toma del material, con un pedido por escrito de sus médicos tratantes en el marco de una atención clínica. Los médicos tratantes solo tenían relación asistencial con los pacientes, y no forman parte del grupo de investigación.

Fueron incluidos los urocultivos con desarrollo de *E. coli* en cultivo monomicrobiano y recuento mayor a 10.000 UFC/mL. En el primer periodo, durante el mes de noviembre de 2019 se incluyeron 100 muestras con aislados de *E. coli* (Submuestra A) y en el segundo periodo, durante los meses de febrero y marzo de 2021, se obtuvieron 160 aislados de *E. coli* (Submuestra B).

En el proceso de estudio de las muestras de orina se cumplieron las siguientes etapas:

1. Examen físico-químico, microscópico y cultivo. Las muestras de orina fueron procesadas en la sección de Microbiología del Laboratorio San Roque. El cultivo se realizó inoculando 5 uL de orina en medios de agar sangre y agar eosina azul de metileno, las cuales se incubaron por 24 horas a 35°C (38). Por otra parte, se realizó el examen microscópico del sedimento urinario y la determinación de densidad urinaria, pH, proteínas y nitritos mediante tiras reactivas siguiendo las instrucciones del fabricante.
2. Identificación del microorganismo. Se realizó la identificación bacteriana por métodos convencionales utilizando pruebas bioquímicas de TSI (Triple Sugar Iron), citrato, lisina, SIM (Sulfuro-Indol-Motilidad), urea y RMVP (Rojo de metilo-Voges Proskauer) (38).

3. Antibiograma. La susceptibilidad frente a los antibióticos se realizó por el método de difusión de discos en agar Mueller Hinton (Oxoid®), según recomendaciones del Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) (39). Cada suspensión bacteriana fue preparada con solución fisiológica estéril, ajustando la turbidez a la escala 0,5 de Mc Farland, y verificada con turbidímetro. Se determinó la susceptibilidad in vitro frente a fosfomicina 200 µg, nitrofurantoina 300 µg, trimetoprima 5 µg, trimetoprima/sulfametoxazol 1.25/ 23.75 µg y ciprofloxacina 5 µg (Oxoid®). Los discos de fosfomicina utilizados contenían 200 µg con agregado de 50 µg de glucosa 6-fosfato, y en la medición de los halos de inhibición no fueron consideradas las colonias intrahalo, según lo recomendado por el CLSI (39). Se consideraron sensibles halos mayores de 16 mm, intermedios 12-15 mm y resistentes menores de 12 mm (38).
4. Detección de betalactamasa de espectro extendido. La detección de BLEE se realizó mediante el método fenotípico basado en la demostración de sinergia con discos de cefalosporinas de tercera generación: ceftazidima 30 µg y cefotaxima 30 µg colocando equidistantes a un disco de amoxicilina+ ácido clavulánico 20/10 µg. Una zona de inhibición agrandada o distorsionada alrededor de uno o ambos discos de cefalosporinas fue interpretada como sinergia entre la cefalosporina respectiva y amoxicilina + ácido clavulánico y la cepa considerada productora de BLEE (38).
5. Cepas de referencia. Se utilizaron cepas de referencia de la American Type Culture Collection (ATCC): E. coli ATCC 25922 para control de las pruebas de identificación y sensibilidad y E. coli ATCC 35218 para controlar la detección de la betalactamasa de espectro extendido.
6. Análisis estadístico. Los datos se asentaron en una planilla Excel (MS Office, Microsoft), y se analizaron con Microsoft Excel previa suscripción a Microsoft 365 y Epi Info™ 7.2.1 | CDC (CDC: Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, Estados Unidos de América), cuyo uso no necesita suscripción ni pago.
7. Aspectos éticos. Los datos se obtuvieron de una fuente secundaria, respetando la confidencialidad de los datos personales, sin que su uso originara costos adicionales a los pacientes, quienes concurren libremente y por indicación médica a realizarse las pruebas analíticas. El urocultivo forma parte de un examen asistencial, por lo tanto, no necesita un consentimiento informado. Los datos resultantes de esta investigación podrían beneficiar a los pacientes para el tratamiento de la infección urinaria que padecen, y a los médicos de asistencia dotándoles de un fármaco reconocido como útil para el tratamiento farmacológico de dicha afección. Fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Católica de Asunción, según Acta N° 02/2021.

MATERIALES Y METODOS

En total fueron analizados 260 urocultivos, 100 (38%) en el primer periodo de observación (Submuestra A) y 160 (62%) del segundo periodo (Submuestra B) provenientes de 233 pacientes de sexo femenino (90%) y 27 de sexo masculino (10%). Esta distribución no mostró diferencia significativa entre las submuestras ($p= 0,272$, chi cuadrado).

Las edades del conjunto de pacientes se distribuyeron de la siguiente manera: 40 pacientes (15%) de 18 a 39 años, 60 pacientes (23%) de 40 a 59 años, y 160 (62%) con edad igual o mayor a 60 años. Las medias de edad de los pacientes no mostraron diferencia en los dos periodos de colecta, con 62,3 y 63,8 años, respectivamente ($p= 0,566$, t de Student).

Los datos fisicoquímicos y el recuento de microorganismos se resumen en la Tabla 1.

	Frecuencia	Porcentaje
Densidad urinaria entre 1,010 y 1,030 (g dL ⁻¹)	260	100%
Sedimento: leucocitos por campo		
≤ 5	31	12%
6 a 14	67	26%
≥15	162	62%
Test de nitrito:		
(*) IM	10	4%
Negativo	120	46%
Positivo	110	42%
Sin dato	20	8%
pH		
5,0 – 6,0	205	85%
6,5	14	6%
7,0	16	7%
8,0	5	2%
Recuentos de colonias:		
> 100.000 UFC/mL	236	91%
Entre 50 – 100.000 UFC/mL	18	7%
Entre 10.000 – 20.000 UFC/mL	6	2%

(*) IM: en 10 muestras se detectó interferencia medicamentosa (IM), por lo que no tienen resultados de proteína y nitritos.

Tabla 1. Características fisicoquímicas y recuento microbiano de las muestras de la orina. (n= 260).

Con relación a la sensibilidad de los aislados de *E. coli* frente a los antibióticos evaluados se observó la mayor sensibilidad para fosfomicina (98,5%) y nitrofurantoina (97,7%). Ciprofloxacina, trimetoprima y la combinación sulfametoxazol/ trimetoprima exhibieron sensibilidad menor y muy similar, con cifras de 64,2%, 61,2% y 61,2% respectivamente.

En 44 (16,9%) de los aislados de *E. coli* se detectó la presencia de BLEE y es destacable la alta sensibilidad que mostraron a fosfomicina y nitrofurantoina, aún frente a los aislados positivos para BLEE, con frecuencias de 90,9% y 93,2%, respectivamente. La sensibilidad del total de aislados frente a los antibióticos ensayados, y cotejada con la presencia de BLEE se resume en la Tabla 2.

A pesar que la muestra no fue diseñada para hacer comparaciones, las submuestras son muy similares en edad (medias 62,3 y 63,8 años,

$p= 0,566$, t de Student) y distribución de sexo (87,0% y 91,3% de pacientes de sexo femenino en los grupos A y B, respectivamente ($p= 0,272$, chi cuadrado). En ambos periodos la mayoría de los pacientes mostró recuento bacteriano superior a 100.000 UFC/mL (A 88,0%, B 92,5%) y tampoco la frecuencia de BLEE mostró variación significativa, detectándose en 21 muestras (21%) del primer grupo y en 23 (14,4%) del segundo ($p= 0,166$, chi cuadrado).

Cuando se compara la proporción de aislados sensibles a los diferentes antibióticos obtenidos en las dos oportunidades, no se observan diferencias significativas, excepto para ciprofloxacina para el que se observó un aumento de la sensibilidad en el segundo grupo (Tabla 3).

Antibiótico	Sensibilidad (%)	Sensibilidad de aislados BLEE positivo (%)	Sensibilidad de aislados BLEE negativo (%)
Ciprofloxacina	64,2	11 (25,0)	156 (72,2)
Fosfomicina	98,5	40 (90,9)	216 (100)
Nitrofurantoína	97,7	41 (93,2)	213 (98,6)
Trimetoprima	61,2	10 (22,7)	149 (69,0)
Trimetoprima/sulfametoxazol	61,2	10 (22,7)	149 (69,0)

Tabla 2. Sensibilidad frente a antibióticos de *E. coli* BLEE positivos y negativos en la muestra completa. (n=260).

Antibiótico	Sensibilidad en la submuestra A (%)	Sensibilidad en la submuestra B (%)	Significancia estadística
Ciprofloxacina	56,0	69,4	p= 0,028, chi2
Fosfomicina	98,0	98,8	p= 0,632, chi2
Nitrofurantoina	97,0	98,1	p= 0,557, chi2
Trimetoprima	55,0	65,0	p= 0,108, chi2
Trimetoprima/sulfametoxazol	55,0	65,0	p= 0,108, chi2

Tabla 3. Sensibilidad frente a antibióticos de aislados de *Escherichia coli* en dos periodos de estudio.

DISCUSION

Si bien *E. coli* y la fosfomicina no se encuentran afectados directamente por la osmolaridad y el pH urinario datos que figuran en la Tabla N° 1, estos parámetros pueden afectar la eficacia antibacteriana, por ejemplo, con el uso de los aminoglucósidos (40).

Orientan hacia el diagnóstico de infecciones la presencia de leucocituria, que en el presente estudio fue > 5 leucocitos por campo en el 88% de los urocultivos, aunque no es específica de esta afección ya que puede encontrarse en la nefritis intersticial, la poliquistosis renal o la necrosis papilar. Las tiras reactivas revelan la presencia de bacteriuria mediante la detección de la presencia de nitritos en la orina, que resultó positiva en el 42% de las muestras examinadas. Como sabemos esta prueba es poco sensible, pero específica. El control del pH urinario se situó en el 85 % de los casos entre 5,0 – 6,0. El urocultivo permite identificar el microorganismo causal de la infección urinaria y la realización del antibiograma. En nuestro estudio el 91% de las muestras presentaron recuentos de colonias > 100.000 UFC/mL (41).

En 44 (16,9%) de los aislados de *E. coli* se detectó la presencia de BLEE. Resulta muy importante resaltar la alta sensibilidad que mostraron estos aislados BLEE positivos a la fosfomicina así como también a la nitrofurantoína. La alta sensibilidad frente a estos antibióticos se observó con los gérmenes no productores y también con los productores de BLEE, con frecuencias de sensibilidad mayor al 90% en ambos casos, hechos que nos permiten considerar a la fosfomicina para el tratamiento empírico de la cistitis aguda en nuestra población. El mismo razonamiento rige para la nitrofurantoína. Ambos son considerados como antibióticos de primera elección para cistitis aguda no complicada de la mujer (13).

La terapia empírica con antibióticos se encuentra basada en la clínica y en la epidemiología local. Por lo tanto, justifican su indicación si el antibiótico que se pretende utilizar en un determinado caso, tiene una prevalencia de resistencia < 20% para los casos de cistitis y

< 10% en los casos de infecciones urinarias altas (42). La fosfomicina en nuestro estudio se encuentra dentro de estos rangos.

En la cistitis no complicada *E. coli* constituye el agente etiológico más frecuente y en el presente trabajo la menor frecuencia de resistencia se observó frente a fosfomicina y nitrofurantoína, hecho que los convierte en agentes de primera línea para tratar esta afección (43). Este hecho fue corroborado en el presente estudio, constatándose alta sensibilidad de los aislados de *E. coli* frente a estos dos agentes antimicrobianos, incluyendo aquellos que expresan BLEE y sin variación significativa de la eficacia in vitro entre los dos periodos de colecta analizados (Tablas N° 2 y 3).

Una dosis de única de fosfomicina trometamol es una alternativa segura y eficaz en el tratamiento

de infecciones urinarias del embarazo (44).

Las tasas de infección del tracto urinario por *E. coli* multirresistente (MDR) han aumentado drásticamente y el tratamiento de estas infecciones con combinaciones de antibióticos simples y dobles se ha vuelto limitado o ineficaz. Esta situación ha hecho aumentar el interés en la fosfomicina, dado que representa una opción de tratamiento (22,45).

Es mencionado también en la literatura la utilización de la fosfomicina en combinación con otros antibióticos para diversas situaciones clínicas (46-50).

En asociación con	Indicación	Referencia
Imipenem, Ciprofloxacina, Trobramicina	<i>Escherichia coli</i> multirresistente	El-Wafa WMA, 2020 (46)
Varios antibióticos	Infecciones sistémicas. Sinergismo (33,7%), antagonismo (0,9%)	Antonello RM, 2020 (47)
Imipenem, ertapenem, tigeciclina, colistina o amikacina	Actividad in vitro ante KPC- <i>Klebsiella pneumoniae</i>	Yu W, 2017 (48)
Carbapenem	Infecciones por <i>P. aeruginosa</i> en pacientes críticamente enfermos	Asuphon O, 2016 (49)
Cefixime o piperacilina-tazobactam	<i>E. coli</i> aislados en Corea del Sur	(Seok H, 2020) (50)

Tabla 4. Uso de Fosfomicina en combinación con otros antibióticos.

CONCLUSION

La alta sensibilidad demostrada en el presente estudio por *E. coli* a la fosfomicina, abre la posibilidad de considerar a este antibiótico como de primera elección en las infecciones urinarias bajas, aún en los casos con presencia de gérmenes productores de BLEE. Nuevas posibilidades emergentes consideran utilizarlo en asociación con otros antibióticos, ante la presencia de multirresistencia.

CONTRIBUCION DE LOS AUTORES

Francisco Vicente Santa Cruz Segovia: concepción del estudio y redacción del artículo. Norma Fariña González, María del Carmen Rolón Fernández, Alicia Pereira Fariña: contribuciones microbiológicas, realización de urocultivos y pruebas de sensibilidad, Alejandra

Leticia Walder Encina: supervisión del proyecto, lectura crítica, conclusiones. Esteban Antonio Ferro Bertolotto: análisis de los datos, extracción de resultados, preparación de las tablas y conclusiones.

AGRADECIMIENTO

Al personal administrativo y profesional del Laboratorio del Sanatorio San Roque.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la realización del presente estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Picazo JJ, Prieto J. Compendio de Microbiología. 2.a edición, Amsterdam, Elsevier, 2016. ISBN (versión impresa): 9788490229217
2. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, Miller TW, Chaiet L, Kahan FM, Foltz EL, Woodruff HB, Mata JM, Hernandez S, Mochales S. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. *Science*. 1969 Oct 3;166(3901):122-3. doi: 10.1126/science.166.3901.122. PMID: 5809587.
3. Sastry S, Doi Y. Fosfomicin: Resurgence of an old companion. *J Infect Chemother*. 2016 May;22(5):273-80. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.010. PMID: 26923259; PMCID: PMC4833629.
4. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):321-47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
5. Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomicin: From bench to bedside. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 Jan;37(1):1-3. doi:10.1016/j.eimc.2018.10.002.
6. Goodman & Gilman. Brunton L. Laurence, Björn C Knollmann, Randa Hilal-Dandan. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13ª Edición. México, McGraw-Hill, 2018. ISBN: 9781456263560.
7. Zhanel GG, Walkty AJ, Karlowsky JA. Fosfomicin: A First-Line Oral Therapy for Acute Uncomplicated Cystitis. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2016;2016:2082693. doi: 10.1155/2016/2082693. Epub 2016 May 10. PMID: 27366158; PMCID: PMC4904571.
8. Melgarejo Martínez LE, Avalos Bogado HF, Ovando F, Lird G, Walder Encina AL, Santa Cruz Segovia FV. El tratamiento de la cistitis aguda no complicada de la mujer en la comunidad ¿es un problema resuelto en el país? *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int*. 2018; 5 (1):59-70. [http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05\(02\)62-072](http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2018.05(02)62-072)
9. Sastry S, Clarke LG, Alrwais H, Querry AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical appraisal of fosfomicin in the era of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7355-7361. doi:10.1128/AAC.01071-15.
10. Jacobson S, Junco Noa L, Ahmed S, Wallace MR. Efficacy and safety of oral fosfomicin for urinary tract infections in hospitalized patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:1952. doi:10.1128/AAC.02971-15.
11. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Dec;34(6):506-15. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.08.013. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19828298.
12. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jan;37(1):82-3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.09.002. Epub 2010 Nov 11. PMID: 21074377.
13. Hooton TM. Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):1028-37. doi: 10.1056/NEJMcp1104429. PMID: 22417256.
14. Knothe H, Schäfer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomicin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection*. 1991 Jan-Feb;19(1):18-20. doi: 10.1007/BF01643751. PMID: 2013503.
15. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069-77. doi:10.1086/527442.
16. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis*. 2011 Nov;15(11):e732-9. doi: 10.1016/j.ijid.2011.07.007. Epub 2011 Sep 25. PMID: 21945848.
17. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5744-8. doi: 10.1128/AAC.00402-12. Epub 2012 Aug 27. PMID: 22926565; PMCID: PMC3486602.
18. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomicin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Jun;23(6):363-372. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27956267.
19. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Oral and Intravenous Fosfomicin for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2020 Mar 28;2020:8513405. doi: 10.1155/2020/8513405. PMID: 32300381; PMCID: PMC7142339.
20. López-Montesinos I, Horcajada JP. Oral and intravenous fosfomicin in complicated urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2019 May;32 Suppl 1(Suppl 1):37-44. PMID: 31131591; PMCID: PMC6555162.
21. Carlone NA, Borsotto M, Cuffini AM, Savoia D. Effect of fosfomicin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol*. 1987;13 Suppl 1:86-91. doi: 10.1159/000472869. PMID: 3552703 1
22. Díez-Aguilar M, Cantón R. New microbiological aspects of fosfomicin. *Rev Esp Quimioter*. 2019 May;32 Suppl 1(Suppl 1):8-18. PMID: 31131587; PMCID: PMC6555166
23. Cadorniga R, Diaz Fierros M, Olay T. Pharmacokinetic study of fosfomicin and its bioavailability. *Chemotherapy*. 1977;23 Suppl 1:159-74. doi: 10.1159/000222043. PMID: 832511.
24. Bergan T. Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomicin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection*. 1990;18 Suppl 2:S65-9. doi: 10.1007/BF01643430. PMID: 2286464.
25. Fleming A. On the antibacterial action of cultures of a penicillium with special reference to their use in the isolation of *B influenzae*. *Br J Exp Pathol* 1929;10:226-36.
26. Rodger KC, Branch A, Power EE, Starkey DH, Gregory E, Murray RD, Harrop J. Antibiotic therapy:

- correlation of clinical results with laboratory sensitivity tests. *Can Med Assoc J.* 1956 Apr 15;74(8):605-12. PMID: 13304811; PMCID: PMC1823210.
28. Greenwood D. In vitro veritas? Antimicrobial susceptibility tests and their clinical relevance. *J Infect Dis.* 1981 Oct;144(4):380-5. doi: 10.1093/infdis/144.4.380. PMID: 7288218.
29. Weinstein L, Dalton AC. Host determinants of response to antimicrobial agents. *N Engl J Med.* 1968 Aug 29;279(9):467-73 contd. doi: 10.1056/NEJM196808292790905. PMID: 4874343.
30. Weinstein L, Dalton AC. Host determinants of response to antimicrobial agents. *N Engl J Med.* 1968 Sep 5;279(10):524-31. doi: 10.1056/NEJM196809052791006. PMID: 4876471.
31. Weinstein L, Dalton AC. Host determinants of response to antimicrobial agents (concluded). *N Engl J Med.* 1968 Sep 12;279(11):580-8 concl. doi: 10.1056/NEJM196809122791105. PMID: 4875454.
32. Stratton CW. In vitro susceptibility testing versus in vivo effectiveness. *Med Clin North Am.* 2006 Nov;90(6):1077-88. doi: 10.1016/j.mcna.2006.07.003. PMID: 17116437
33. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect.* 2001 Nov;7(11):589-96. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x. PMID: 11737083.
34. Schentag JJ, Gilliland KK, Paladino JA. What have we learned from pharmacokinetic and pharmacodynamic theories? *Clin Infect Dis.* 2001 Mar 15;32 Suppl 1:S39-46. doi: 10.1086/319375. PMID: 11249828.
35. Barger A, Fuhst C, Wiedemann B. Pharmacological indices in antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Dec;52(6):893-8. doi: 10.1093/jac/dkg482. Epub 2003 Nov 12. PMID: 14613960.
36. Melgarejo L, Walder A, Ovando F, VelazquezG, Chirico C, Santa Cruz F.
37. Susceptibilidad in vitro a los antibióticos de bacterias productoras de infecciones urinarias en la mujer: evaluación retrospectiva de 5 años. *Rev Nefrol Dial Traspl.* 2017; 37 (2): 96-103.
38. Velázquez GR, Lird MG, Melgarejo LE, Walder AL, Ovando FS, Santa Cruz, FV. Identificación de los mecanismos resistencia enzimáticos en uropatógenos de pacientes ambulatorios de un hospital público de San Lorenzo, Paraguay; 2015-2019. *An. Fac. Cienc. Méd. (Asunción) /* 2020;53(2):25-36 <http://dx.doi.org/10.18004/anales/2020.053.02.25>
39. Gupta K, Grigoryan L, Trautner B. Urinary Tract Infection. *Ann Intern Med.* 2017 Oct 3;167(7):ITC49-ITC64. doi: 10.7326/AITC201710030. PMID: 28973215.
40. Picazo JJ (Editor). La infección urinaria, En: *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2002. Consultado: 10.06.2020. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientosmicrobiologia14.pdf> [Links]
41. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 29th Edition.
42. CLSI supplement M100. Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.
43. Papapetropoulou M, Papavassiliou J, Legakis NJ. Effect of the pH and osmolality of urine on the antibacterial activity of gentamicin. *J Antimicrob Chemother.* 1983 Dec;12(6):571-5. doi: 10.1093/jac/12.6.571. PMID: 6420388.
44. Farreras & Rozman. *Medicina Interna. XIX Edición.* Barcelona, Elsevier, 2020. Volumen 1, pp 882-889. ISBN Volumen I: 978-84-9113-543-2
45. Delgado Mallen P. Infecciones del Tracto Urinario. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) . *Nefrología al día. Infecciones Urinarias.* Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/255>. Consultado 10 May 2021.
46. Tandogdu, Z., & Wagenlehner, F. M. E. Global epidemiology of urinary tract infections. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 2016;29(1):73–79. doi:10.1097/qco.0000000000000228
47. Candel FJ, Matesanz David M, Barberán J. New perspectives for reassessing fosfomicin: applicability in current clinical practice. *Rev Esp Quimioter.* 2019 May;32 Suppl 1(Suppl 1):1-7. PMID: 31131586; PMCID: PMC6555164.
48. Raz R. Fosfomicin: an old–new antibiotic. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Jan;18(1):4-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03636.x. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21914036.
49. El-Wafa WMA, Ibrahim YM. In Vitro Activity of Fosfomicin in Double and Triple Combinations with Imipenem, Ciprofloxacin and Tobramycin Against Multidrug-Resistant *Escherichia coli*. *Curr Microbiol.* 2020 May;77(5):755-761. doi: 10.1007/s00284-019-01871-w. Epub 2020 Jan 9. PMID: 31919670.
50. Antonello RM, Principe L, Maraolo AE, Viaggi V, Pol R, Fabbiani M, Montagnani F, Lovecchio A, Luzzati R, Di Bella S. Fosfomicin as Partner Drug for Systemic Infection Management. A Systematic Review of Its Synergistic Properties from In Vitro and In Vivo Studies. *Antibiotics (Basel).* 2020 Aug 10;9(8):500. doi: 10.3390/antibiotics9080500. PMID: 32785114; PMCID: PMC7460049.
51. Yu W, Shen P, Bao Z, Zhou K, Zheng B, Ji J, Guo L, Huang C, Xiao Y. In vitro antibacterial activity of fosfomicin combined with other antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents.* 2017 Aug;50(2):237-241. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.03.011. Epub 2017 Jun 22. PMID: 28648647.
52. Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis.* 2016 Sep;50:23-9. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.017. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27418581.
53. Seok H, Choi JY, Wi YM, Park DW, Peck KR, Ko KS. Fosfomicin Resistance in *Escherichia coli* Isolates from South Korea and in vitro Activity of Fosfomicin Alone and in Combination with Other Antibiotics. *Antibiotics (Basel).* 2020 Mar 6;9(3):112. doi: 10.3390/antibiotics9030112. PMID: 32155809; PMCID: PMC7148487.