

Sensibilidad de *Escherichia coli* frente a fosfomicina, en infecciones urinarias provenientes de personas con discapacidad que acudieron a la Secretaría Nacional por los Derechos Humanos de las Personas con Discapacidad-SENADIS

Susceptibility of *Escherichia coli* against fosfomicin in urinary tract infections from people with disabilities who attended SENADIS

Clotilde Molin¹, Elvira Del Valle¹, Lourdes González¹, Ma. Esther Sánchez¹, Lidia Cantero¹, Liliana Figueredo¹ y Sonia Abente²

¹Laboratorio de la Secretaría Nacional por los Derechos Humanos de las Personas con Discapacidad (SENADIS).

²Laboratorio del Instituto Nacional de Cardiología.

Financiamiento; Autofinanciado.

Conflictos de interés: ninguno.

Recibido: 09 de febrero de 2022 (tercera versión: 01 de julio de 2023) / Aceptado: 10 de julio de 2023

Resumen

Introducción: Fosfomicina es un antimicrobiano de amplio espectro utilizado para el tratamiento de las infecciones urinarias bajas; tiene actividad sobre bacilos gramnegativos y cocos grampositivos, así también sobre microorganismos multirresistentes, además de ofrecer una alternativa terapéutica de administración vía oral en dosis única, alcanzando una efectividad de 90%. **Objetivo:** Conocer la sensibilidad *in vitro* de *Escherichia coli* frente a fosfomicina, en infecciones urinarias provenientes de personas con discapacidad. **Material y Método:** Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, en el que se incluyó un total de 273 muestras de urocultivo, de pacientes de ambos sexos que acudieron a SENADIS, y que en el momento de la consulta presentaban síntomas de infección del tracto urinario, por lo que se les solicitó el análisis de orina simple y cultivo. De las muestras procesadas en el laboratorio de microbiología, que fueron positivas con crecimiento bacteriano significativo, se procedió a la identificación bacteriana y a la realización del antibiograma según las recomendaciones de CLSI. **Resultados:** De estas 273 muestras, 91 fueron positivas para diferentes uropatógenos, 62/91 (68%) resultaron ser *E. coli*. De estas cepas de *E. coli*, 59/62 (95%) mostraron sensibilidad *in vitro* a fosfomicina. **Comentario:** Aunque el número de muestra obtenido es pequeño y no extrapolable ampliamente, pretendemos extender el trabajo por un tiempo más para compararlo más adelante. **Conclusiones:** Se observa que fosfomicina presenta buena actividad *in vitro* frente a cepas de *E. coli* aisladas de urocultivo, pudiendo representar una buena alternativa terapéutica a ser utilizada en la población en estudio.

Palabras clave: fosfomicina; infección urinaria; susceptibilidad *in vitro*.

Abstract

Background: Fosfomicin is a broad-spectrum antibiotic used for the treatment of lower urinary tract infections, it is active against gram-negative bacilli and gram-positive cocci, as well as against multi-resistant microorganism, in addition to offering a therapeutic alternative for oral administration in a single dose, reaching an effectiveness of 90%. **Aim:** To study the susceptibility of *Escherichia coli* to fosfomicin in urinary tract infections, of isolated strains obtained from patients with disabilities. **Methods:** It is an observational, descriptive, prospective study in which a total of 273 urine culture samples of patients of both sexes who attended the SENADIS were included, and who at the time of the consultation presented symptoms of urinary tract infection. The urine positive cultures with significant bacterial growth were performed to determine its bacterial identification and the antibiogram according to CLSI recommendations. **Results:** Of these 273 samples, 91 samples were positive for different uropathogens, with 62/91 (68%) being positive for *E. coli*. Of these *E. coli* strains, 59/62 (95%) showed *in vitro* susceptibility to fosfomicin. **Comment:** Although the number of samples obtained is small and it cannot be extrapolated, we pretend to extend the work for a while longer to be able to compare it later. **Conclusion:** Fosfomicin has good activity *in vitro* against *E. coli* isolated from urine culture in our institution, representing a good alternative to be used in our study population.

Keywords: fosfomicin; urinary infection; *in vitro* susceptibility

Correspondencia a:

Clotilde Molin Queste
cottymolinar@hotmail.com

Introducción

Fosfomicina es un antimicrobiano utilizado desde 1988 para el tratamiento de las infecciones de las vías urinarias bajas², empleable en su forma oral (sal cálcica o trometamol) y en su forma intravenosa (sal sódica)³.

Fosfomicina también se destaca por su uso frente a microorganismos multirresistentes, ya que presenta un efecto sinérgico frente a otros antibacterianos como los aminoglucósidos, glucopéptidos y polimixina B⁴. Otra característica importante es la baja selección de cepas resistentes que puede ocasionar; esto probablemente suceda debido a que en su presentación oral es administrada en una única dosis, la microbiota intestinal queda expuesta a un corto periodo de tiempo a este antimicrobiano, contribuyendo así a un bajo riesgo de selección de microorganismos resistentes².

Esta molécula, derivada del ácido fosfónico, que fuera aislada por primera vez en Alicante, España, en 1969, es sintetizada por bacterias del género *Streptomyces* spp. Actúa inhibiendo la enzima UDP-N-acetilglucosamina 3-0-enolpiruvil transferasa (MurA), por lo que inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Fosfomicina también actúa reduciendo la adherencia de las bacterias al epitelio de las vías urinarias⁵; así evita la adherencia de una capa bacteriana (biopelícula o biofilm) que crece y se adhiere a la superficie del uroepitelio².

Es un antimicrobiano de amplio espectro que tiene actividad frente a algunas cocáceas grampositivas, así también tiene actividad sobre bacilos gramnegativos de la familia *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, y sobre bacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas⁶.

Ha sido utilizado en Europa y actualmente se sigue utilizando, como tratamiento empírico para infecciones del tracto urinario (ITU) bajas. Su uso fue aprobado en 1996 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos de América, únicamente en forma oral como fosfomicina trometamol, en el tratamiento de cistitis no complicada⁷.

Su prescripción ha ganado espacio desde que las guías como National Institute of Health and Care Excellence (NICE); Infectious Diseases Society of American (IDSA) y la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) han actualizado sus normas, en la que recomiendan el uso de fosfomicina trometamol para el tratamiento de ITU bajas⁸⁻¹⁰.

Cada vez es más frecuente encontrar cepas bacterianas menos sensibles a antimicrobianos de uso habitual, ya que la resistencia bacteriana va aumentando progresivamente. Es posible que fosfomicina mantenga su patrón de susceptibilidad en los próximos años¹¹ por ser un antibacteriano de uso específico en el tratamiento de las

ITU bajas, ya que sostiene una elevada concentración en la orina durante aproximadamente 38 horas por encima de la concentración inhibitoria mínima de la mayoría de los uropatógenos¹². Algunas ventajas farmacocinéticas que presenta fosfomicina son poseer rápida absorción vía oral, alcanzando elevadas concentraciones en la orina; también presenta buena penetración en tejidos como pulmón, abscesos, sistema nervioso central, hueso, etc.^{4,6}. Es bien tolerado y sus efectos adversos son leves: tiene baja toxicidad, que generalmente se presenta a nivel gastrointestinal provocando diarreas leves³. Se administra en adultos en una sola dosis de 3 g.

En un estudio realizado en Asunción en el año 2021 por Santa Cruz F y cols., en el que se estudió fosfomicina frente a *E. coli*, se observó una sensibilidad de 98,5% para *E. coli*, y 90,9% para *E. coli* productoras de BLEE¹³.

Las ITU son infecciones producidas por ciertos microorganismos, generalmente bacterias u hongos, que provienen de la región perianal y que pueden invadir y luego multiplicarse en las vías urinarias con el potencial de comprometer el sistema urinario en forma ascendente¹⁴. Entre ellos se encuentran los bacilos gramnegativos de origen intestinal, como *E. coli*; López G y cols., en un estudio realizado en una población de niños con discapacidad, aislaron *E. coli* de orina en una frecuencia de 59,7 a 72%, seguido por *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* spp y *Enterobacter* spp.¹⁵. En menor proporción se aíslan bacterias grampositivas como *Staphylococcus* spp. y *Streptococcus* spp.¹⁶. Siendo *E. coli*, el microorganismo aislado con mayor frecuencia, resulta de importancia el empleo de un tratamiento empírico activo, hasta obtener los resultados provistos por el laboratorio¹⁷.

Se estima que la incidencia mundial de las ITU afecta a 2 a 3 casos por cada 100 habitantes por año, representando un problema clínico y a la vez un importante impacto económico¹⁷.

Este estudio se llevó a cabo en la Secretaría Nacional por los Derechos Humanos de las Personas con Discapacidad (SENADIS), institución que brinda atención y servicios de salud a este tipo de población. Teniendo en cuenta que las infecciones de las vías urinarias son un problema de salud pública, en especial en las personas con discapacidad, si estas afecciones no son diagnosticadas y tratadas a tiempo en esta población, pueden dar origen a complicaciones y hospitalización^{12,18}.

Teniendo en cuenta que el tratamiento empírico de las ITU puede reducir la frecuencia de complicaciones y secuelas renales, nos parece relevante evaluar la susceptibilidad a fosfomicina como una alternativa terapéutica en esta población¹⁹.

Estos hallazgos también permiten tener una referencia de vigilancia epidemiológica de los microorganismos aislados, y monitorear la aparición de cepas resistentes a este antimicrobiano.

Objetivo

Conocer el patrón de susceptibilidad *in vitro* de *Escherichia coli* frente a fosfomicina, en urocultivos provenientes de pacientes que acuden a SENADIS.

Material y Métodos

Estudio observacional, descriptivo, prospectivo, en el que se incluyó un total de 273 muestras de urocultivos obtenidas de pacientes que concurren al laboratorio de SENADIS con la sospecha de una ITU.

Fueron incluidos en este estudio todos los urocultivos positivos con crecimiento de *E. coli*, que corresponden a 62 aislados con dicho microorganismo. Todas las muestras con solicitud médica fueron recibidas en el laboratorio de SENADIS, con los datos del paciente, y el consentimiento informado para poder participar del estudio.

Procedimiento

Las orinas fueron sometidas a un análisis físico-químico, microscópico y cultivo, según protocolo de laboratorio. Las muestras fueron cultivadas con un asa calibrada de 5 ml, en agar sangre y agar Levine, luego fueron incubadas en una estufa a una temperatura de $35 \pm 2^\circ\text{C}$, durante 24 a 48 h. En caso de la obtención de un cultivo mono microbiano con un recuento de colonias ≥ 10.000 ufc/ml, se procedió a la identificación bacteriana por métodos convencionales (pruebas bioquímicas) y al estudio de susceptibilidad *in vitro*. El antibiograma se realizó mediante el método de difusión de discos en agar Müeller Hinton (técnica de Kirby Bauer), y la preparación del inóculo bacteriano se efectuó con solución salina fisiológica estéril y ajustando a la escala del 0,5 Mc Farland. Los discos testeados para bacilos gramnegativos fueron ceftazidima (30 μg), amoxicilina/ác. clavulánico (20/10 μg), y cefotaxima (30 μg), utilizados para buscar el efecto fenotípico de presencia de BLEE; cefoxitina (30 μg) como marcador, y los demás antibacterianos como cefixima (5 μg), fosfomicina (200 μg), ampicilina (10 μg), ampicilina/sulbactam (10/10 μg), ciprofloxacina (5 μg), cotrimoxazol (25 μg) y nitrofurantoina (300 μg), fueron utilizados e informados en el resultado final según la identificación bacteriana y los mecanismos de resistencia. La placa con la siembra fue incubada por 24 horas y luego se procedió a la medición de los halos de inhibición según las recomendaciones de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)²⁰. Los puntos de corte para fosfomicina 200 μg son de uso exclusivo para *E. coli* aisladas de urocultivos y no extrapolarse a otras Enterobacterales o aislados procedentes de focos infecciosos fuera del urinario²¹ (Tabla 1).

La detección de cepas productoras BLEE se realizó mediante el método fenotípico, observando la sinergia

entre los discos de ceftazidima- amoxicilina/ác. clavulánico – cefotaxima, según las recomendaciones de la CLSI. Se emplearon cepas de referencia *E. coli* ATCC 25922 y *E. coli* ATCC 35218, para los controles de la sensibilidad a los diferentes antimicrobianos y a la producción de enzimas portadoras de BLEE.

Todos estos procedimientos se anotaron en una ficha de laboratorio, creada exclusivamente para ello, a fin de registrar todas las pruebas y determinaciones realizadas.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos se registraron en una planilla Excel para su análisis. Se realizó el cálculo de frecuencias y porcentajes para determinar la sensibilidad *in vitro* a fosfomicina.

Consideraciones éticas

Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes, o en caso de ser menor de edad a los padres o tutores de los mismos.

Resultados

Durante el periodo de estudio de agosto 2021 a marzo 2022 y enero a mayo 2023 se obtuvo un total de 273 muestras de urocultivos. De estas muestras, 91/273, (33%) fueron positivas, de ellas 62 resultaron ser *E. coli* (68%).

De estas 62 muestras positivas, 63% provenían del sexo femenino y 37% del sexo masculino, cuyas edades oscilaron entre 23 y 88 años.

La frecuencia de uropatógenos aislados fue: *E. coli*, 68%, *K. pneumoniae* 14%, *Proteus* spp 7%, *Enterobacter* spp 7%, *Enterococcus* spp 1%, *Streptococcus agalactiae* 1%, *Staphylococcus saprophyticus* 1% y *Candida* spp 1%.

Aislados de *E. coli* y su sensibilidad *in vitro* a fosfomicina

De las 62 cepas de *E. coli* aisladas 59/62 (95%) resultaron ser sensibles a fosfomicina. Se encontró que 15/62 (24%) fueron productoras de BLEE, las demás cepas presentaron otro tipo de resistencia: una carbapenemasa tipo MBL y las otras tres resistentes a cefalosporinas, posiblemente productora de AmpC.

Tabla 1. Puntos de corte para evaluar susceptibilidad *in vitro* a fosfomicina

<i>E. coli</i>	Difusión (mm)		
	S	I	R
Fosfomicina 200 μg	≥ 16	13-15	≤ 12

Tabla 2. Resultados expresados en porcentaje sobre la sensibilidad a *E. coli* frente a otros antibacterianos de uso oral

	Sensible	Intermedio	Resistente
Ciprofloxacina	65%		35%
Cefixima	68%	2%	30%
Ampicilina/sulbactam	56%	9%	35%
Cotrimoxazol	72%		28%
Nitrofurantoina	94%	4%	2%
Ampicilina	20%	13%	67%

Tres de las 62 cepas resultaron ser resistente a fosfomicina: dos de ellas eran, además, productora de BLEE y una cepa era no BLEE (+) (solo presentó resistencia a fosfomicina y cotrimoxazol).

Con respecto a los otros antimicrobianos testados y de mayor uso por ser de administración oral en foco urinario encontramos las siguientes frecuencias de sensibilidad (Tabla 2).

Discusión

El uropatógeno aislado con mayor frecuencia en nuestro estudio de ITU fue *E. coli*²¹ en perfecta concordancia con otros estudios realizados anteriormente en SENADIS por C. Molin y cols.²²

De las cepas portadoras de BLEE, 13/15 (87%) fueron sensibles a fosfomicina, de manera similar a los descritos en otros estudios recientes realizados por Tulone M y cols.²³, quienes observaron en una población de 2.848 aislados de *E. coli* (72,5%), que 96,4% mostraron sensibilidad *in vitro* a fosfomicina incluyendo 90% de cepas de *E. coli* resistentes a cefalosporinas.

Fosfomicina ha sido incluida en varias guías de práctica clínica en el caso de las infecciones urinarias bajas y no complicadas^{8,9} y como actualmente es utilizada como tratamiento empírico en varios países europeos, resulta interesante la investigación al respecto. Además de su fácil administración, fosfomicina presenta baja frecuencia de resistencia, lo que podría deberse, entre otros factores, a que no es utilizada en el medio hospitalario²⁴.

Estas características representan una ventaja frente a otros antibacterianos, y en particular, en las personas con discapacidad física, puesto que es difícil que ellas acudan constantemente a los centros asistenciales para sus controles periódicos, debido a la dificultad que tienen para desplazarse y movilizarse, lo que resulta ser una ventaja para la adherencia al tratamiento.

El perfil de sensibilidad de fosfomicina la hace atractiva para indicarla en infecciones urinarias bajas;

su utilización se justifica si el antimicrobiano tiene una prevalencia de resistencia inferior a 20% para los casos de cistitis e inferior a 10% en los casos de infecciones urinarias altas⁶.

Nuestros datos concuerdan con los hallazgos descritos por otros autores. En este estudio encontramos una alta sensibilidad de *E. coli* (95%), lo cual concuerda con el trabajo publicado por Santa Cruz F y cols., en Paraguay en el año 2021, quienes obtuvieron una sensibilidad a fosfomicina de 98,5%¹³. En tanto en Perú, año 2018, Lifonzo S. y cols.¹⁷ en su trabajo denominado *Sensibilidad a fosfomicina en E. coli productoras de beta lactamasa de espectro extendido*, recolectaron 266 cepas de *E. coli* productoras de BLEE y encontraron que 192 cepas (72%) fueron sensibles a fosfomicina. En otro estudio realizado en México en el año 2017, por Zamudio O y cols.¹, que incluyó 100 aislados de la familia *Enterobacteriaceas*, se describió también una buena actividad antimicrobiana de fosfomicina contra *E. coli*, identificándose 98% de cepas sensibles y 2% de resistentes. Recientemente, en Dhaka, Bangladesh, India, (año 2022), Sharmin S y cols.²⁵ refieren 615 cepas de *E. coli* recuperadas de ITU siendo 98% de ellas sensibles a fosfomicina, y demostrando también así su alta efectividad en el transcurso de los años. Estos porcentajes de sensibilidad avalan su uso empírico⁶.

Con respecto a los demás antimicrobianos de uso oral empleados en la terapia de las ITU, se puede observar que nitrofurantoina presenta también buena actividad *in vitro* (94%). En cambio, la actividad de los demás antimicrobianos se ve bastante reducida, como es el caso en nuestra institución, de cefixima (68%), cotrimoxazol (72%), ciprofloxacina (65%), ampicilina/sulbactam (56%), ampicilina (20%). Comprobando de esta manera que los mejores antibacterianos para ser utilizados en forma empírica en ITU baja en nuestra realidad son fosfomicina y nitrofurantoina con 95 y 94% de sensibilidad *in vitro*, respectivamente.

Pese a lo señalado, reconocemos que este estudio presenta varias limitaciones, ya que solo fue realizado en un solo centro asistencial exclusivo para personas con discapacidad (SENADIS) y el número de aislados no es significativo, incluyendo las cepas productoras de BLEE, y que el origen de las muestras incluye catéteres vesicales y el uso de pañales; también, y eventualmente, no todos los aislados corresponden a genuinas ITU.

Otro elemento a considerar es que CLSI y EUCAST no tienen puntos de cortes para fosfomicina para las demás *Enterobacteriales* como *K. pneumoniae*; hubiera sido interesante estudiar a todos los uropatógenos aislados en nuestro medio.

En la mayoría de los casos estas infecciones se producen debido a un inadecuado aseo, sobre todo por el uso de pañal en pacientes con discapacidad, o porque los pacientes no pueden higienizarse correctamente solos,

esto favorece la proliferación de uropatógenos en la zona peri anal, por lo que cabe destacar la importancia en implementar y reforzar los buenos hábitos de higiene, una buena educación en el manejo de catéteres vesicales y pañales, tanto en el paciente y sus familiares, así como mantener una buena hidratación para aumentar el flujo urinario.

Conclusiones

Este estudio demuestra que fosfomicina presenta buena

actividad *in vitro* (95%) frente a aislados de *E.coli*, por lo que según nuestros datos podría ser una alternativa terapéutica en el contexto del paciente que consulta en SENADIS, considerando que es una población vulnerable, con difícil movilidad y acceso a la salud.

Fosfomicina presenta, además, ventajas para ser utilizada, como su indicación en dosis única, administración vía oral, poseer leves efectos adversos y una escasa presión selectiva desde el punto de vista de la ecología intestinal.

Nuestros datos coinciden con datos de la literatura publicados previamente en Latinoamérica.

Referencias bibliográficas

- Zamudio O, Méndez S, Apocada K, Cruz M. Estudio de sensibilidad de fosfomicina en enterobacterias y microorganismos multidrogosresistentes de muestras de pacientes del Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza del CMN La Raza. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*; 2017; 64(3): 114-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2017/pt173c.pdf>.
- Robino L, Pardo L, Speranza N. Fosfomicina trometamol: perfil farmacológico y lugar en el tratamiento de las infecciones urinarias. *Bol. Farmacológico*. 2017; 8(1). Disponible en: <https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/stories/fosfomicina2.pdf>.
- Falagas M, Vouloumanou E, Samonis G, Vardakas K. Fosfomicin. *Clin. Microbio. Rev*; 2016; 29(2): 321-47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
- Muñoz E, Ramos A, Fernández A. Fosfomicina en los programas PROA. *Rev Esp Quimioter*; 2019; 32 (Supple,1): 62-6. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/05/09ramosesp.pdf>.
- López-Montesinos I, Horcajada J. Fosfomicina oral e intravenosa en infecciones complicadas del tracto urinario. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 (Suppl. 1): 37-44. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2019/05/06horcajadaesp.pdf>.
- Robino L, Notejane N, Casuriaga A, Galain B, García C, Más M, et al. Fosfomicina en el tratamiento de la infección urinaria baja en niños mayores de 6 años. *Evolución clínico-microbiológica. Arch. Pediatr. Urug*. 2020; 91(S2): S24-S33. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v91s2/1688-1249-adp-91-s2-24.pdf>.
- Sastry S, Doi Y. Fosfomicin: resurgence of an old companion. *J Infect Chemother*. 2016; 22(5): 273-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2016.01.010>.
- National Institute of Health and Care Excellence Evidence. Multidrug resistant urinary tract infections: fosfomicin trometamol. Evidence summary ESUOM17. 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom17/chapter/key-points-from-the-evidence>.
- Grupta K, Hooton T, Naber K, Wullt B, Colgan R, Miller L, 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 American and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (5): 103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.
- Principios N, Corda R, Bassetti D, Varese L, Peratoner L. Fosfomicin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (1): 41-5. doi: 10.1159/000238816.
- Benedi J, Raposo C. Antibioterapia en infecciones urinarias. *Elsevier. Farm. Espacio de Salud*. 2005; 19(4): 52-59. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-antibioterapia-infecciones-urinarias-13074095>.
- Fosfomicina. *Pediamecum. Asociación Española de Pediatría*. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/fatmacos/fosfomicina.pdf>.
- Santa Cruz F, Fariña N, Walder A, Rolón M, Pereira A, Ferro E. Sensibilidad in vitro de *Escherichia coli* a la fosfomicina en urocultivos en el Servicio Asistencial Privado de Asunción. *An. Fac. Cienc. Méd.*: 2021;54(2): 61-70. Disponible en: <https://doi.org/10.18004/anales/2021.054.02.61>.
- Cavagnaro F. Infección urinaria en la infancia. *Rev. Chil Infect*. 2005; 22(2): 161-168. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182005000200007>.
- Lopez G, Reyes U, Gallegos B, Reyes D, Reyes Katy. Bacteriología urinaria en niños con discapacidad. *Enf Inf Microbiol* 2014; 34 (1): 26-30. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2014/ei141d.pdf>.
- Calderón-Jaimes E, Casanova-Román G, Galindo-Fraga A, Gutierrez-Escoto P, Landa-Juárez S, Moreno Espinoza S, et al. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en las vías urinarias; un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(1): 3-10. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v70n1/v70n1a3.pdf>.
- Lifonzo S, Tamariz P, Champi R. Sensibilidad a fosfomicina en *E. coli* productoras de betalactamasa de espectro extendido. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*; 2018; 35(1): 68-71. doi: 10.17843/rpmpesp.2018.351.3566.
- Minaya L, Fernandez S. Infección de tracto urinario y su asociación con el uso de sonda vesical, diabetes y postración. *Revista Peruana de Investigación en Salud*; 2018; 2(2): 36-41. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/6357/635767693006.pdf>.
- Florentin L, Garcia V, Franco M. Infecciones urinarias: aspectos relevantes y puesta al día. *Pediatr. (Asunción)*; 2014; 41(1), 57-64. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v41n1/v41n1a08.pdf>.
- CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. M100.28th Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute. Disponible en: <https://clsi.org/standards/products/free-resources/access-our-free-resources/>
- Melgarejo L Walder A, Ovando F, Velásquez G, Chirico C, Santa Cruz F. Susceptibilidad in vitro a los antibióticos de bacterias productoras de infecciones urinarias en la mujer: evaluación retrospectiva de 5 años. *Rev Nef Dial Traspl*; 2017; 37(2): 96-103. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/5642/564261850005/html/>
- Molin C, Sánchez M, Valle E, Ayala S, Barrios P, Hermosa S. Infecciones del tracto urinario en pacientes que acudieron INPRO, abril 2009 a 2011. *Rev Inst Med Trop* 2011; 6 (Suplemento);

- abstract 090, pág. 30. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/imt/adjunto/cb522f-v6suplemento1.pdf>.
- 23.- Tutone M, Bjerklund T, Cai T, Mushtaq S, Livermore D. Susceptibility and resistance to fosfomicin and other antimicrobial agents among pathogens causing lower urinary tract infections: findings of the SURF study. *Int J Antimicrob. Agents.* 2022; 59(5): 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106574>.
- 24.- Sánchez J M, Guillán C, Fuster C, Madrid F J, Jiménez M, García J. Sensibilidad microbiana de *E. coli* en infecciones urinarias extra hospitalarias. *Actas Urol Esp:* 2003; 27(10): 783-7. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/aeu/v27n10/783-787.pdf>.
- 25.- Sharmin S, Kamal S, Reza M, Elahi K, Elma S, Habib B. Fosfomicin- a promising oral antibiotic for the treatment of urinary tract infection (UTI) *Open J Urol.* 2022; 12(5): 257-70. doi : 10.4236/oju.2022.125026.