

Escherichia coli resistente a la fosfomicina: un hecho que nos invita a reflexionar sobre la resistencia bacteriana

Escherichia coli resistant to fosfomycin: a fact that invite us to think about antibiotic resistance

Jaime Alberto López Vargas MD¹, Germán Campuzano Maya MD²

“Si el mundo falla en montar un esfuerzo más serio para luchar contra las enfermedades infecciosas, la resistencia antimicrobiana cada vez amenazará más con devolver al mundo a la era preantibiótica”. Gro Harlem Brundtland, exdirectora general de la Organización Mundial de la Salud.

Resumen: la resistencia bacteriana es un problema de salud pública que dificulta cada vez más el tratamiento de los pacientes con infecciones del tracto urinario o de otros sistemas. Si bien los casos de resistencia estaban restringidos al entorno hospitalario, en la actualidad son más comunes las infecciones adquiridas en la comunidad causadas por bacterias multirresistentes. En este artículo se presenta una reflexión acerca del riesgo que representa la multirresistencia, y el surgimiento de resistencia a las alternativas terapéuticas para el tratamiento exitoso de las infecciones de tracto urinario, así como se reflexiona sobre puntos clave relacionados con el uso adecuado de las pruebas diagnósticas y los antibióticos en este tipo de infecciones.

Palabras clave: farmacoresistencia bacteriana, resistencia beta-lactámica, *Escherichia coli* uropatógena, antibacterianos.

Abstract: Antibiotic resistance is a public health problem that makes urinary tract infections and infections in other organs increasingly difficult to treat. Although bacterial resistance was once restricted to hospitals, nowadays community acquired infections caused by multidrug resistant bacteria are becoming increasingly more common. This review article reflects on the risks associated with antibiotic resistance and the emergence of resistance to alternative antibiotic treatments available for the successful treatment of urinary tract infections; it also considers key points concerning the proper use of diagnostic tests and the antibiotic drugs used to diagnose and treat these infections.

Key words: Drug resistance, bacterial; beta-lactam resistance; uropathogenic *Escherichia coli*; uropathogenic *Escherichia coli*; anti-bacterial agents.

López-Vargas JA. *Escherichia coli* resistente a la fosfomicina: un hecho que nos invita a reflexionar sobre la resistencia bacteriana. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 183-188

¹ Médico especialista en Microbiología y Parasitología Médicas. Coordinador sección de Microbiología. Laboratorio Clínico Hematológico. Correspondencia: Carrera 43C #5-33. Medellín, Colombia. Correo electrónico. micro@lch.co

² Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: el autor declara que no tiene conflicto de intereses

Medicina & Laboratorio 2013; 19: 183-188

Módulo 28 (Artículos de reflexión), número 1. Editora Médica Colombiana S.A., 2013©

Recibido el 18 de marzo de 2013; aceptado el 6 de abril de 2013.

La resistencia microbiana a los antibióticos, un problema que hasta hace unos pocos años estaba restringido a los hospitales, en la actualidad se ha expandido a las infecciones adquiridas en la comunidad [1], hasta el punto de considerarse una grave amenaza a la salud global [2] y de representar un riesgo eminente: el incremento en las fallas de tratamiento [3].

Teniendo en cuenta que la infección del tracto urinario es una de las principales causas de consulta médica y se calcula que una de cada dos mujeres padecerán al menos una infección del tracto urinario durante su vida [4], el tratamiento de esta infección obligatoriamente se relaciona con el empleo frecuente de antibióticos [5]. *Escherichia coli* es el principal agente implicado en todas las variantes en que se clasifica la enfermedad, entre ellas las infecciones del tracto urinario no complicadas adquiridas en la comunidad [6]; lo anterior, implica que el uso indiscriminado de antibióticos o el tratamiento empírico pueden favorecer la aparición y diseminación de cepas resistentes a múltiples grupos de antibióticos.

Tal es el caso de una paciente de 84 años de edad y sexo femenino, con artritis reumatoidea deformante y última hospitalización hace 18 meses por una sepsis causada por *Clostridium difficile*. Durante el último año se le habían solicitado múltiples urocultivos, aislándose *Escherichia coli* con diversos patrones de sensibilidad. Se le realizó otro urocultivo, como control del tratamiento con ceftriaxona de una infección del tracto urinario por *E. coli*. En la coloración de Gram de la orina sin centrifugar se observó > 1 bacilo gramnegativo por campo de inmersión (1.000X) y reacción leucocitaria abundante (ver figura 1-A), y en el urocultivo realizado en agar MacConkey y agar sangre se obtuvo crecimiento de > 10⁵ unidades formadoras de colonias/mL de un bacilo gramnegativo (ver figura 1-B). Con las tarjetas GN y AST-N271 del sistema automatizado Vitek-2 (bioMérieux), se logró establecer que el microorganismo correspondía a *Escherichia coli* (99% de probabilidad) resistente a ampicilina, cefalotina, cefuroxima, ciprofloxacina, fosfomicina, trimetoprim/sulfametoxazol y cef-

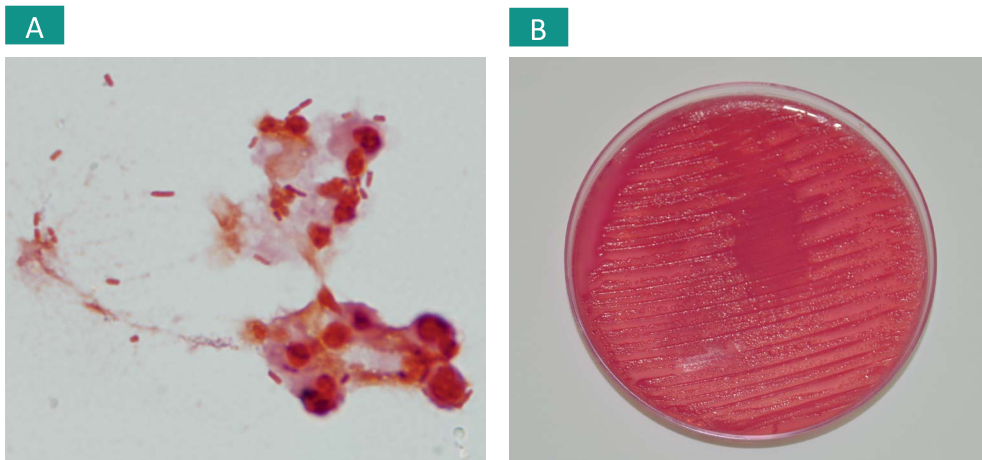


Figura 1. A. Coloración de Gram de la orina sin centrifugar, 1.000X. B. Urocultivo en agar MacConkey. Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

triaxona; con sensibilidad intermedia a ampicilina/sulbactam, y sensible a nitrofurantoína, gentamicina, amikacina y ertapenem. Además, la bacteria fue positiva para beta lactamasa de espectro extendido. Como se observa, el microorganismo presentaba resistencia a múltiples antibióticos y ello, en conjunto con su enfermedad de base, explicaba la recurrencia de la infección.

Si bien ya es común que en nuestro medio se identifiquen bacterias multirresistentes, el aumento en el uso de antibióticos, muchas veces indiscriminado y empírico, ha favorecido el incremento de este tipo de microorganismos, por su efecto seleccionador. Ello ha conducido a la reducción en las alternativas para el tratamiento eficaz de las infecciones bacterianas, incluso de infecciones tan frecuentes como las del tracto urinario. El descubrimiento de los antibióticos se consideró uno de los principales avances científicos del siglo XX, ya que permitió salvar millones de vidas; no obstante, esta etapa está quedando atrás y está siendo reemplazada por una nueva era, denominada por algunos como la era postantibiótica, en la que es posible que las infecciones bacterianas no se resuelvan exitosamente a partir del uso de antibióticos [7].

Las guías de tratamiento empírico de las infecciones de tracto urinario están dirigidas a administrar al paciente un antibiótico al cual se presume que *E. coli* sea sensible [8]; desafortunadamente, la resistencia a los antibióticos está ocasionando que esta elección sea cada vez más difícil y menos acertada [9, 10]. Se debe recordar que es fundamental contar con la información epidemiológica local, ya que la resistencia varía entre las regiones y aun entre los servicios en que están divididas las instituciones de salud. En el informe del Grupo de Estudio de Resistencia de Medellín (GERMEN) para el año 2012, se informó en 6.413 cepas de *E. coli* aisladas de muestras de orina provenientes de atención ambulatoria, el siguiente perfil de sensibilidad: ampicilina 38%, trimetropim/sulfametoxazol 58%, ampicilina/sulbactam 56%, ciprofloxacina 53%, gentamicina 82%, ceftriaxona 90%, nitrofurantoína 89% y amikacina 99% [11]. Se desconoce si existen datos publicados sobre multirresistencia (resistencia a tres o más grupos de antibióticos) en este tipo de aislamientos en la ciudad, pero el caso descrito y otros evidencian que se está ante un problema para el cual se deberían tomar las acciones de salud pública correspondientes.

El Ministerio de Salud y el Instituto Nacional de Salud iniciaron en el año 2012 un programa para la vigilancia y control de las infecciones asociadas al cuidado de la salud, hecho para aplaudir y considerar como un avance en el conocimiento y control de este problema en el sector intrahospitalario, pero es crítico, de acuerdo con los hallazgos enunciados, que también se establezcan las medidas tendientes a educar tanto a los médicos como a la población en general, con respecto al uso apropiado de los antibióticos en el ámbito ambulatorio, y prohibir su expendio sin la debida prescripción médica, ya que de no ser así nos veremos enfrentados a situaciones de resistencia cada vez mayores, como por ejemplo, la diseminación de enterobacterias productoras de beta lactamas de espectro extendido en infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad [10].

En este sentido, es importante detener el uso indiscriminado de antibióticos, que probablemente sea la piedra angular del problema de multirresistencia. Además, es importante impulsar las medidas de fácil implementación, pero que tienen gran impacto para prevenir la diseminación de cepas multirresistentes, como la higiene adecuada de las manos por parte del personal del área de la salud y los visitantes de hospitales [7], quienes, si no realizan esta práctica básica de salubridad, pueden ser el foco de diseminación de bacterias resistentes y dar origen a brotes epidémicos. De igual forma, se debe promulgar la prevención de la transmisión de cepas resistentes de pacientes que vienen del exterior transferidos de otros hospitales; una estrategia poco convencional sería su aislamiento preventivo [7].

Por otra parte, de los antimicrobianos de disponibilidad oral para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, solo la nitrofurantoína aún presenta niveles aceptables de sen-

sibilidad, y adicional a las razones económicas, hacen que sea la primera elección para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias bajas no complicadas [12, 13]. Ante esta situación y el descenso de la industria farmacéutica en la inversión en investigación de nuevos compuestos antimicrobianos, especialmente los dirigidos contra bacterias gramnegativas, se ha recurrido al redescubrimiento de antibióticos olvidados y a su aplicación en infecciones ocasionadas por bacterias multirresistentes [7, 14]. De éstos, la fosfomicina (Monuril 3G®, Fostren 3G®), un antibiótico derivado inicialmente de *Streptomyces fradie* y que empezó a comercializarse en 1969, ha merecido especial atención por su amplio espectro y baja toxicidad [15]. Estudios realizados con cepas de *E. coli* no productoras de beta lactamasa de espectro extendido y recuperadas de pacientes con infección de tracto urinario informan que más del 97% de estas cepas son sensibles a la fosfomicina [16, 17]. De igual manera, en investigaciones cuyo objeto de estudio fue comparar la efectividad clínica y microbiana de la fosfomicina frente a otros antimicrobianos, no se encontraron diferencias significativas, recomendándose como una alternativa de tratamiento [18, 19].

A la fecha, no se conoce información publicada sobre la sensibilidad a la fosfomicina en el país. Villegas y colaboradores, en el Centro Internacional de Entrenamiento de Investigaciones Médicas (CIDEIM), estudiaron 50 cepas de *E. coli* productoras de beta lactamasa de espectro extendido y encontraron un 2% de resistencia (comunicación personal). La presencia de resistencia a la fosfomicina y de producción de beta lactamasa de espectro extendido en *E. coli*, más que una coincidencia es una asociación, al parecer tiene bases moleculares en los mecanismos de transmisión de los plásmidos que codifican la resistencia, y que podría ocasionar la selección de cepas multirresistentes con el uso generalizado del antibiótico [20-23]. Este hecho se encuentra respaldado al menos por un estudio, en el cual se observó que a medida que se incrementaba la prevalencia de cepas de *E. coli* productoras de beta lactamasa de espectro extendido, también se incrementaba la resistencia a la fosfomicina [24]. En la actualidad, existe poca información disponible con respecto a la eficacia de la fosfomicina en las infecciones de tracto urinario adquiridas en la comunidad y causadas por *E. coli* productoras de beta lactamasa de espectro extendido, aunque en un estudio revisado se informa un éxito clínico superior al 78% [25].

Para finalizar, el caso descrito y muchos otros casos de multirresistencia que día a día se detectan, nos deben invitar a reflexionar sobre los siguientes aspectos:

- Cómo se está realizando el diagnóstico de la infección de tracto urinario, considerando que la sintomatología clásica tiene un valor predictivo positivo bajo [26] y ocasionan la prescripción de antibióticos sin necesidad [27]. Se debe tener presente que la coloración de Gram de la orina sin centrifugar y el urocultivo son imprescindibles para el diagnóstico, en tanto que permiten definir si hay infección, cuál es el agente causal y cuál es su patrón de sensibilidad.
- Si se están tratando las verdaderas infecciones de tracto urinario y no se están suministrando antibióticos a pacientes con bacteriurias asintomáticas, quienes solo requieren tratamiento en condiciones como embarazo o si se va a realizar un procedimiento urológico que tenga como riesgo sangrado de la mucosa [28].
- Aunque la mayoría de las guías y protocolos aconsejan la solicitud del urocultivo solo en circunstancias especiales [29], se debe tener presente que estos algoritmos diagnósticos provienen de países en los que los bacilos gramnegativos tienen porcentajes de sensibili-

dad superiores al 80% para la mayoría de los antibióticos comúnmente empleados, cuando en nuestro medio la sensibilidad es de aproximadamente el 50%.

- Si se está revisando y adaptando el tratamiento de acuerdo con los resultados de los urocultivos. Una de las recomendaciones para el empleo adecuado de los antibióticos establece que si es posible, se debe utilizar el de menor espectro de acción y que sea efectivo contra el agente causal [30]. Sin embargo, Duchêne y colaboradores demuestran que solo en el 46% de los casos en los que es posible disminuir el espectro de acción del antibiótico suministrado de manera empírica, ello se realiza efectivamente [31].
- Las infecciones del tracto urinario son de las pocas enfermedades en las cuales es fácil recolectar y cultivar la muestra para obtener, en la mayoría de los casos, un diagnóstico etiológico certero y establecer un tratamiento dirigido. Para ello se debe analizar el resultado del urocultivo e iniciar, cambiar o suspender el antibiótico, de acuerdo con su interpretación y correlación clínica. El laboratorio tiene un papel importante, y es el de reportar de manera selectiva la sensibilidad antimicrobiana en este y en todos los casos que conlleven la realización y reporte de las pruebas de sensibilidad, ya que puede guiar al médico tratante en la selección de antibióticos, y a la vez contribuir al uso adecuado de éstos [32].

Cabe resaltar que en el contexto nacional e internacional hay múltiples organizaciones que se esfuerzan por impulsar el uso prudente de los antibióticos, y ello se logra no solo con educación en salud a la población en general, sino con la actualización constante de los profesionales responsables de la antibioticoterapia. El riesgo de enfrentarnos nuevamente a una era sin antibióticos [7] es suficiente para que no se escatimen esfuerzos para lograr su uso racional. Quizá es el momento para recordar las palabras de Donald Goldmann, médico reconocido por sus esfuerzos en la prevención de infecciones asociadas al cuidado de la salud e integrante del Instituto para el Cuidado de la Salud (*Institute for Healthcare Improvement*): “es hora de asumir nuestra responsabilidad en el uso descuidado de los antibióticos, un recurso de salud mundial, frágil y en peligro. Ya nos enfrentamos a bacterias que son resistentes a todos los antibióticos disponibles y la situación solo empeorará si no hay una gestión seria ni medidas altamente confiables para prevenir la transmisión”.

Bibliografía

1. **Savard P, Perl TM.** A call for action: managing the emergence of multidrug-resistant Enterobacteriaceae in the acute care settings. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 371-377.
2. **Amábile-Cuevas CF.** Global perspectives of antibiotic resistance In: J. SA, Byarugaba DK, Amábile-Cuevas CF, Hsueh P, Kariuki S, Okeke IN, eds. *Antimicrobial Resistance in Developing Countries*. New York: Springer; 2010.
3. **Pitout JD.** Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum beta-lactamases and AmpC beta-lactamases in the community: the tip of the iceberg? *Curr Pharm Des* 2013; 19: 257-263.
4. **Salvatore S, Cattoni E, Siesto G, Serati M, Sorice P, Torella M.** Urinary tract infections in women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 156: 131-136.
5. **McCarter YS, Burd EM, Hall GS, Zervos M.** *Laboratory Diagnosis of Urinary Tract Infections*. Coordinating ed., S. E. Sharp. ASM Press, Washington, DC. 2009; Cumitech 2C, .
6. **Ronald A.** The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 2002; 113 Suppl 1A: 14S-19S.
7. **Carlet J, Jarlier V, Harbarth S, Voss A, Goossens H, Pittet D.** Ready for a world without antibiotics? The Pensieres Antibiotic Resistance Call to Action. *Antimicrob Resist Infect Control* 2012; 1: 11.
8. **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: e103-120.
9. **Bours PH, Polak R, Hoepelman AI, Delgado E, Jarquin A, Matute AJ.** Increasing resistance in community-acquired urinary tract infections in Latin America, five years after the implementation of national therapeutic guidelines. *Int J Infect Dis* 2010; 14: e770-774.
 10. **Leal AL, Cortes JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al.** Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generacion en Enterobacteriaceae causantes de infeccion del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012.
 11. **Grupo de Estudio de Resistencia de Medellín (GERMEN).** <http://www.grupogermen.org/pdf/escherichia.pdf> Consultado en abril de 2013
 12. **Auer S, Wojna A, Hell M.** Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4006-4008.
 13. **McKinnell JA, Stollenwerk NS, Jung CW, Miller LG.** Nitrofurantoin compares favorably to recommended agents as empirical treatment of uncomplicated urinary tract infections in a decision and cost analysis. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 480-488.
 14. **Carlet J, Mainardi JL.** Antibacterial agents: back to the future? Can we live with only colistin, co-trimoxazole and fosfomycin? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 1-3.
 15. **Gobernado M.** Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap* 2003; 16: 15-40.
 16. **Kahlmeter G, Poulsen HO.** Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 45-51.
 17. **Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T.** Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008; 54: 1164-1175.
 18. **Falagas ME, Vouloumanou EK, Trogias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al.** Fosfomycin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1862-1877.
 19. **Palou J, Angulo JC, Ramon de Fata F, Garcia-Tello A, Gonzalez-Enguita C, Boada A, et al.** Randomized Comparative Study for the Assessment of a New Therapeutic Schedule of Fosfomycin Trometamol in Postmenopausal Women with Uncomplicated Lower Urinary Tract Infection. *Actas Urol Esp* 2013; 37: 147-155.
 20. **Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al.** Parallel increase in community use of fosfomycin and resistance to fosfomycin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 2459-2463.
 21. **Wachino J, Yamane K, Suzuki S, Kimura K, Arakawa Y.** Prevalence of fosfomycin resistance among CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in Japan and identification of novel plasmid-mediated fosfomycin-modifying enzymes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3061-3064.
 22. **He L, Partridge SR, Yang X, Hou J, Deng Y, Yao Q, et al.** Complete nucleotide sequence of pHN7A8, an F33:A-B-type epidemic plasmid carrying blaCTX-M-65, fosA3 and rmtB from China. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68: 46-50.
 23. **Lee SY, Park YJ, Yu JK, Jung S, Kim Y, Jeong SH, et al.** Prevalence of acquired fosfomycin resistance among extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Korea and IS26-composite transposon surrounding fosA3. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2843-2847.
 24. **Rodriguez-Avial C, Rodriguez-Avial I, Hernandez E, Picazo JJ.** [Increasing prevalence of fosfomycin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates(2005-2009-2011)]. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26: 43-46.
 25. **Wilson DT, May DB.** Potential Role of Fosfomycin in the Treatment of Community-Acquired Lower Urinary Tract Infections Caused by Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli*. *Am J Ther* 2011.
 26. **Medina-Bombardo D, Jover-Palmer A.** Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 111.
 27. **Mishra B, Srivastava S, Singh K, Pandey A, Agarwal J.** Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics? *Int J Clin Pract* 2012; 66: 493-498.
 28. **Raz R.** Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22 Suppl 2: 45-47.
 29. **Johnson JD, O'Mara HM, Durtschi HF, Kopjar B.** Do urine cultures for urinary tract infections decrease follow-up visits? *J Am Board Fam Med* 2011; 24: 647-655.
 30. **File TM, Jr., Solomkin JS, Cosgrove SE.** Strategies for improving antimicrobial use and the role of antimicrobial stewardship programs. *Clin Infect Dis* 2011; 53 Suppl 1: S15-22.
 31. **Duchene E, Montassier E, Boutoille D, Caillon J, Potel G, Batard E.** Why is antimicrobial de-escalation under-prescribed for urinary tract infections? *Infection* 2013; 41: 211-214.
 32. **McNulty CA, Lasseter GM, Charlett A, Lovering A, Howell-Jones R, Macgowan A, et al.** Does laboratory antibiotic susceptibility reporting influence primary care prescribing in urinary tract infection and other infections? *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1396-1404.