

Fosfomicina en el tratamiento de la infección urinaria baja en niños mayores de 6 años. Evolución clínico-microbiológica

Fosfomycin for low urinary-tract infections in children of over 6 years of age. Clinical-microbiological evolution

Fosfomicina no tratamento da infecção do trato urinário baixo em crianças maiores de 6 anos de idade. Evolução clínico-microbiológica

Luciana Robino¹, Martín Notejane², Ana Casuriaga², Belén Galain³, Camila García³, Mariana Más⁴, Gustavo Giachetto⁵

Resumen

Introducción: fosfomicina trometamol (FT) representa una alternativa al tratamiento de la infección del tracto urinario (ITU) baja. Uruguay no dispone de información acerca de su uso en niños.

Objetivo: describir la evolución clínica y microbiológica de una cohorte de niños mayores de 6 años con ITU baja tratados con FT.

Material y método: se incluyeron niños mayores de 6 años con ITU baja de dos prestadores de salud de Montevideo, entre 1/2/2018 - 30/6/2019. A todos se indicó FT 2 g monodosis y urocultivo de control. Se realizó seguimiento telefónico. Se evaluó: clínica, antecedentes de ITU, microorganismo, susceptibilidad antimicrobiana y evolución: tiempo de resolución clínica, resolución microbiológica, efectos adversos, recurrencia en los primeros tres meses.

Resultados: se incluyeron 46 niños, mediana de edad 9,4 años, antecedentes de ITU 13. Presentaron disuria 44, tenesmo 33, polaquiuria 31. Microorganismo aislado: *E. coli* 43, *S. saprophyticus* 2, *Proteus sp* 1.

Todos susceptibles a FT, excepto *S. saprophyticus* naturalmente resistente. Resolución clínica en 48 horas: 42. Se obtuvo urocultivo de control en 31/46 niños: resolución microbiológica 22, no resolución 5 y contaminado 4. Presentaron efectos adversos 9: vómitos 1, diarrea 8 y cefalea 1. Seguimiento telefónico a 40/46 pacientes: reinfecciones al mes de tratamiento: 6.

Conclusiones: no se registró resistencia adquirida en los microorganismos. Se observó resolución clínica en las primeras 48 horas en la mayoría de los casos. Los efectos adversos fueron leves. Ocurrieron reinfecciones en una proporción pequeña. Los resultados avalan a FT como alternativa terapéutica para ITU baja en mayores de 6 años.

Palabras clave: Fosfomicina
Infecciones urinarias

1. Prof. Adj. Depto. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR. Instituto de Higiene.

2. Asistente. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Residente Pediatría. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

4. Prof. Adj. Depto. Emergencia Pediátrica. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Clínica Pediátrica. Depto. Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Pediatría. Depto. Emergencia Pediátrica. Depto. Bacteriología y Virología. Facultad de Medicina. UDELAR. HP-CHPR.

Asociación Española. Instituto de Higiene.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este artículo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

doi: 10.31134/AP.91.S2.3

Farmacorresistencia microbiana
Niño

Key words: Fosfomicin
Urinary tract infections
Microbial drug resistance
Child

Summary

Introduction: fosfomicin tromethamine (FT) is an alternative to the treatment of low urinary tract infection (UTI). Uruguay does not have information about its use in children.

Objective: to describe the clinical and microbiological evolution of a cohort of children older than 6 years of age with low UTI treated with FT.

Materials and methods: we included children of over 6 years of age with low UTI from two health providers in Montevideo between 2/1/2018 and 6/30/2019. We prescribed a single dose of FT 2 g and a control urine culture to all patients. We carried out a telephone follow-up and assessed their clinical record, history of UTI, microorganisms, antimicrobial susceptibility and evolution: time of clinical resolution, microbiological resolution, adverse effects, and recurrence during the first 3 months.

Results: 46 children were included, median age 9.4 years, history of UTI 13. 44 presented dysuria, 33 tenesmus, 31 pollakiuria. Isolated microorganism: *E. coli* 43, *S. saprophyticus* 2, *Proteus sp* 1. All susceptible to FT, except *S. saprophyticus*, naturally resistant. Clinical resolution in 48 hours: 42. Control urine culture was obtained in 31/46 children: microbiological resolution 22, no resolution 5 and contaminated 4. Adverse effects 9: vomiting 1, diarrhea 8, and headache 1. Telephone follow-up carried out for 40 / 46 patients: reinfections after one month of treatment: 6.

Conclusions: microorganisms had not acquired resistance. Most cases showed clinical resolution during the first 48 hours. Adverse effects were mild. Reinfections occurred in a small proportion. The results support FT as a therapeutic alternative for low UTI for the case of children of over 6 years of age.

Resumo

Introdução: A fosfomicina trometamina (FT) é uma alternativa ao tratamento da infecção do trato urinário baixo (ITU). O Uruguai não possui informações sobre seu uso em crianças.

Objetivo: Descrever a evolução clínica e microbiológica de uma coorte de crianças maiores de 6 anos de idade com ITU baixa tratada com TF.

Materiais e métodos: Foram incluídas crianças maiores de 6 anos de com ITU baixa de dois provedores de saúde em Montevideú; no período 1/2 / 2018 e 30/06/2019. Todos os pacientes receberam indicação de FT 2 g em dose única, cultura de urina e controle. Realizou-se um rastreamento por telefone. Se avaliou: prontuário clínico, história de ITU, microrganismos, suscetibilidade a antimicrobianos e evolução: tempo de resolução clínica, resolução microbiológica, efeitos adversos, recorrência nos primeiros 3 meses.

Resultados: Incluíram-se 46 crianças, mediana de idade 9,4 anos, história de ITU 13. 44 delas apresentaram disúria, tenesmo 33, polaciúria 31. Microrganismo isolado: *E. coli* 43, *S. saprophyticus* 2, *Proteus sp* 1. Todas suscetíveis a FT, exceto *S. saprophyticus*, naturalmente resistente. Resolução clínica em 48 horas: 42. Obtivemos cultura de urina controle em 31/46 crianças: resolução microbiológica 22, sem resolução 5 e contaminada 4. 9 delas apresentaram efeitos adversos 9: vômito 1, diarréia 8 e dor de cabeça 1. Realizamos acompanhamento telefônico em 40 / 46 pacientes: reinfecções um mês após tratamento, 6.

Conclusões: Os microrganismos não adquiriram resistência. Na maioria dos casos observou-se resolução clínica nas primeiras 48 horas. Os efeitos adversos foram leves. As reinfecções ocorreram em pequena proporção. Os resultados apoiam o TF como

uma alternativa terapêutica para ITU baixa para casos de crianças maiores de 6 anos de idade.

Palavras chave: Fosfomicina
Infecções urinárias
Resistência microbiana a medicamentos
Criança

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en niños, siendo la principal causa de hipertensión arterial y de cicatrices renales^(1,2). El riesgo de padecer una ITU depende de la edad y del sexo. En menores de 1 año con fiebre, el riesgo es 7%, siendo más frecuente en varones. En niños mayores la frecuencia de ITU febril y afebril es 7,8%, y predomina en mujeres, especialmente en adolescentes sexualmente activas⁽³⁾.

Escherichia coli (*E. coli*) es el agente más frecuente independientemente del sexo o edad, siendo el responsable del 86% de los casos de ITU adquirida en la comunidad. Otros microorganismos menos frecuentes son: *Klebsiella pneumoniae* (4,2%), *Proteus mirabilis* (3,8%)*.

Los antibióticos recomendados para el tratamiento empírico de la ITU varían según la epidemiología local de los principales agentes etiológicos y sus patrones y mecanismos de resistencia. En Uruguay, las *Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención de la ITU en niños*, recomiendan para el tratamiento de la ITU alta en niños mayores o iguales a 3 meses el uso empírico de cefuroxime si se requiere tratamiento intravenoso o cefuroxime axetil o amoxicilina-clavulánico en caso de tratamiento por vía oral. En caso de cistitis se recomienda amoxicilina-clavulánico o nitrofurantoína. Trimetoprim/sulfametoxazol se utiliza frecuentemente en la quimioprofilaxis en aquellos niños con reflujo vesicoureteral (RVU) grado III o superior, o que presentan cicatrices renales con grados menores de RVU⁽⁴⁾.

Las reacciones adversas, adherencia al tratamiento y el desarrollo de resistencia antibiótica interfieren con el éxito del tratamiento. En los últimos años ha surgido la utilización de “viejos antimicrobianos”, que habían quedado en desuso, como estrategia para mitigar estos problemas^(5,6). Un ejemplo es la fosfomicina trometamol (FT), que se ha reintroducido en el mercado como alternativa para el tratamiento de las ITU bajas. Fosfomicina es un agente bactericida derivado del ácido fosfónico que actúa sobre la pared celular bacteriana inhibiendo la

síntesis del peptidoglicano. Su mecanismo de acción es la inactivación citosólica de la N-acetylglucosamina enolpyruvyl transferasa (MurA), previniendo la formación del ácido N-acetylmurámico a partir de N-acetylglucosamina y fosfoenolpiruvato, que es el paso inicial de la síntesis del peptidoglicano⁽⁷⁾. La fosfomicina atraviesa la pared bacteriana utilizando el sistema de transporte del glycerol-3-phosphate (GlpT) y en segundo lugar el sistema de transporte de las hexosas fosfatos^(8,9). Existen diversas presentaciones, fosfomicina disódica (para uso parenteral) y FT con buena biodisponibilidad por vía oral⁽¹⁰⁾.

Es un antibiótico de amplio espectro con actividad sobre cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*) y gramnegativos (Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*), incluidas enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas⁽¹⁰⁾. También se ha reportado que podría tener actividad sobre biofilms^(11,12).

Los principales mecanismos de resistencia a fosfomicina son la pérdida o disminución de la producción de los transportadores, la disminución de la afinidad por MurA y la producción de enzimas modificadoras de fosfomicina. Los dos primeros mecanismos son codificados a nivel cromosómico, mientras que la producción de enzimas puede ser codificada tanto a nivel cromosómico como de plásmidos (FosA, FosB, y FosX)^(13,14). También se han descrito, menos frecuentemente, modificaciones en el sitio blanco de acción (MurA) o hiperproducción de MurA^(15,16). En algunos países donde se ha comenzado a utilizar frecuentemente fosfomicina se ha detectado resistencia en 1%-4% de los aislamientos de *E. coli* y 19% de los aislamientos de *Klebsiella spp*^(17,18).

Otras ventajas de la FT para el tratamiento de las ITU, además del perfil de actividad antimicrobiana, son rápida absorción vía oral, alta concentración a nivel urinario, buena tolerancia vía oral, efectos adversos poco frecuentes y administración en monodosis⁽¹⁹⁻²³⁾.

Las guías del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomiendan el uso de FT para el tratamiento de las ITU bajas causadas por enterobacterias productoras de BLEE en adultos^(24,25). Otras sociedades internacionales, como Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) también han actualizado sus guías y recomiendan su uso para el tratamiento de ITU no complicada en adultos⁽²⁶⁾.

Sin embargo, se dispone de escasos estudios sobre el tratamiento de ITU con FT en niños. Uno de los más grandes, que incluyó 135 niños (entre 1 mes y 16 años), demostró curación bacteriológica (persistencia de cultivos de orina estériles hasta 30 días después del tratamiento) en el 80,2% de los niños tratados, con baja recu-

* Datos proporcionados por el Laboratorio Central del Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2010-2015.

rencia⁽²⁷⁾. La indicación de este fármaco se reserva para el tratamiento de la ITU baja en niños mayores de 6 años⁽²⁷⁾. En el año 2019, la Asociación Española de Pediatría publica una guía para el diagnóstico y tratamiento de ITU, en la que recomienda FT para el tratamiento empírico de cistitis en niños mayores de 6 años⁽²⁸⁾.

La inclusión de FT en los protocolos nacionales de tratamiento de la ITU baja requiere estudios de investigación clínico-microbiológicos que permitan conocer el perfil de susceptibilidad y la evolución clínica. Se trata de generar evidencia científica local que avale su inclusión en futuras recomendaciones.

Objetivos

Objetivo general

Describir la evolución clínica y microbiológica de una cohorte de niños mayores de 6 años con ITU baja tratados con FT en monodosis.

Objetivos específicos

1. Describir los microorganismos y el perfil de susceptibilidad antibiótica de los agentes causantes de ITU baja en niños mayores de 6 años.
2. Determinar la susceptibilidad a la fosfomicina en los microorganismos causantes de ITU baja.
3. En los niños con cistitis aguda tratados con FT monodosis describir la evolución clínica a través de las siguientes variables: curación clínica, esterilización de la orina, presencia de efectos adversos, recaídas y reinfecciones en los tres meses posteriores al tratamiento.

Material y método

Se incluyeron niños mayores de 6 años que consultaron en los servicios de emergencia del Hospital Pediátrico, Centro Hospitalario Pereira Rossell y Asociación Española, entre el 1/2/2018 y el 30/6/2019 con probable ITU baja.

Se consideró probable ITU baja la presencia de manifestaciones de síndrome urinario bajo (disuria, polaquiuria, pujos, tenesmo, urgencia miccional) de instalación aguda, sin elementos de síndrome urinario alto como dolor lumbar o fiebre.

Se excluyeron niños menores de 6 años, monorrenos, con insuficiencia renal, con sonda a permanencia o intermitente, vejiga neurógena, así como también aquellos niños cuyo familiar o cuidador no otorgó el consentimiento a participar.

A todos los niños con probable ITU baja se les tomó una muestra de urocultivo por chorro medio con estudio

de la susceptibilidad antibiótica, y luego de obtenida la muestra, se prescribió FT 2 g vía oral monodosis.

Se realizó control evolutivo telefónico a las 72 horas y se solicitó urocultivo de control por chorro medio. Los urocultivos se procesaron en el laboratorio de la institución del prestador correspondiente. Se incluyó el seguimiento telefónico a los tres meses de finalizado el tratamiento para evaluar nuevos episodios de ITU.

La captación de los pacientes fue realizada por los profesionales que asisten habitualmente en los centros, previamente entrenados. El seguimiento fue realizado por el equipo investigador.

Se analizaron las siguientes variables:

1. **Clínicas:** edad, sexo, manifestaciones clínicas, antecedentes de ITU previas, tiempo de resolución clínica, presencia de efectos adversos a FT (control telefónico a las 72 horas); esterilización de urocultivo de control, presencia de recaídas o reinfecciones (control telefónico a los tres meses).
2. **Paraclínicas:** hallazgos en el examen - tira reactiva de orina.
3. **Microbiológicas:** microorganismos identificados y patrón de susceptibilidad antimicrobiana.

Se aplicaron las siguientes definiciones operativas:

- **ITU baja:** manifestaciones compatibles con ITU baja más bacteriuria significativa en el urocultivo⁽⁴⁾.
- **Curación clínica:** resolución de los síntomas y signos compatibles con ITU luego de 72 horas de haber terminado el tratamiento antibiótico.
- **Curación microbiológica:** urocultivo sin desarrollo bacteriano luego de 72 horas de haber iniciado el tratamiento con un antibiótico para el cual la bacteria fuera susceptible.
- **Falla terapéutica:** persistencia de síntomas o signos de ITU o persistencia de desarrollo bacteriano en el urocultivo luego de 72 horas de haber iniciado el tratamiento antibiótico⁽⁴⁾.
- **Recaída:** presencia de síntomas compatibles con ITU que aparecen en los 15 días siguientes a finalizado el tratamiento con un antibiótico adecuado, por el mismo microorganismo⁽⁴⁾.
- **Reinfección:** síntomas compatibles con ITU que aparecen luego de los 15 días de terminado el tratamiento y hasta el año por una cepa distinta a la inicial⁽⁴⁾.

Análisis estadístico. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas (%), las variables cuantitativas continuas con mediana y rango. Para el estudio de asociación estadística se utilizó el test de chi cuadrado o exacto de Fisher, según correspondiera. En todos los casos se fijó como nivel de significa-

Tabla 1. Características clínicas y analíticas de los pacientes con y sin ITU baja (n=126).

	Urocultivo positivo (n=46)	Urocultivo sin desarrollo (n=80)	Valor p*
Características clínicas			
Disuria	44	71	NS
Tenesmo	33	19	p<0,01
Polaquiuria	31	41	NS
Dolor abdominal	12	40	p<0,05
Fetidez urinaria	11	0	p<0,01
Pujos	9	9	NS
Hematuria	9	6	NS
Incontinencia urinaria	5	6	NS
Características de la tira reactiva			
Leucocitos + (<100/μL)	7	18	NS
Leucocitos ++ (<500/μL)	7	14	NS
Leucocitos +++ (≥500/μL)	21	4	p<0,01
Nitritos +	15	13	NS
Eritrocitos +	28	30	NS
Proteínas +	18	15	NS
Tira reactiva normal	0	15	p<0,01
Características del examen de orina			
Leucocitos +	10	15	NS
Turbidez presente	9	5	p<0,05
Proteínas +	7	4	NS
Nitritos +	5	3	p<0,05
Hemoglobina +	5	12	NS

ITU: infección del tracto urinario; NS: no significativo.

* Test chí cuadrado/Exacto de Fisher.

ción de 0,05. Para procesar los datos se utilizó el programa Epi Info™ 3.5.4.

Consideraciones éticas. Se solicitó consentimiento informado a todos los padres o cuidadores, así como asentimiento a los niños participantes. Esta investigación contó con la aprobación de las direcciones de los centros participantes y de sus respectivos comités de ética en investigación.

Declaración de conflicto de interés. Este proyecto de investigación fue financiado por la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universi-

dad de la República. El laboratorio Roemmers® proporcionó la FT para el tratamiento de los pacientes incluidos.

Resultados

Durante el período de estudio se incluyeron 126 niños con sospecha de probable ITU baja que recibieron FT. El diagnóstico de ITU baja se confirmó en 37% (46).

La mediana de edad al momento de la consulta de los niños con ITU confirmada fue 9 años y 5 meses (rango 6-14 años), 98% de sexo femenino (45). Presentaban an-

Tabla 2. Patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos.

Antibiótico	Susceptibilidad según agente		
	<i>E. coli</i> (n= 43)	<i>Proteus sp</i> (n= 1)	<i>S. saprophyticus</i> (n= 2)
Fosfomicina	43	1	NC*
Cefuroxime	43	1	1
Nitrofurantoína	40	0	1
Amoxicilina clavulánico	41	1	1
Cefalosporina 1ª generación	38	1	1
Trimetroprim Sulfametoxazol	34	1	1
Ampicilina	27	1	1

NC: no corresponde. *S. saprophyticus* presenta resistencia natural a fosfomicina.

tecedentes de uno o más episodios de ITU previa, 28,3% (13).

La principal manifestación clínica fue disuria 96% (44), seguida de tenesmo 72% (33), poliaquiuria 67% (31), y dolor abdominal 26% (12).

En la tabla 1 se comparan las características clínicas y los resultados de la tira reactiva de orina y examen de orina del grupo de niños con ITU baja confirmada versus el grupo de niños con urocultivo sin desarrollo bacteriano. El tenesmo, dolor abdominal y la fetidez en la orina se asociaron significativamente con ITU confirmada, mientras que la tira reactiva de orina normal con ausencia de desarrollo bacteriano en el urocultivo.

El microorganismo aislado con más frecuencia fue *Escherichia coli* 93% (43), seguido por *Staphylococcus saprophyticus* 4% (2) y *Proteus sp* 2% (1). El perfil de susceptibilidad antimicrobiana se expresa en la tabla 2. No se reportaron cepas resistentes a FT en la población incluida, a excepción de los aislamientos de *S. saprophyticus* que presentan resistencia natural, por lo que no está indicado el estudio de susceptibilidad a este antimicrobiano⁽²⁹⁾.

En cuanto a la evolución clínica, se reportó resolución completa de los síntomas en 96% (44) pacientes. El tiempo de resolución de los síntomas fue 24 horas en 66% (29), 48 horas en 30% (13) y 72 horas en 5% (2). En los dos casos en que hubo persistencia de síntomas se rotó el antimicrobiano a amoxicilina-clavulánico.

Se obtuvo urocultivo de control en 31 de los 46 niños. Se documentó resolución microbiológica en 67,7% (21) y no resolución microbiológica 16,1% (5). En 12,9% (4), el urocultivo fue contaminado. De los cinco

casos sin resolución microbiológica, en cuatro persistió *E. coli* y en uno desarrolló *Klebsiella*. Se observó resolución clínica en cuatro de estos pacientes, en el restante se rotó el tratamiento antibiótico a amoxicilina clavulánico. Ninguno de ellos reiteró ITU a los tres meses.

Se realizó el seguimiento telefónico a las 72 horas de recibir FT a 121 pacientes. Presentaron efectos adversos a FT 14,8% (18), siendo los más frecuentes: diarrea 13% (16/121), náuseas o vómitos 1,7% (2/121) y cefalea 0,86% (1/121).

En el grupo de los 46 niños en que se confirmó la ITU, solo 9 casos (19,6%) reportaron efectos adversos: diarrea (8/9), vómitos (1/9) y cefalea (1/9).

Se pudo realizar seguimiento telefónico a los tres meses del tratamiento a 44 de los 46 pacientes incluidos. Presentaron reinfecciones al mes de tratamiento seis de ellos, todas ITU bajas.

Discusión

El aumento de la resistencia antibiótica a nivel internacional es considerado por la Organización Mundial de la Salud como una de las grandes amenazas en salud pública⁽³⁰⁾. El escaso desarrollo de nuevos antimicrobianos obliga a considerar el uso de viejos antibióticos como alternativas terapéuticas. FT ha sido incluida en varias guías de práctica clínica para el tratamiento de la ITU baja en adultos y niños mayores de 6 años, pero las investigaciones que avalan su uso en población pediátrica son escasas⁽²⁴⁻²⁸⁾. En el presente estudio se propuso evaluar el uso de FT para el tratamiento de la ITU baja en mayores de 6 años, teniendo en consideración los si-

guientes criterios para la selección racional de los antimicrobianos: características del huésped, del antimicrobiano (respuesta clínica, microbiológica y seguridad) y del agente infeccioso (etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana).

En relación con el huésped, la población incluida con ITU confirmada fueron mayoritariamente niñas en edad escolar, previamente sanas. Entre las manifestaciones clínicas al momento de la consulta predominaron síntomas urinarios bajos como disuria, tenesmo, poliaquiuria y dolor abdominal. Si bien estos síntomas en niños continentales son poco específicos y pueden estar presentes en otras enfermedades urológicas y ginecológicas, su aparición debe alertar al pediatra a realizar una adecuada anamnesis y examen físico para luego definir la necesidad de solicitud del examen de orina y urocultivo^(28,31,32). En esta serie se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de tenesmo, dolor abdominal y fétidez urinaria e ITU baja. Se constató un importante número de niños que consultaron por síntomas urinarios bajos inespecíficos, con tira o examen de orina normal, a los que se indicó empíricamente FT monodosis con planteo de ITU que luego no se confirmó, encontrando asociación significativa entre la presencia de tira reactiva de orina normal con ausencia de desarrollo bacteriano en el urocultivo. Si bien son múltiples las causas que pueden explicar este hallazgo, la inadecuada técnica de recolección de la muestra de orina y la concomitancia con infecciones genitales bajas o gastroenteritis son descritas como las más frecuentes⁽²⁸⁾. El diagnóstico inadecuado de ITU contribuye al uso irracional de los antimicrobianos.

En relación con el antimicrobiano y su eficacia, la resolución clínica de los síntomas que motivaron la consulta se observó en la mayoría de los casos en las primeras 48 horas luego de recibir la monodosis de FT. Con el uso de otros antimicrobianos la resolución clínica descrita ocurre generalmente entre el tercer y el quinto día de iniciado el tratamiento⁽³³⁾. Los porcentajes de curación clínica y bacteriológica con el uso de FT son comparables con otros antibióticos, aunque la mayoría de los trabajos incluyen población adulta^(34,35).

El agregado de sal de trometamol favorece la absorción digestiva de la fosfomicina evitando que sea inactivada por la acidez gástrica, aumentando la biodisponibilidad por vía oral respecto a la fosfomicina con sal cálcica, por la misma vía de administración^(36,37).

La tolerancia y seguridad del uso de FT monodosis son buenas, reportándose efectos adversos leves, sin significación clínica, muchas veces inespecíficos, por lo que pueden atribuirse en oportunidades a otras causas como la propia enfermedad. En su inmensa mayoría son efectos adversos transitorios, principalmente digestivos, como náuseas,

vómitos, diarrea y dolor abdominal, coincidiendo con lo reportado en esta serie. Son infrecuentes los reportes en la literatura de efectos adversos graves como angiedema, anemia aplásica, ictericia colestásica y neuritis óptica, que no se observaron en este estudio⁽³⁶⁻³⁹⁾.

No se registraron recidivas luego de culminado el tratamiento y las reinfecciones ocurrieron en baja proporción en los siguientes tres meses. La mitad de los pacientes que presentaron reinfecciones tenían antecedentes previos de ITU, teniendo en cuenta que cada infección urinaria aumenta el riesgo de recurrencias⁽⁴⁰⁾.

Los agentes etiológicos encontrados y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana son comparables con los descritos en la literatura nacional e internacional. *E. coli* fue el principal agente de ITU baja en niños mayores de 6 años, presentando elevada susceptibilidad a cefalosporinas de segunda generación (100%), amoxicilina clavulánico (95%) y nitrofurantoína (93%). En Uruguay los patrones de susceptibilidad antibiótica en niños se han mantenido relativamente estables en los últimos años: sensibilidad a ampicilina 35%, ampicilina sulbactam 75%, amoxicilina clavulánico 87%, cefuroxime 97,5%, cefalosporinas de tercera generación 99%, nitrofurantoína 96,6%, trimetoprim sulfametoxazol 62%*.

En relación con FT no se registraron resistencias adquiridas en las cepas aisladas. Se destaca que los pacientes con ITU confirmada a *S. saprophyticus* presentaron buena evolución con resolución clínica y microbiológica a pesar de la resistencia natural *in vitro* documentada. No está clara la posibilidad de resolución *in vivo* al momento actual⁽⁴¹⁾.

FT comenzó a comercializarse en Uruguay en el año 2015, y su uso en pediatría aún es limitado. Conocer el porcentaje de susceptibilidad de los agentes de ITU en las primeras etapas de su uso resultará útil a la hora de evaluar la evolución del desarrollo de resistencia en el tiempo.

Teniendo en cuenta los resultados de susceptibilidad, respuesta clínica, microbiológica, seguridad y su posología (monodosis) parecería adecuado incluir a FT en las guías de práctica clínica para el tratamiento empírico de la ITU baja en niños mayores de 6 años. Sin embargo, algunas dudas surgen al respecto. Dado que FT es un antibiótico de amplio espectro, con actividad sobre enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas, en regiones donde la susceptibilidad a otros antibióticos de menor espectro es elevada, ¿es adecuado utilizar FT como primera opción? ¿Cuál es el potencial de seleccionar cepas mutantes resistentes? El desarrollo de cepas mutantes resistentes a fosfomicina parecería ser un

* Datos proporcionados por el Laboratorio Central del Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2010-2015.

fenómeno frecuente en estudios *in vitro*, fundamentalmente en *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, y más raro en *E. coli*⁽⁴²⁾. A pesar del desarrollo de resistencia *in vitro*, la resistencia en patógenos urinarios gramnegativos se ha mantenido estable en aquellos países que han incorporado FT en sus guías terapéuticas^(43,44). Esta disociación entre la resistencia *in vitro* e *in vivo* puede estar dada por varios factores. Por un lado, el costo biológico para la bacteria (como menor capacidad de adherencia al urotelio) y, por otro, la localización de la infección, observándose menor desarrollo de resistencia cuando fosfomicina se utiliza para el tratamiento de ITU en relación con otros sitios de infección, fundamentalmente por la elevada concentración que alcanza en orina el pH ácido de la misma (selecciona menos mutantes resistentes), y los tratamientos cortos (habitualmente monodosis)⁽⁴²⁾. Los factores de riesgo identificados para el desarrollo de resistencia son la presencia de patología nefrourológica anatómica o funcional, el uso de antimicrobianos en forma frecuente o en el último mes, y la utilización de FT como tratamiento de los últimos episodios de ITU baja^(14-16,45). Otro aspecto a considerar es el bajo efecto de FT sobre la microbiota intestinal.

Aunque aún son poco frecuentes en nuestro medio en pediatría, en los últimos años en varios países han observado un aumento de infecciones por enterobacterias productoras de BLEE provenientes de la comunidad. Estos pacientes podrían beneficiarse del uso de fosfomicina.

Fortalezas y debilidades

Como debilidades se destaca que se trata de una serie pequeña de niños con ITU baja, precedentes únicamente de Montevideo y el área metropolitana. Otra dificultad encontrada fue la obtención de la muestra de urocultivo de control a las 72 horas. Por diversas razones ajenas al equipo investigador y probablemente tras la desaparición de los síntomas, algunas familias prefirieron no acercarse a las instituciones participantes la muestra de orina de control.

Como fortalezas, esta constituye la primera experiencia nacional en pediatría de análisis clínico y microbiológico de la respuesta al uso de FT en la ITU baja no complicada en niños mayores de 6 años. Se registró un alto porcentaje del cumplimiento en el seguimiento telefónico tanto en el prestador público como en el privado, así como en la satisfacción reportada por las familias. Serán necesarias otras investigaciones para profundizar el estudio de efectividad clínica-microbiológica de este fármaco, mediante un ensayo clínico que incluya un grupo de control, de selección al azar y extendiendo el seguimiento telefónico para explorar la posibilidad de reinfecciones.

Conclusiones

No se registró resistencia adquirida en los microorganismos aislados. La administración de FT en monodosis para el tratamiento de la ITU baja se asoció con resolución clínica en las primeras 48 horas en la mayoría de los casos. Los efectos adversos comunicados fueron leves y autolimitados, siendo los más frecuentes los digestivos.

Ocurrieron reinfecciones al mes del tratamiento en una proporción pequeña de los pacientes seguidos.

Los resultados de esta primera experiencia en nuestro medio apoyan a considerar FT como alternativa terapéutica en el tratamiento de la ITU baja en niños mayores de 6 años, por su facilidad de administración, perfil de seguridad y elevada susceptibilidad de los agentes etiológicos más frecuentes.

Referencias bibliográficas

1. **Mandell G, Douglas R, Bennett J.** Urinary tract infections. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2005: 875-905.
2. **Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B.** Infecciones del tracto urinario. En: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson tratado de pediatría. 18 ed. Madrid: Elsevier, 2009:2223-28.
3. **Shaikh N, Morone N, Bost J, Farrell M.** Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(4):302-8.
4. Infección urinaria. En: Atención pediátrica. Normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 9 ed. Montevideo: FEFMUR.
5. **Cassir N, Rolain J, Brouqui P.** A new strategy to fight antimicrobial resistance: the revival of old antibiotics. *Front Microbiol* 2014; 5:551. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551
6. **Rosso C, Sojo J, Barriga A, Lavín L, Palacios Z, López I, et al.** Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open*; 5(3):e007363. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007363
7. **Kahan F, Kahan JS, Cassidy P, Kropp H.** The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci* 1974; 235(0):364-86.
8. **Kadner R, Winkler H.** Isolation and characterization of mutations affecting the transport of hexose phosphates in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1973; 113(2):895-900.
9. **Silhavy T, Hartig I, Boos W.** Periplasmic protein related to the sn-glycerol-3-phosphate transport system of *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1976; 126(2):951-8.
10. **Dijkmans A, Zacarias N, Burggraaf J, Mouton J, Wilms E, van Nieuwkoop C, et al.** Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6(4):24.
11. **Mikuniya T, Kato Y, Ida T, Maebashi K, Monden K, Kariyama R, et al.** Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with a combination of fluoroquinolones and fosfomicin

- in a rat urinary tract infection model. *J Infect Chemother* 2007; 13(5):285-90.
12. **González M, Da Cunda P, Notejane M, Zunino P, Scavone P, Robino L.** Fosfomicin trometamino activity on biofilm and intracellular bacterial communities produced by uropathogenic *Escherichia coli* isolated from patients with urinary tract infection. *Pathog Dis* 2019; 77(3):ftz022.
 13. **Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S, et al.** Molecular mechanisms of fosfomicin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 35(4):333-7.
 14. **Arca P, Reguera G, Hardisson C.** Plasmid-encoded fosfomicin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(3):393-9.
 15. **Venkateswaran P, Wu H.** Isolation and characterization of a phosphonomycin-resistant mutant of *Escherichia coli* K-12. *J Bacteriol* 1972; 110(3):935-44.
 16. **Kim D, Lees W, Kempell K, Lane W, Duncan K, Walsh C.** Characterization of a Cys115 to Asp substitution in the *Escherichia coli* cell wall biosynthetic enzyme UDP-GlcNAc enolpyruvyl transferase (MurA) that confers resistance to inactivation by the antibiotic fosfomicin. *Biochemistry* 1996; 35(15):4923-8.
 17. **Matthews P, Barrett L, Warren S, Stoesser N, Snelling M, Scarborough M, et al.** Oral fosfomicin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1):556.
 18. **Garau M, Latorre A, Alonso M.** Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19(10):462-6.
 19. **Reffert J, Smith W.** Fosfomicin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2014; 34(8):845-57.
 20. **Sultan A, Rizvi M, Khan F, Sami H, Shukla I, Khan H.** Increasing antimicrobial resistance among uropathogens: Is fosfomicin the answer? *Urol Ann* 2015; 7(1):26-30.
 21. **Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi O, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S.** Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(1):62-5.
 22. **Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi O, Sipahi H, Yamazhan T, et al.** Carbapenem versus fosfomicin trometamino in the treatment of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related complicated lower urinary tract infection. *J Chemother* 2010; 22(5):355-7.
 23. **Matthews P, Barrett L, Warren S, Stoesser N, Snelling M, Scarborough M, Jones N.** Oral fosfomicin for treatment of urinary tract infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2016; 16(1):556. doi: 10.1186/s12879-016-1888-1
 24. **National Institute of Health and Care Excellence Evidence.** Multidrug resistant urinary tract infections: fosfomicin trometamino. Evidence summary [ESUOM17]. 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom17/chapter/key-points-from-the-evidence>. [Consulta: 2019].
 25. **Gupta 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 America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5):e103-20.
 26. **Principi N, Corda R, Bassetti D, Varese L, Peratoner L.** Fosfomicin trometamino versus netilmicina in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36(Suppl 1):41-5.
 27. **Michael M, Hodson E, Craig J, Martin S, Moyer V.** Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1):CD003966.
 28. **Piñero R, Cilleruelo M, Ares J, Baquero F, Silva J, Velasco R, et al.** Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección urinaria. *An Pediatr (Barc)* 2019; 90(6):400.e1-9.
 29. **Clinical and Laboratory Standards Institute.** M100: performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 28 ed. Wayne, PA: CLSI, 2018.
 30. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2013. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (2014) (EARS-Net). Solna, Stockholm: ECDPC, 2014.
 31. **González J, Rodríguez L.** Infección de vías urinarias en la infancia. En: Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Nefrología pediátrica. Madrid: AEP, 2014:91-108.
 32. **Molina J.** Manejo de la infección urinaria en urgencias. *An Pediatr Contin* 2011; 9(1):7-14.
 33. **Seijas V, Frantchez V, Pintos M, Bataglio M, Torales M, Díaz A, et al.** Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de *Escherichia coli* a los principales agentes antimicrobianos. *Rev Méd Urug* 2010; 26(1):14-24.
 34. **Neu H.** Fosfomicin trometamino versus amoxicilina—single-dose multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36(Suppl 1):19-23.
 35. **Pedreira W, Anzalone L, Álvarez M, Cafferatta A.** Fosfomicina trometamino. Una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas. *Rev Méd Urug* 2003; 19(2):107-16.
 36. **Robino L, Pardo L, Speranza N.** Fosfomicina Trometamino: Perfil farmacológico y lugar en el tratamiento de las infecciones urinarias. *Bol Farmacol Hosp Clínicas UDELAR* 2017; 8(1).
 37. **Ardila M, Rojas M, Santisteban G, Gamero A, Torres A.** Infección urinaria en Pediatría. *Repert Med Cir* 2015; 24(2):113-22.
 38. **Order B, Martínez R, Millán R.** ¿Qué estamos aprendiendo de *Staphylococcus saprophyticus*? *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2008; 26(8):495-9.
 39. **Karageorgopoulos D, Wang R, Yu X, Falagas M.** Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67(2):255-68.
 40. **Falagas M, Vouloumanou E, Trogias A, Karadima M, Karpaskelis A, Rafailidis P, et al.** Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of rando-

- mized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(9):1862-77.
41. **Rodríguez F, Franco F, Gordillo R, Ibarra A, Casal M.** Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un período de 12 años. *Rev Esp Quimioter* 2005; 18(2):159-67.
42. **Neuner E, Sekeres J, Hall G, van Duin D.** Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(11):5744-8.
43. **Sorlózano A, Gómez J, Luna J, Navarro J, Gutiérrez J.** Etiological and resistance profile of bacteria involved in urinary tract infections in young children. *Biomed Res Int* 2017; 2017:4909452. doi: 10.1155/2017/4909452
44. **Bielen L, Likic R.** Experience with fosfomycin in the treatment of complicated urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ther Adv Infect Dis* 2019; 6:2049936119858883. doi: 10.1177/2049936119858883
45. **Lifonzo S, Tamariz P, Champi R.** Sensibilidad a fosfomicina en *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2018; 35(1):68-71.

Correspondencia: Dr. Martín Notejane.
Correo electrónico: mnotejane@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa.

Luciana Robino ORCID 0000-0001-6870-4109, Martín Notejane ORCID 0000-0003-3834-0724, Ana Casuriaga ORCID 0000-0002-1122-5147, Belén Galain ORCID 0000-0003-4028-3132, Camila García ORCID 0000-0002-1380-7984, Mariana Más ORCID 0000-0001-8531-6810, Gustavo Giachetto ORCID 0000-0003-3775-4773
