
Efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam

sobre *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE

In vitro inhibitory effect of fosfomicin trometamol and cefoperazone sulbactam

on *Enterobacteriaceae* producing ESBL

Franklin Rómulo Aguilar-Gamboa^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1943-5613>

Martha Arminda Vergara-Espinoza² <https://orcid.org/0000-0003-0462-0779>

¹ Laboratorio de Inmunología y Virología del Hospital Regional Lambayeque. Lambayeque, Perú.

² Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Facultad de Ciencias Biológicas. Lambayeque. Perú.

*Autor para la correspondencia faguilar@hrlamb.gob.pe

RESUMEN

Introducción: Las infecciones del tracto urinario representan un desafío significativo en el ámbito de la salud pública, debido a la limitada disponibilidad de antimicrobianos para tratar microorganismos resistentes, como las enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido.

Objetivo: Evaluar la actividad *in vitro* de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam contra cepas de EP-BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario y bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque durante el periodo comprendido entre 2018 y 2020.

Métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo en el que se analizaron 268 cepas de EP-BLEE, divididas en grupos según su origen, provenientes tanto de infecciones del tracto urinario como de casos de bacteriuria asintomática. La presencia de BLEE se confirmó mediante el test de Jarlier y la identificación se llevó a cabo utilizando el sistema Vitek 2. La susceptibilidad a cefoperazona/sulbactam y fosfomicina trometamol se evaluó mediante el método de Kirby Bauer.

Resultados: El 95,5 % de las bacterias aisladas fueron *E. coli* productoras de BLEE. Según los criterios del CLSI, el 99,3 % de estas cepas fue susceptible a fosfomicina, mientras que según los criterios del EUCAST, la susceptibilidad fue del 91,8 %. La susceptibilidad a cefoperazona/sulbactam

fue del 91,4 %. La media de las medidas de halos para fosfomicina y cefoperazona/sulbactam fueron 25,14 mm y 22,5 mm, respectivamente.

Conclusiones: Tanto cefoperazona/sulbactam como fosfomicina mostraron un alto efecto inhibitorio in vitro contra EP-BLEE, lo que los convierte en excelentes candidatos para estudios clínicos futuros. La susceptibilidad observada en casos de bacteriuria asintomática indica que no existe una reserva silente de resistencia a estos fármacos que pueda aumentar rápidamente con un uso más extendido.

DeCS: SUSCEPTIBILIDAD A ENFERMEDADES; INFECCIONES URINARIAS; RESISTENCIA BETA-LACTÁMICA; BACTERIURIA; ESCHERICHIA COLI.

ABSTRACT

Introduction: Urinary tract infections represent a significant challenge in public health, particularly due to the limited availability of antimicrobial agents to treat resistant microorganisms, such as extended-spectrum beta-lactamase producing enterobacteria.

Objective: To evaluate the in vitro activity of fosfomycin and cefoperazone/sulbactam against ESBL strains isolated from urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria at the Lambayeque Regional Hospital from 2018 to 2020.

Methods: An observational descriptive study was conducted, analyzing 268 ESBL strains divided into groups based on their origin, stemming from both urinary tract infections (UTIs) and cases of asymptomatic bacteriuria. The presence of ESBL was confirmed using the Jarlier test, and identification was performed using the Vitek 2 system. Susceptibility to cefoperazone/sulbactam and fosfomycin trometamol was assessed using the Kirby-Bauer method.

Results: 95.5% of the isolated bacteria were ESBL-producing *E. coli*. According to CLSI criteria, 99.3% were susceptible to fosfomycin, while under EUCAST criteria, susceptibility was 91.8%. The susceptibility to cefoperazone/sulbactam was 91.4%. The average inhibition zone diameters for fosfomycin and cefoperazone/sulbactam were 25.14 mm and 22.5 mm, respectively.

Conclusions: Both cefoperazone/sulbactam and fosfomycin demonstrated a high in vitro inhibitory effect against ESBL-producing bacteria, making them excellent candidates for future clinical studies. The observed susceptibility in asymptomatic bacteriuria cases indicates that there is no silent reservoir of resistance to these drugs that could rapidly increase with more widespread use.

DeCS: DISEASE SUSCEPTIBILITY; URINARY TRACT INFECTIONS; BETA-LACTAM RESISTANCE; BACTERIURIA; ESCHERICHIA COLI.

Recibido: 09/09/2024

Aprobado: 16/04/2025

Ronda: 2

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones bacterianas más frecuentes en el mundo tanto en el ámbito hospitalario como en el comunitario.⁽¹⁾ Afectan principalmente a mujeres, las cuales reportarán algún episodio de ITU a lo largo de su vida, mientras que otras padecerán infecciones repetidas. Por su parte, se estima que uno de cada 10 hombres tendrá un episodio de ITU en su vida.⁽²⁾ Sin embargo, la ITU no representa el único problema a nivel del tracto genitourinario, sino que la colonización bacteriana también genera problemas y gran repercusión sobre la epidemiología de gérmenes uropatógenos. Esta se manifiesta por lo general como bacteriuria asintomática, la cual es muy frecuente en la práctica clínica y tiene implicancia sobre la resistencia antimicrobiana aunque pocas veces, dependiendo del caso, requieren tratamiento específico.⁽³⁾

Los genes de resistencia que albergan las bacterias tanto colonizantes como infectantes representan un riesgo para la diseminación de uropatógenos multirresistentes como las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE),⁽⁴⁾ las cuales en los últimos años se han visto favorecidas por el uso irracional de antimicrobianos, el cual, se intensificó durante la primera ola de la pandemia por COVID-19.⁽⁵⁾ El impacto de las bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido, se refleja de forma significativa con la mortalidad de los pacientes que la padecen y en un mayor riesgo de fracaso clínico con un costo adicional para el sistema de salud de distintos países en el mundo.⁽⁶⁾ En la era de incremento de la resistencia a los antimicrobianos, hay un número limitado de antimicrobianos disponibles para tratar infecciones multirresistentes, en particular frente a las causadas por las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE (EP-BLEE). A esto, se suma que la tasa de introducción de antibióticos es baja y no ingresarán nuevos en los próximos 10 años. Ante ello, en algunos países se ha probado la efectividad *in vitro* de algunas drogas de uso poco frecuente, que tienen gran actividad demostrada frente a microorganismos multirresistentes.⁽⁷⁾ Entre estas, el antibiótico fosfomicina trometamol (en adelante fosfomicina) y cefoperazona/sulbactam se vislumbran como una alternativa eficaz y segura frente a microorganismos sensibles y 13 multirresistentes por lo general encontrados en la orina,^(8,9,10) aunque su conocimiento y empleo aún son muy limitados.

La Fosfomicina es un antimicrobiano de amplio espectro que se descubrió en 1969. El escaso uso internacional desde entonces, ha resultado en una susceptibilidad retenida a una gran cantidad de <http://revistaamc.sld.cu/>

microorganismos, de modo que ofrece una promesa significativa contra aquellos multirresistentes (MDR) y que junto a cefoperazona/sulbactam han sido catalogados por la Organización Mundial de la Salud (OMS),⁽¹¹⁾ en la categoría de antimicrobianos de importancia crítica, debido a su amplio espectro de actividad y perfil de seguridad alentador. De este modo, existe un creciente interés mundial con respecto al potencial de fosfomicina para el tratamiento de infecciones causadas por muchos organismos MDR, debido a sus efectos sinérgicos cuando se combina con aminoglucósidos y carbapenémicos,⁽¹²⁾ mientras que cefoperazona/sulbactam es un antimicrobiano de uso poco extendido fuera de Asia pero que ha demostrado gran actividad frente a infecciones urinarias producidas por organismos MDR.⁽⁹⁾

Debido a la falta de datos preclínicos y clínicos publicados, no se han definido valores universales de susceptibilidad de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para fosfomicina y aunque existen dos directrices publicadas, las del Instituto de Estándares y de Laboratorios Clínicos (CLSI),¹³ y las del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST),¹⁴ ambas publicaciones tienen limitaciones significativas en la utilidad de los datos de punto de corte, ya que son muy discordantes entre sí.

Por su parte cefoperazona/sulbactam no cuenta con puntos de corte validados por ninguna de estas instituciones. Por lo expuesto, el objetivo del estudio fue determinar la actividad *in vitro* de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam frente a EP-BLEE causantes de ITU y bacteriuria asintomática, con el propósito de evaluar sus niveles de susceptibilidad y, en base a ello, determinar si bajo la realidad epidemiológica local, estos antibióticos de uso poco frecuente pueden emplearse como una alternativa eficaz en el tratamiento de infecciones producidas por EP-BLEE.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo con un diseño de una sola casilla.⁽¹⁵⁾ La población en estudio estuvo constituida por bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* causantes de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática aisladas de pacientes atendidos en el Hospital Regional Lambayeque durante el período octubre 2018–enero 2020. La muestra estuvo constituida por 268 bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* las cuales fueron estratificadas en dos grupos: las causantes de infecciones urinarias (n=134) y las causantes de bacteriuria asintomática (n=134), la técnica de muestreo empleada fue no probabilística con selección consecutiva, en el cual, se reclutaron todos los casos posibles hasta que se completó el número de sujetos necesarios. Para el caso de muestras con solicitud de urocultivo por sospecha de ITU la muestra se obtuvo de manera retrospectiva mientras que para los casos de bacteriuria asintomática la muestra fue recolectada de

manera prospectiva. Se excluyeron del estudio los aislamientos bacterianos procedentes de pacientes que recibieron cualquier tratamiento antimicrobiano antes de la emisión de la muestra y si fueron obtenidas de muestras que no se recolectaron a la primera orina de la mañana o se entregaron en frascos inapropiados.

Las variables a analizar fueron la actividad *in vitro* de los antimicrobianos fosfomicina y cefoperazona/sulbactam (variable dependiente) las cuales fueron nominales de acuerdo a la interpretación de la medida del halo por los criterios EUCAST y CLSI,^(13,14) así como numéricas, con la valoración directa de la medida del halo. Por otro lado, también se consideraron como variables las EP -BLEE causantes de ITU y bacteriuria asintomática (variable independiente).

El aislamiento e identificación de *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE en muestras de orina con sospecha de ITU y solicitud de urocultivo fueron sembradas en agar cistina-lactosa deficiente en electrolitos (CLED) mientras que las muestras de orina procedentes de bacteriuria asintomática fueron sembradas en agar MacConkey suplementado con Cefotaxima a 4mg/L. Para ambos casos se emplearon asas de 0.001ml y fueron incubados de 35–37°C en condiciones aerobias por 24 horas. Luego de este lapso se evaluaron las placas y se tomó como indicador de infección urinaria un recuento superior o igual a 100 000 ufc/ml. Mientras que para bacteriuria asintomática se consideró la ausencia de leucocitos en la muestra de orina y recuentos de 1000 a 100 000 ufc/ml. conforme a los criterios de bacteria relevante.⁽¹⁶⁾

Luego se realizó el test confirmatorio de BLEE del comité de antibiograma de la sociedad francesa de microbiología (método de Jarlier),⁽¹⁴⁾ empleando discos con antimicrobianos con carga estándar de 30 µg de cefotaxima, ceftazidima, cefuroxima y aztreonam, dispuestas a una distancia de 15 a 25 mm del disco de Amoxicilina/Ácido clavulánico (20/10µg), así como el sistema automatizado de microdilución en caldo Vitek 2 (bio-Mérieux, Inc., Durham, NC) para la confirmación de BLEE en aislamientos procedentes de bacteriuria asintomática y sospecha de ITU respectivamente.

Por último, la determinación del efecto inhibitorio de fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam sobre *Enterobacteriaceae* productoras de BLEE procedentes de bacteriuria asintomática y sospecha de ITU se realizó por el Método de Kirby Bauer por siembra en placas de agar Müller Hinton en las que se colocaron discos con antibiótico de carga estándar con 75/30 µg cefoperazona/sulbactam dispuestas a una distancia de 25 mm del disco de fosfomicina trometamol con carga 200ug. Los resultados fueron observados luego de 16-18h de incubación a 37°C. La interpretación de los resultados se realizó de acuerdo a lo estipulado por la versión 31 del documento M100 del CLSI emitido en 2021 así como por los documentos de orientación emitidos por el Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad a los antimicrobianos (EUCAST) del mismo año.

Para determinar el efecto inhibitorio de los antimicrobianos en estudio se empleó primero estadística

descriptiva con el uso de tablas de frecuencia y pruebas de Chi-cuadrado para determinar el nivel de susceptibilidad de EP-BLEE y su asociación con algunas variables. Luego se empleó análisis inferencial para comparar el efecto inhibitorio de los antimicrobianos fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, frente a las cepas obtenidas tanto de bacteriuria asintomática como de infección urinaria. Para ello se realizó la prueba de Prueba U de Mann Whitney y así demostrar que existen diferencias entre grupos. Para este fin los datos fueron sometidos a una prueba de normalidad por el test de Shapiro Wilk.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del HRL con código de registro: 0511-021-14. La participación en el estudio fue voluntaria y aceptada a través de la firma de un consentimiento informado para el caso de los pacientes que emitieron muestra de orina con sospecha de bacteriuria asintomática mientras que para las muestras de pacientes con sospecha de ITU se solicitaron los permisos para uso de muestras de rutina a la institución. Se respetó y se mantuvo en reserva en todo momento del desarrollo de la investigación, la identidad de los pacientes de los que procedieron los aislamientos, de tal forma que no se mencionan nombres, características o cualquier dato que pueda atentar en contra de la confidencialidad de los mismos. Las muestras utilizadas fueron empleadas solo para fines diagnósticos y los descritos en el proyecto. Luego del procesamiento de las mismas, fueron eliminadas y enviadas al área de tratamiento de residuos del HRL.

RESULTADOS

Se aislaron e identificaron 268 EP- BLEE durante el periodo de octubre 2018 a enero 2020, en el hospital regional Lambayeque. La muestra se estratificó en dos grupos: Los procedentes de sospecha de ITU y los procedentes de bacteriuria asintomática, ambos con 134 aislamientos bacterianos. Así mismo, se identificaron tres especies de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* las cuales se describen en la (Figura 1).

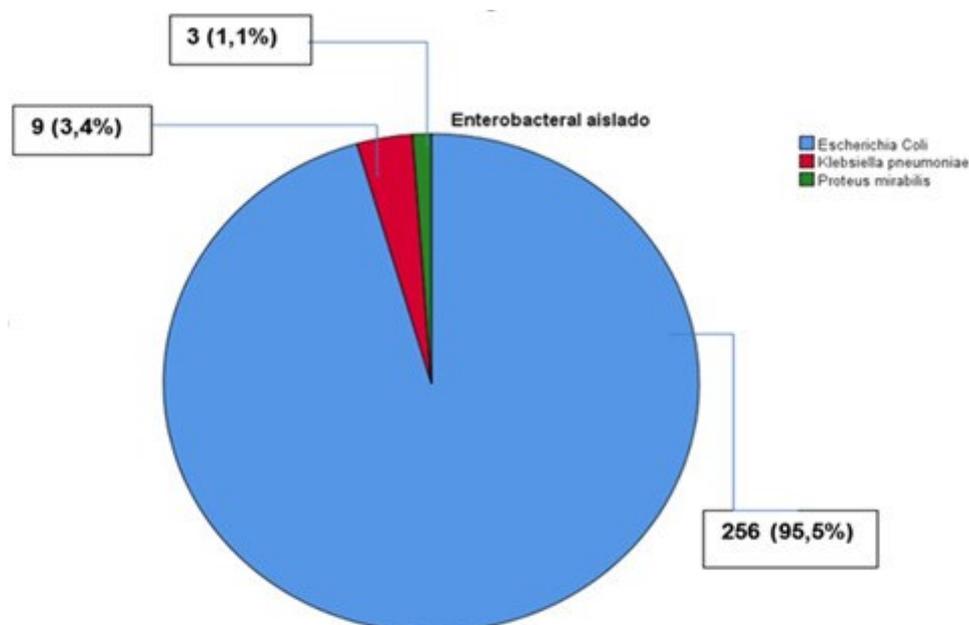


Figura 1 Frecuencia de aislamientos de bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productores de BLEE en muestras de pacientes con ITU y bacteriuria asintomática obtenidos en el Hospital Regional Lambayeque 2018-2020.

DISCUSIÓN

Por su parte, el efecto inhibitorio in vitro de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam sobre EP-BLEE se determinó en base a su susceptibilidad frente a estos antimicrobianos y los datos se organizaron de acuerdo a su evaluación mediante análisis descriptivos y estadística inferencial. De este modo, la tabla 1 reveló la susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de EP-BLEE frente a fosfomicina, empleando los criterios de interpretación descritos por las instituciones CLSI y EUCAST y para el caso de cefoperazona/sulbactam, al carecer de puntos de corte aceptados por las instituciones descritas con anterioridad, se emplearon los criterios de interpretación publicados en otros estudios y guías de referencia.

Además del efecto inhibitorio de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam se consideró la asociación de la susceptibilidad frente a estos antimicrobianos con el origen de la muestra. El análisis estadístico reveló que no existe asociación entre estas variables por la prueba de Chi cuadrado (p valor: 0,5). Aunque un porcentaje menor de aislamientos de EP-BLEE fueron sensibles a fosfomicina trometamol de acuerdo a los criterios de EUCAST (tabla 1), el análisis estadístico también reveló que, no existe asociación entre estas variables. Sin embargo, para el caso de cefoperazona/sulbactam el análisis estadístico por la prueba de Chi cuadrado refleja una significancia asintótica con p valor de 0,05 lo cual se encuentra en el límite (Tabla 1).

Tabla 1 Susceptibilidad antimicrobiana de EP-BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática frente a fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam

Antimicrobianos	Aislamientos EP-BLEE				Total	%
	ITU		Bacteriuria asintomática			
	No.	%	No.	%		
Fosfomicina trometamol CLSI	133	99,25	134	100	134	99,62
Fosfomicina trometamol-EUCAST	123	91,79	123	91,79	134	91,80
Cefoperazona/sulbactam	118	88,06	127	94,78		91,41
Total	134		134		268	

Nota: Los criterios de interpretación para cefoperazona-sulbactam fueron obtenidos de rangos publicados en otros estudios y guías de referencia.⁽¹⁵⁾

Por otro lado, se evaluó la concordancia entre los niveles de susceptibilidad antimicrobiana de fosfomicina trometamol-CLSI y fosfomicina trometamol-EUCAST frente cefoperazona/sulbactam en EP-BLEE a fin de revelar si ambos antimicrobianos presentan una actividad comparable. De este modo, al emplear los criterios de EUCAST para fosfomicina se halló un valor de concordancia con Kappa de 84,70 % pero con un valor-p de 0.929. Mientras que, al considerar los criterios del CLSI para fosfomicina, el nivel de concordancia entre ambos fármacos obtuvo un índice Kappa del 91,8 % con un valor-p de 0.001, lo que se interpreta que al considerar los criterios EUCAST no existe concordancia entre ambos antimicrobianos. Sin embargo, al emplear criterios CLSI si existe concordancia estadística significativa entre fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam por lo que en el ámbito clínico podrían ser candidatos para usos equivalentes por su actividad comparable (Tabla 2).

Tabla 2 Nivel de concordancia entre fosfomicina (según criterios EUCAST y CLSI) con cefoperazona sulbactam ensayadas sobre EP-BLEE obtenidas de pacientes

Cefoperazona/sulbactam	Criterio - Fosfomicina EUCAST				Total No.
	Resistente		Sensible		
	No.	%	No.	%	
Resistente	2	8,7	21	91,3	23
Sensible	20	8,2	225	91,8	245
Concordancia Kappa, 84,70 %. Valor-p chi ² : 0.929					
Cefoperazona/sulbactam	Criterio- Fosfomicina CLSI				Total No.
	Resistente		Sensible		
	No.	%	No.	%	
Resistente	1	4,4	22	95,6	23
Sensible	0	0	245	100	245
Concordancia Kappa, 91.8 %. Valor-p chi ² : 0.001					

Nota: El cálculo del nivel de concordancia se realizó sobre un total de 268 aislamientos.

Para evaluar el efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, también se realizó estadística inferencial, aplicada a las medidas de los halos de inhibición. Al realizar el análisis de normalidad para ver la distribución de los datos cuantitativos se evidenció una distribución anormal de los datos, mientras que la media de los halos de inhibición de EP-BLEE con fosfomicina fue mayor (25,14mm) que con cefoperazona/sulbactam (22,5mm). Para confirmar ello, se realizó la

prueba de hipótesis mediante el análisis de la normalidad por el test de *Kolmogorov Smirnov* en la que se obtuvo un p valor menor a 0,05 por lo que se acepta la hipótesis alternativa, que no poseen una distribución normal. Por su parte, el análisis de *Levene* no encontró diferencias significativas entre las varianzas de los dos grupos, por lo que no hubo homogeneidad de los datos.

Para determinar si las cepas que fueron sensibles a cefoperazona/sulbactam a su vez, lo fueron para fosfomicina, se evaluó la correlación entre los halos de susceptibilidad de ambos antimicrobianos. De este modo, de acuerdo al nivel de correlación entre el tamaño del halo de fosfomicina y cefoperazona/ sulbactam se encontró una rho de *Spearman* de -0,1392 y valor p de independencia de 0,0228. La relación entre estas variables fue negativa, lo que indica que a medida que el halo de fosfomicina aumentó el de cefoperazona/sulbactam disminuyó. Por su parte, al determinar la susceptibilidad fosfomicina de acuerdo a criterios CLSI y EUCAST y frente a cefoperazona/sulbactam según la procedencia de los pacientes que presentaron aislamientos de EP-BLEE, se pudo determinar que la mayoría de aislamientos resistentes para ambos fármacos procedieron de consultorio externo. El estudio también reveló que existe diferencia significativa entre los halos de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, lo que confirma que el tamaño de los halos de inhibición de de EP-BLEE con fosfomicina son mayores. (Tabla 3).

Tabla 3 Análisis comparativo entre la actividad in vitro de fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam sobre EP-BLEE obtenidas de ITU y bacteriuria asintomática

Medidas de halos de inhibición en EP-BLEE												
	ITU				Bacteriuria				Total			
Antimicrobianos	Media	SD	Mediana	RIQ	Media	SD	Mediana	RIQ	Media	SD	Mediana	RIQ
Fosfomicina	25,09	1,45	25	1	25,19	1,06	25	1	25,14	1,27	25	1
CFZ-SUL	21,78	1,43	22	2	23,2	1,4	23	1	22,5	1,58	23	2
Prueba estadística												
t-student	Valor-p<0.001				Valor-p<0.001				Valor-p<0.001			
Mann-whitney					Valor-p<0.001				Valor-p<0.001			

Nota: SD: desviación estándar, RIQ: Rango Inter cuartil, CFZ-SUL: cefoperazona/sulbactam.

DISCUSIÓN

Dado que la resistencia a múltiples fármacos entre bacterias uropatógenas continúa aumentando y representa una amenaza para la salud pública, el empleo de antimicrobianos de uso poco frecuente como fosfomicina y cefoperazona/sulbactam representan un recurso valioso como opción de tratamiento para las infecciones urinarias. Para medir la eficacia potencial del tratamiento de las ITU basado en estos antimicrobianos, es fundamental realizar estudios de susceptibilidad. En el estudio se determinó que *E. coli* fue el principal agente causante de infecciones del tracto urinario (256/95,5 %), seguido de *K. pneumoniae* (9/3,4 %) y *P. mirabilis* (3/1,1 %).

La predominancia de *E. coli* dentro de EP-BLEE, como agente causal tanto de infecciones urinarias como de colonización bacteriana es un hecho reportado con antelación por Naushad et al.,⁽¹⁸⁾ Esto se sustenta en que *E. coli* suele portar el gen de virulencia fimH, el cual expresa una fimbria de adhesión que está presente hasta en el 85 % de los aislados uropatógenos.⁽¹⁹⁾ Incluso cuando se trata de *E. coli* productora de BLEE, Matta et al.,⁽²⁰⁾ han reportado la presencia de este gen hasta en un 98,7 %, lo que se ha relacionado con elevados niveles de colonización, invasión y cronicidad de las infecciones urinarias.

FimH, es expresada por muchas bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* y media la unión de residuos de manosa en las células huésped diana. Las especificidades estructurales del receptor FimH de diferentes especies pueden variar, lo que afecta el tropismo del tejido bacteriano y origina variabilidad en cuanto a la afinidad y consecuente a la frecuencia con la que se presentan las distintas bacterias uropatógenas.

Es así que, Stahlhut et al.,⁽²¹⁾ al comparar las propiedades funcionales de las proteínas FimH de *E. coli* y *K. pneumoniae* determinaron hasta un 15 % de diferencias en los aminoácidos en este último, lo cual le otorgaría menor afinidad por el epitelio urinario y por ende explicaría su menor frecuencia como agente causal de ITU y bacteriuria asintomática. En cuanto a *P. mirabilis*, Habibi et al.,⁽²²⁾ determinaron que la proteína de fusión MrpH, juega un rol crítico en su afinidad por el epitelio urinario. De este modo, las frecuencias halladas en el estudio se respaldan por la presencia y afinidad de distintas adhesinas presentes en las bacterias uropatógenas.

El empleo de Agar cefotaxima 4mg para el tamizaje de la detección de EP-BLEE fue una estrategia que evitó el empleo innecesario de medios de cultivo y discos de difusión. Esta metodología ha demostrado gran utilidad y eficacia al momento de tamizar grandes cantidades de muestra en búsqueda de bacterias con este mecanismo de resistencia.⁽²³⁾

De este modo, esta metodología es práctica para aislar e identificar EP-BLEE de muestras clínicas. En el estudio se determinó el efecto inhibitorio *in vitro* de fosfomicina trometamol y cefoperazona/sulbactam. La elección de ambos fármacos se respalda ya que ambos se encuentran incluidos dentro de la lista de antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana.⁽¹¹⁾ Por este motivo, la OMS ha recomendado su amplia investigación por representar alternativas prometedoras en tiempos de resistencia antimicrobiana. Es así que el CLSI en su documento M100 29th del 2019 incluyó puntos de corte para fosfomicina trometamol aunque solo para aislamientos urinarios y que en la actualidad continúan en discrepancia con los propuestos por EUCAST.⁽²⁴⁾ Por su parte, cefoperazona/sulbactam no tiene puntos de corte reconocidos por ninguna de estas instituciones y suele interpretarse empleando las medidas para cefoperazona en base a trabajos de investigación y manuales de centros referenciales como los realizados por Sacaquispe y Velásquez,⁽¹⁷⁾ y Aguilar et al.,⁽²⁵⁾ De este modo, se destaca la importancia de realizar investigación sobre estos dos antimicrobianos.

De los 268 aislamientos bacterianos recolectados en el estudio, se determinó que (267/99,6 %) presentaron susceptibilidad a fosfomicina según los criterios propuestos de CLSI mientras que al considerar EUCAST (245/91,8 %) fueron susceptibles. De este modo, ambos criterios otorgan un elevado nivel de susceptibilidad frente a EP-BLEE.

Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Mothibi et al.,⁽²⁶⁾ que detectan una susceptibilidad del 94,4 % de EP-BLEE, y a lo hallado por Lima et al.,⁽²⁷⁾ quienes indican que la susceptibilidad a la fosfomicina fue del 97,9 % de aislamientos de *E. coli*, 86,6 % de *Klebsiella spp.*, en el 83,3 % de *P. mirabilis*. Por su parte, un estudio desarrollado en Lima-Perú encontró un 72,6 % de susceptibilidad por el método de disco difusión.⁽²⁷⁾ El elevado nivel de susceptibilidad hallado en todos estos estudios se debe a que el uso de fosfomicina es poco frecuente en nuestro medio, lo cual hace que la presión selectiva ejercida sea mínima. Así mismo, este antimicrobiano presenta propiedades únicas ya que no comparte ninguna similitud estructural y no presenta resistencia cruzada con otros agentes antimicrobianos.

Para el caso de cefoperazona/sulbactam se evidenció susceptibilidad en 245(91,4 %) aislamientos bacterianos, lo cual es comparable con lo reportado por Hussain et al.,⁽²⁸⁾ en Pakistan, en un estudio realizado en 400 muestras de orina donde el 93,3 % de aislamientos de *E. coli* mostró sensibilidad a cefoperazona/sulbactam, seguidos del 85,36 % sensibles a fosfomicina, mientras Hussain et al.,⁽²⁹⁾ desarrollaron otro estudio en 630 pacientes que asistieron a la Unidad Médica del Hospital Docente Ayub, Abbottabad, en Pakistan, en el que se logró determinar una sensibilidad del 93,3%. Lo cual respalda la efectividad de este antimicrobiano. Como es evidente, la principal referencia de estudios con cefoperazona/sulbactam se encuentra en Asia donde su uso es más frecuente, por ello, la información sobre su eficacia en América o Perú son muy limitadas.

Los elevados niveles de susceptibilidad encontrados frente a ambos fármacos se explican debido a su poco uso en la Región Lambayeque. Estos no forman parte del reporte de rutina de urocultivos ya que incluso los equipos comerciales semi automatizados como Vitek-2, que se encuentran en los nosocomios más importantes de la región, están incorporando de forma progresiva el tamizaje de este fármaco en 2022 mientras que cefoperazona/sulbactam no está incluido por lo menos como parte de este tamizaje. Esto puede representar una ventaja y oportunidad para incluir a ambos fármacos dentro de un esquema de rotación cíclica de antibióticos,⁽³⁰⁾ en el que se evite agotar solo a los carbapenemes o nitrofuranos cuando se presenten infecciones por bacterias productoras de BLEE.

Para incluir fosfomicina y cefoperazona/sulbactam al arsenal terapéutico como opciones adicionales a tratamiento de EP-BLEE en ITU no complicadas y colonización, es importante evaluar la concordancia estadística de ambos antimicrobianos. Esto permite en el contexto clínico hacer uso indistinto de alguna de estas opciones ya que, por motivos de disponibilidad, capacidad de adquisición o alergias

puede ser necesaria adquirir o reemplazar alguno por el otro. Debido a que ambos antimicrobianos demostraron altos niveles de susceptibilidad lo que se buscó fue determinar que ambos ostentan un nivel de actividad equivalente. Para demostrar ello, se evaluó cefoperazona/sulbactam junto a fosfomicina empleando para este último tanto los criterios de EUCAST como del CLSI. De este modo, al comparar la interpretación de la medida de los halos de fosfomicina según los criterios de EUCAST el análisis arrojó un p-valor no significativo. Sin embargo, al considerar los halos según CLSI, hubo una muy buena concordancia del 91,8 % con p valor 0,001. Teniendo en cuenta este último criterio ambos antimicrobianos tienen una actividad comparable, pero es preciso considerar la gran discrepancia entre los puntos de corte que establecen ambas instituciones para fosfomicina (>16 vs >24). Esta sería la razón por la que se encuentran diferencias al emplear uno u otro criterio. El impacto de las discrepancias en los puntos de corte entre el CLSI y EUCAST sobre la notificación de la susceptibilidad a los antimicrobianos y la vigilancia de la resistencia antimicrobiana es ampliamente conocido y discutido.⁽³¹⁾ En este sentido, los niveles de susceptibilidad en general son más bajos cuando se usan las pautas de EUCAST. Por lo tanto, la correlación hallada entre cefoperazona/sulbactam y fosfomicina en el estudio requirió de análisis adicionales. Por otro lado, otro aspecto a considerar al elegir entre ambos antimicrobianos son sus características propias de biodisponibilidad, concentración urinaria y uso durante la lactancia. En este sentido, fosfomicina presenta una larga vida media con altas concentraciones en el tracto urinario, pero concentraciones séricas inadecuadas para el tratamiento de infecciones sistémicas, además pequeñas cantidades excretadas en la leche materna no hacen posible su recomendación en la lactancia,⁽³²⁾ algo que no ocurre con cefoperazona/sulbactam. De este modo, el estudio de concordancia permite, de acuerdo al contexto clínico, evaluar el uso equivalente de ambos antimicrobianos en distintas situaciones. En cuanto a la elevada susceptibilidad de EP-BLEE a fosfomicina de acuerdo a criterios CLSI y EUCAST y a cefoperazona/sulbactam hallada principalmente en pacientes de consultorio externo, tal vez se ha visto influenciada el mayor número de individuos que conformaron estos grupos y no tenga que ver de manera directa con un evento asociado. Aunque es importante resaltar que indistintamente de la procedencia, la susceptibilidad a alguno de los dos antimicrobianos fue muy común tanto en el ámbito hospitalario como en consultorio externo.

Para demostrar la actividad in vitro de cefoperazona/sulbactam y fosfomicina trometamol frente a *E. coli* productora de BLEE es importante considerar que no existen puntos de corte completamente aceptados para ambos antimicrobianos. Por lo que es importante realizar análisis de actividad en base a la medida de los halos. De este modo, se obtuvo que la media en la medida de halos para fosfomicina y cefoperazona/sulbactam puede sugerir sensibilidad al compararlos con la media del resto de antimicrobianos descritos en los documentos de referencia ya que, solo con

excepción de la penicilina, las medidas obtenidas para fosfomicina y cefoperazona/sulbactam representan sensibilidad en cualquier otro antimicrobiano ensayado.^(33,34)

El diámetro del halo, que está relacionado de manera proporcional a la actividad del antimicrobiano, fue mayor en fosfomicina que en cefoperazona/sulbactam. Para evaluar si esto representó una mayor actividad *in vitro*, se realizó la comparación de los halos en ambos antimicrobianos empleando la prueba de U-mann Whitney. Además, se organizó la información de acuerdo al origen clínico para determinar su actividad frente a colonización o infección. De este modo, se encontró que existe diferencia significativa entre los halos de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam, lo que indica que, si se considera el tamaño de halo como la actividad del antimicrobiano, en general la actividad de fosfomicina fue mayor. Esto no solo se respalda con la mayor frecuencia de sensibilidad hallada en este estudio frente a este fármaco sino que fosfomicina en general suele mostrar una muy buena actividad *in vitro* frente a uropatógenos en comparación con muchos otros antimicrobianos.⁽³⁵⁾ Otro sustento de esta mayor actividad radica en el hecho de que fosfomicina posee un efecto bactericida y se dirige a la síntesis de mucopéptidos mediante la inhibición del fosfoenolpiruvato transferasa, que es la primera enzima involucrada en la síntesis de peptidoglicanos. Al actuar en la primera etapa de la síntesis de peptidoglicanos, inhibe la producción de la pared celular bacteriana en una etapa más temprana que la mayoría de las clases de antibióticos, incluido cefoperazona/sulbactam.⁽¹²⁾

Para determinar el espectro de la actividad *in vitro* de ambos fármacos también se evaluó el nivel de correlación entre el tamaño del halo de fosfomicina y cefoperazona/sulbactam. De este modo, se buscó determinar si los aislamientos que presentaron buena actividad a cefoperazona/sulbactam a su vez, lo presentaron para fosfomicina. Así, el análisis estadístico encontró un Rho de Spearman de -0,1392 y valor p de independencia de 0,0228. Aunque el objetivo fue evidenciar si las EP-BLEE presentarían susceptibilidad concomitante de ambos antimicrobianos, contrario a lo esperado, se pudo corroborar que la relación entre estas variables es negativa, lo que indica que para cada aislamiento a medida que el halo de fosfomicina aumenta el de cefoperazona disminuye. Las causas de esta relación pueden tener orígenes genéticos asociados al tipo de gen que produce la BLEE aunque es poco probable que este hallazgo tenga contradicción clínica ya que la correlación inversa es un evento que se ha reportado entre distintos atributos y características bacterianas como la eficiencia de producción de biopelículas y la resistencia antimicrobiana más no entre antimicrobianos.⁽¹²⁾

CONCLUSIONES

Fosfomicina trometamol y cefoperazona sulbactam tuvieron efecto inhibitorio *in vitro* altamente significativo sobre bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* productoras de Betalactamasas de

de espectro extendido aisladas de infecciones del tracto urinario y de bacteriuria asintomática en el Hospital Regional Lambayeque durante 2018-2020.

El efecto inhibitorio de fosfomicina trometamol fue mayor a la de cefoperazona/sulbactam, en particular sobre las EP-BLEE procedentes de bacteriuria que sobre las de ITU. Aunque el análisis estadístico revela que no existe asociación entre este efecto y el origen de los aislamientos. La mayor parte de EP-BLEE resistentes a fosfomicina y cefoperazona/sulbactam procedieron de consultorio externo. En general los tamaños de halo de fosfomicina fueron mayores a los de cefoperazona/sulbactam detectando además un nivel de correlación negativa entre estas. Los hallazgos respaldan el uso de estos antimicrobianos en ensayos clínicos como alternativas efectivas frente a ITU no complicada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2016 [citado 9 Sep 2024];29(1):73–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/qco.000000000000228>
2. Pigrau C. Infección del tracto urinario [Internet]. Barcelona: SALVAT; 2013 [citado 19 Sep 2024]. Disponible en: <https://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>
3. Givler DN, Givler A. Asymptomatic Bacteriuria [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [citado 20 Sep 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722878/>
4. Santamaría-Veliz O, Aguilar-Gamboa FR, Serquén-López LM, Díaz-Maldonado KC, López-Ramírez KL, Silva-Díaz H; et al. Clonalidad de cepas de *Escherichia coli* productoras de β -lactamasas de espectro extendido aisladas de pacientes con infección urinaria de la comunidad y portadores asintomáticos de un hospital de Chiclayo. *Revista Experiencia en Medicina* [Internet]. 2019 [citado 20 Sep 2024];5(3):126–34. Disponible en: <https://doi.org/10.37065/rem.v5i3.368>
5. Aguilar-Gamboa FR. Impacto del uso irracional de antimicrobianos durante la pandemia por COVID-19. *Rev Exp en Med del Hosp Reg Lambayeque* [Internet]. 2022 [citado 9 Sep 2024];8(2). Disponible en: <http://www.rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/368>
6. Maslikowska JA, Walker SAN, Elligsen M, Mittmann N, Palmay L, Daneman N; et al. Impact of infection with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella* species on outcome and hospitalization costs. *J Hosp Infect* [Internet]. 2016 [citado 9 sep 2024];92(1):33–41. Disponible en: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(15\)00386-2/abstract](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(15)00386-2/abstract)

7. Corvec S, Furustrand T, Tafin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of Fosfomycin, Tigecycline, Colistin, and Gentamicin against Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in a Foreign-Body Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2013 [citado 9 Sep 2024];57(3):1421–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/AAC.01718-12>
8. Banerjee S, Sengupta M, Sarker T. Fosfomycin susceptibility among multidrug-resistant, extended-spectrum beta-lactamase-producing, carbapenem-resistant uropathogens. *Indian J Urol* [Internet]. 2017 [citado 9 Sep 2024];33(2):149. Disponible en: https://doi.org/10.4103/iju.iju_285_16
9. Lai CC, Chen CC, Lu YC, Lin TP, Chuang YC, Tang HJ. Appropriate composites of cefoperazone & sulbactam against multidrug-resistant organisms. *Infect Drug Resist* [Internet]. 2018 [citado 9 Sep 2024]; 11:1441–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30237728/>
10. Patel B, Patel K, Shetty A, Soman R, Rodrigues C. Fosfomycin Susceptibility in Urinary Tract Enterobacteriaceae. *J Assoc Physicians India* [Internet]. 2017 [citado 9 Sep 2024];65(9):14–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29313570>
11. World Health Organization. *Antimicrobianos de importancia crítica para la medicina humana*, 6.ª edición, 2018 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019 [citado 20 Sep 2024]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331531/9789243515526spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y>
12. Williams PC. Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children. *J Paediatr Child Health* [Internet]. 2020 [citado 9 Sep 2024];56(6):864–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jpc.14883>
13. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *CLSI M100-ED32:2022 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 35nd Edition* [Internet]. Estados Unidos: CLSI; 2022 [citado 20 Jan 2025]. Disponible en: https://cdn.bfldr.com/YLD4EVFU/at/hvshwc8rxbsbnnmtqp9f3886/m100ed35e_sample.pdf
14. EUCAST [Internet]. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; 2025 [actualizado 2025; citado 20 Oct 2024]. *Clinical breakpoints - and guidance [about 2]*. Disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_12.0_Breakpoint_Tables.pdf
15. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio MP. *Metodología de la Investigación* [Internet]. Mexico: Mc Graw Hill; 2014 [citado 9 Sep 2024]. Disponible en: <https://www.esup.edu.pe/wpcontent/uploads/2020/12/2.%20Hernandez,%20Fernandez%20y%20Baptista-metodolog%C3%ADa%20Investigacion%20Cientifica%206ta%20ed.pdf>
16. Gehringer C, Regeniter A, Rentsch K, Tschudin-Sutter S, Bassetti S, Egli A. Accuracy of urine flow cytometry and urine test strip in predicting relevant bacteriuria in different patient populations. *BMC*

Infect Dis [Internet]. 2021 [citado 9 Sep 2024];21(1):209. Available from:

<https://doi.org/10.1186/s12879-021-05893-3>

17. Sacsquispe Contreras R, Velásquez Pomar J. Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión [Internet]. Lima: Instituto Nacional de salud; 2002[citado 20 Sep 2024]. Disponible en: [https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/](https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/manua_l_sensibilidad.pdf)

[documentos/nacionales/manua l sensibilidad.pdf](https://antimicrobianos.ins.gob.pe/images/contenido/documentos/nacionales/manua_l_sensibilidad.pdf)

18. Naushad VA, Purayil NK, Wilson GJ, Chandra P, Joseph P, Khalil Z; et al. Epidemiology of urinary tract infection in adults caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae – a case-control study from Qatar. IJID Reg [Internet]. 2022 [citado 9 Sep 2024]; 3:278–

86. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijregi.2022.05.001>

19. Najafi A, Hasanpour M, Askary A, Aziemzadeh M, Hashemi N. Distribution of pathogenicity island markers and virulence factors in new phylogenetic groups of uropathogenic Escherichia coli isolates. Folia Microbiol (Praha) [Internet]. 2018 [citado 9 Sep 2024];63(3):335–43. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s12223-017-0570-3>

20. Matta-Chuquisapon J, Valencia-Bazalar E, Marocho-Chahuayo L, Gonzales-Escalante E, Sevilla-Andrade CR. Presencia de genes fimH y afa en aislamientos urinarios de Escherichia coli productora de betalactamasas de espectro extendido en Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2020 [citado 9 Sep 2024];37(2):282–6. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4829>

21. Stahlhut SG, Tchesnokova V, Struve C, Weissman SJ, Chattopadhyay S, Yakovenko O; et al. Comparative Structure-Function Analysis of Mannose-Specific FimH Adhesins from Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli. J Bacteriol [Internet]. 2009 [citado 9 sep 2024];191(21):6592–601. Disponible en: <https://doi.org/10.1128%2FJJB.00786-09>

22. Habibi M, Asadi Karam MR, Bouzari S. In silico design of fusion protein of FimH from uropathogenic Escherichia coli and MrpH from Proteus mirabilis against urinary tract infections. Adv Biomed Res [Internet]. 2015 [citado 20 Sep 2024]; 4:217. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26605246/>

23. Aguilar-Martínez SL, Suclupe-Campos DO, Guevara-Vásquez GM, Failoc-Rojas VE, Aguilar-Gamboa FR. Factores asociados a la colonización rectal por Enterobacteriaceae productoras de beta-lactamasas de espectro extendido en pacientes de consulta externa de un hospital al norte del Perú. Rev del Cuerpo Médico Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo [Internet]. 2022 [citado 9 Sep 2024];15 (1):46–52. Disponible en: <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.151.965>

24. Taylor C, Abbey BS, Eszter D. What's New from the CLSI Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing M100,29th Edition [Internet]. 2019 [ciatdo 9 Sep 2024]. Disponible en:

https://clsi.org/media/3062/clsi-update2019_21819_final_fullsizedhandouts.pdf
<http://revistaamc.sld.cu/>

25. Aguilar-Gamboa FR, Aguilar Martinez SL, Cubas Alarcón DM, Coaguila Cusicanqui LÁ, Fernández Valverde DA, Mario Cecilio MM; et al. Portadores de bacterias multirresistentes de importancia clínica en áreas críticas (UCI-UCIN) de un hospital al norte del Perú. *Horiz Médico* [Internet]. 2016 [citado 9 Sep 2024];16(3):50–7. Disponible en: <https://www.horizontemedico.usmp.edu.pe/index.php/horizontemed/article/view/470>
26. Mothibi LM, Bosman NN, Nana T. Fosfomycin susceptibility of uropathogens at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital. *South African J Infect Dis* [Internet]. 2020 [citado 9 Sep 2024];35(1). Disponible en: <https://doi.org/10.4102%2Fsajid.v35i1.173>
27. Lima RC, Faria CA, Carraro-Eduardo JC, Morales PS, Fonseca ABM. Evaluation of sensitivity profiles to fosfomycin in bacterial urine samples from outpatients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2021 [citado 9 Sep 2024]; 262:1847. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034198/>
28. Hussain T, Moqadasi M, Malik S, Salman Zahid A, Nazary K, Khosa SM; et al. Uropathogens Antimicrobial Sensitivity and Resistance Pattern From Outpatients in Balochistan, Pakistan. *Cureus* [Internet]. 2021 [citado 17 Sep 2024]: 13(8):e17527. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34646592/>
29. Hussain-Gilani SY, Ali Shah SR, Ahmad N, Bibi S. Antimicrobial Resistance Patterns In Community Acquired Urinary Tract Infections. *J Ayub Med Coll Abbottabad* [Internet]. 2016 [citado 9 Sep 2024];28(3):572–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28712238>
30. Varela EA. Rotación de antibióticos: una estrategia para paliar la resistencia. *Rev CENIC Ciencias Biológicas* [Internet]. 2006 [citado 9 Sep 2024];37(1):37–44. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181220542007.pdf>
31. Cusack TP, Ashley EA, Ling CL, Rattanavong S, Roberts T, Turner P; et al. Impact of CLSI and EUCAST breakpoint discrepancies on reporting of antimicrobial susceptibility and AMR surveillance. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 [citado 9 sep 2024];25(7):910–1. Disponible en: <https://doi.org/10.1016%2Fj.cmi.2019.03.007>
32. Gardiner BJ, Stewardson AJ, Abbott IJ, Peleg AY. Nitrofurantoin and fosfomycin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. *Aust Prescr* [Internet]. 2019 [citado 9 Sep 2024];42(1):14. Disponible en: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.002>
33. Sardar A. Comparative Evaluation of Fosfomycin Activity with other Antimicrobial Agents against E.coli Isolates from Urinary Tract Infections. *J Clin DIAGNOSTIC Res* [Internet]. 2017 [citado 9 Sep 2024]; Disponible en: [https://jcdr.net/articles/PDF/9440/23644_CE\[Ra1\]_F\(RK\)_PF1\(PI_RK\)_PFA\(AK\)_PF2\(P_RK\)_PF3\(AG_OM\).pdf](https://jcdr.net/articles/PDF/9440/23644_CE[Ra1]_F(RK)_PF1(PI_RK)_PFA(AK)_PF2(P_RK)_PF3(AG_OM).pdf)

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Franklin Rómulo Aguilar Gamboa (Conceptualización. Análisis formal. Metodología. Investigación. Supervisión. Visualización. Redacción-revisión y edición).

Martha Arminda Vergara Espinoza (Visualización. Análisis formal. Redacción-revisión y edición).