

30 junio / 2016



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

actualización

**Multiresistencia en Uruguay:
lugar de la fosfomicina intravenosa y vía oral**

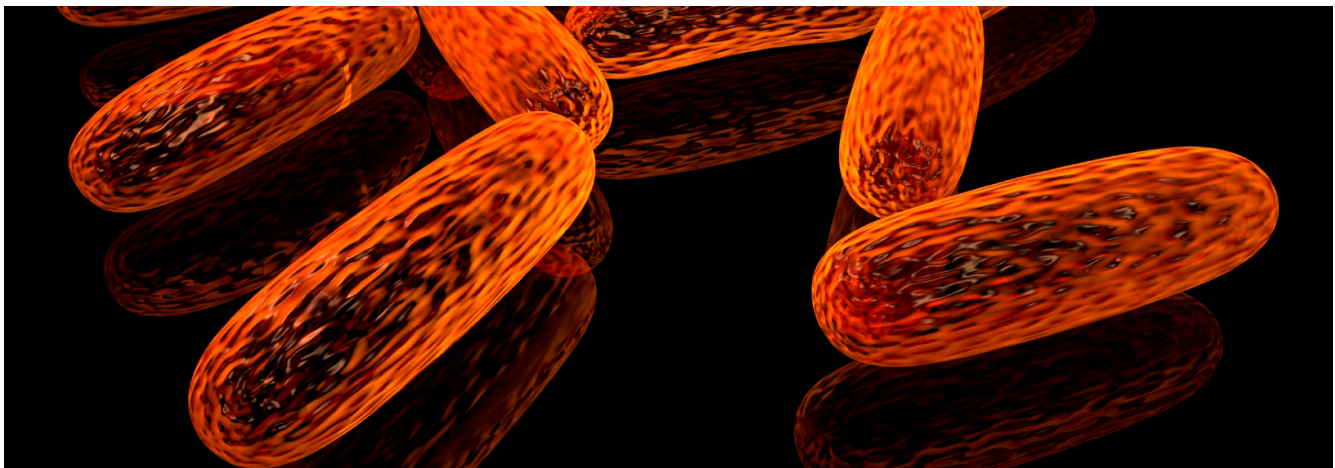
Dr. PhD. JULIO MEDINA, Dr. HENRY ALBORNOZ y Dra. DANIELA PACIEL

Multiresistencia en Uruguay: lugar de la fosfomicina intravenosa y vía oral

Dr. PhD. Julio Medina¹, Dr. Henry Albornoz² y Dra. Daniela Paniel²

1. Prof. Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)

2. Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)



PROBLEMA DE LA MULTIRESISTENCIA EN URUGUAY

La multi-resistencia a los antimicrobianos en los distintos grupos bacterianos, especialmente en los bacilos Gram negativos (BGN) es un problema de salud pública y ha sido tomado por la Organización Mundial de la Salud, especialmente en la Asamblea Mundial de mayo de 2015 en Ginebra. En la misma se establecieron cinco objetivos: a) mejorar la sensibilización y la comprensión de la resistencia a los antimicrobianos, b) reforzar la vigilancia y la investigación, c) reducir la incidencia de las infecciones, d) optimizar el uso de los antimicrobianos y e) asegurar inversiones sostenibles para contrarrestar la resistencia a los mismos. Los Estados Miembros se comprometieron a tener para mayo de 2017 un plan

de acción nacional sobre resistencia a los antimicrobianos alineado con el plan de acción mundial.

En Uruguay el problema de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana se centraliza a nivel hospitalario y especialmente en las áreas de asistencia de pacientes críticos, trasplantados de órganos sólidos y hemato-oncológicos. Los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias del MSP y otros datos nacionales publicados han mostrado un incremento progresivo de los aislamientos de BGN resistentes en las infecciones hospitalarias en las áreas críticas. El reporte de los indicadores de resistencia se realiza considerando los microorganismos relevantes y la proporción

de resistencia a antimicrobianos importantes para el tratamiento y que se consideran indicadores de mecanismos de resistencia de significación epidemiológica (ej. resistencia a cefalosporinas de 3^{era} generación y carbapenémicos en BGN). De acuerdo a la información disponible en el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias, en infecciones hospitalarias adquiridas en las Unidades de Cuidado Intensivo, considerando el período 2008 – 2014, la resistencia a las cefalosporinas de 3^{era} generación se mantiene entre 30 a 35% en los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa*, por el contrario la resistencia a carbapenémicos aumentó desde 18% en 2008 a 33% en 2013 y se ubicó en 25% en 2014. En el mismo período la resistencia a carbapenémicos en *Acinetobacter spp* se incrementó desde 16% a 84%. En *E. coli*, la sensibilidad a cefalosporinas de 3^{era} generación aumentó hasta un máximo de 27% en 2012 y bajó a 23% en 2014. En *Klebsiella spp*, la resistencia a cefalosporinas de 3^{era} generación llegó a un máximo de 64% en 2011 y descendió progresivamente hasta 50% en 2014, mientras que la resistencia a carbapenémicos llegó a un máximo de 11% en 2012 y bajó a 0% en los años 2013 y 2014.

Por ello, **en los últimos años la resistencia a los carbapenémicos (imipenem, meropenem y ertapenem) ha emergido como un problema, debido a que las opciones de tratamiento se reducen a colistín en la mayoría de los casos y en algunos a asociaciones con otros antibióticos.** Esta resistencia a los carbapenémicos se ha producido por dos mecanismos básicos: trastorno de permeabilidad de las bacterias a estos antimicrobianos y producción de enzimas que degradan las moléculas del antimicrobiano. En Uruguay se ha detectado la presencia de varias de estas enzimas (KPC en *Klebsiella pneumoniae*, NDM en *Klebsiella spp* y otras enterobacterias y VIM en *Pseudomonas aeruginosa* y *pútida*) y se han tomado acciones que han permitido mantener la situación controlada hasta el momento, sin la existencia de brotes extensos. Recientemente han ocurrido pequeños brotes (conglomerados o “cluster”) de infecciones hospitalarias por *P. aeruginosa* extremadamente resistente y se ha identificado en uno de ellos un mecanismo de resistencia determinado por una enzima de tipo GES. Esta cepa se muestra altamente sensible *in vitro* a la fosfomicina.

A pesar de la limitada dispersión de estos microorganismos hasta el momento, la dificultad respecto a las limitadas opciones de tratamiento es un problema clínico relativamente frecuente en las poblaciones de pacientes anteriormente referidas. El colistín, única opción disponible actualmente para la mayoría de los casos, es un antimicrobiano con escasa penetración a nivel del parénquima pulmonar y en el sistema nervioso, con frecuentes efectos colaterales, especialmente nefrotoxicidad. Las recomendaciones para el tratamiento de estos microorganismos consisten en la asociación de colistín con carbapenémicos (imipenem o meropenem), a pesar de la resistencia *in vitro* a estos últimos.

La **fosfomicina** sódica intravenosa es una muy buena opción terapéutica para usar asociada a **colistín en los casos sensibles a fosfomicina, considerando además la muy buena difusión de este antimicrobiano en diversos parénquimas (renal, encefálico, pulmonar).**

Además del uso en el tratamiento de infecciones causadas por *Pseudomonas spp* extremadamente resistente, la fosfomicina también tiene un lugar en el tratamiento de Enterobacterias resistentes a carbapenémicos y fue utilizada en Uruguay en algunos casos de *Klebsiella pneumoniae* productora de KPC en el año 2012.

Fosfomicina intravenosa

Es un antibiótico natural aislado de especies del hongo *Streptomyces*, derivado del ácido fosfónico (cis-1,2-epoxi-propyl ácido fosfónico) de presentación parenteral (fosfomicina disódica), de importancia por uso potencial frente a BGN productores de carbapenemasas tipo KPC.

Mecanismo de acción: ingresa a la célula por un sistema de permeasas y allí actúa bloqueando el primer paso de la síntesis de la pared bacteriana, más temprano que los betalactámicos y glicopéptidos. Bloquea la formación del complejo uridindifosfato-N-acetilmurámico por inhibición de la piruviltransferasa, enzima implicada en dicha reacción, por lo que en general presenta una acción bactericida en bacterias en crecimiento pero inactiva en bacterias en reposo.

Espectro antibacteriano: es amplio y por su penetración intracelular tiene actividad intrafagocitaria. Fosfomicina presenta un amplio espectro antimicrobiano, con actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* metilino-resistente (SAMR), *Streptococcus pneumoniae* multiresistente, así como enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido y de carbapenemasas. No ha mostrado actividad *in vitro* para *Acinetobacter baumannii*.

Es activa frente a: 1) Gram-positivos: *Staphylococcus sp.* (incluidos los metilino-resistentes, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus faecalis*. 2) Gram-negativos: *Escherichia coli*, *Citrobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus rettgeri*, *Serratia marcescens*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Campylobacter sp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Klebsiella sp.* y *Providencia sp.* Son resistentes: *Bacteroides*, *Brucella*, *Corynebacterium*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Treponema*, *Borrelia* y *Mycobacterium*.

Para enterobacterias se considera como sensible si la cepa tiene una CIM ≤ 32 , y resistente si la CIM es ≥ 64 , de acuerdo a los puntos de corte sugeridos por EUCAST. Estos puntos de corte son para Enterobacterias/fosfomicina intravenosa/ y fosfomicina vía oral en infecciones urinarias no complicadas.

EUCAST no tiene punto de corte para disco difusión, sólo punto de corte para CIM.

No hay punto de corte urinario para ningún otro grupo de microorganismos ni hay punto de corte para *Pseudomonas aeruginosa*. Para estas situaciones algunos autores recomiendan usar el punto de corte ECOFF de EUCAST, que sería menor o igual a 128.

Aclaración: es ideal que el medio o en caso de los discos, contengan glucosa 6 fosfato.

Resistencia bacteriana: puede ser por alteraciones en el sistema de transporte a través de la pared celular, por alteraciones del sitio específico de acción y raramente por rotura enzimática de su anillo. Puede ser cromosómica o mediada por plásmidos. Existen mutantes cromosómicas resistentes (carencia del sistema de transporte o enzima constitutiva inacti-

vante) pero un rol importante la juega la resistencia transmitida por plásmidos que principalmente es por alteración en la permeabilidad de la pared bacteriana y por modificación enzimática induciendo la conjugación de fosfomicina con ácido glucurónico dando lugar a un compuesto inactivo. Fosfomicina mantiene su actividad frente a cepas productoras de BLEE y no presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos, pero durante el tratamiento con fosfomicina es frecuente el desarrollo de resistencia. Este fenómeno se ha demostrado *in vitro* e *in vivo*, por lo que se contraindica su uso como monoterapia parenteral en la práctica clínica, salvo para infecciones urinarias no complicadas.

Farmacocinética y farmacodinámica: la vida media plasmática varía desde 1,5 a 2 horas. No se fija a proteínas plasmáticas presentando gran difusibilidad y buena penetración en diversos tejidos alcanzando adecuadas concentraciones para inhibir el crecimiento de la mayoría de las bacterias, incluyendo pulmón, endocardio, hueso, vía biliar, tubo digestivo, líquido ascítico y líquido cefalorraquídeo. No tiene metabolitos presentando una rápida y masiva eliminación renal, alcanzando en orina concentraciones muy elevadas. En los enfermos con insuficiencia renal, la concentración de fosfomicina y su tasa de eliminación tienen una buena correlación con el nivel de creatinina sérica. Se elimina con la hemodiálisis al no tener unión a proteínas plasmáticas y poseer un volumen de distribución bajo no se elimina por mecanismos extrarenales. Cuando se administra por vía oral, la fosfomicina carece de acción de barrido sobre la flora intestinal bacteriana y tiene una biodisponibilidad del 33%. Aún no se ha determinado cuál es el mejor parámetro a utilizar para predecir éxito o fracaso terapéutico dado que no se ha definido si es tiempo dependiente o concentración dependiente.

No se ha descrito efecto postantibiótico. Presenta sinergismo con otros antibióticos, especialmente con aquellos que inhiben pasos posteriores en la síntesis de la pared bacteriana. Este sinergismo se ha demostrado repetidamente con diferentes cepas de *S. aureus*, estafilococos coagulasa negativos, *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*.

Otras propiedades: se ha descrito que además de efecto antimicrobiano puede inhibir la adhesión de la pared bacteriana a las células epiteliales, penetrar en las biopelículas de los exopolisacáridos, favorecer la fagocitosis, efecto inmunomodulador y protección frente a la toxicidad que causan algunos fármacos como cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos (nefro y ototoxicidad), vancomicina, teicoplanina, anfotericina B y polimixinas. Es interesante la posibilidad de combinación con aminoglucósidos considerando este efecto protector reportado frente a su acción nefrotóxica. Sin embargo, se desconoce el real valor clínico de estas propiedades.

Efectos adversos: la administración de fosfomicina intravenosa produce un dolor en las zonas inyectadas y aumento pasajero de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina. Raramente se ha observado exantema, vómitos, anorexia, flebitis, disnea y cefaleas. En pacientes hipersensibles puede aparecer un rash cutáneo, que suele desaparecer con antihistamínicos, sin la interrupción del tratamiento.

Precauciones: cada gramo de fosfomicina contiene 14,5 mEq de sodio; por lo que, en los pacientes que requieran restricción de sodio (cardiopatía, hipertensión, edema agudo de pulmón, etc.) cuando se administran dosis altas y prolongadas, se debe reducir la ingesta de cloruro de sodio y controlar periódicamente la concentración en sangre de los iones de sodio, potasio y cloro. Embarazo/Lactancia: los estudios realizados en animales no han evidenciado efectos teratogénicos, pero no se conoce su posible efecto en la mujer embarazada. Una pequeña cantidad de fosfomicina se elimina por la leche materna. La dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal.

Dosificación de fosfomicina intravenosa: recomendada en adultos con infecciones graves: 4 gr cada 6 horas.

Dosificación con insuficiencia renal: Clcr 20–40 ml/min: 4 g/12 h, Clcr 11–20: 4 g/24 h, Clcr ≤ 10: 4 g/48 h.

Fosfomicina trometamol: uso oral

La fosfomicina combinada con sal de trometamina permite su administración enteral con muy buena disponibilidad y su uso, a lo largo de las últimas décadas, principalmente en Europa, ha sido principalmente para el tratamiento de ITU bajas no complicadas, en particular las causadas por *E. coli* y *Enterococcus faecalis* en monoterapia, y en combinación con otros antibióticos en el tratamiento de infecciones nosocomiales debido a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas resistentes.

Tradicionalmente el tratamiento de la ITU ha consistido en la prescripción de agentes antimicrobianos por al menos 5 a 10 días en cuadros de ITU baja y no complicada, pero cada vez es más clara la ventaja de una terapia corta o incluso de dar dosis única (mejor adherencia, menor alteración de la flora intestinal, menor toxicidad y costo). Para ello un antimicrobiano además de ser activo frente a los patógenos probables, debe: 1) lograr concentraciones elevadas en orina y prolongadas en el tiempo, 2) ser bactericida rápidamente frente uropatógenos frecuentes, 3) no inducir resistencias, 4) no tener resistencia cruzada con otros antibióticos y 5) ser bien tolerado.

En este sentido la actividad de fosfomicina frente a microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, determina su amplio espectro. Lo destacable además es que en esta era de multi-resistencia o extrema resistencia e incluso panresistencia debida a la producción de BLEE y/o carbapenemasas en Bacilos Gram-negativos, es también una opción válida en infecciones por estos patógenos. Es decir, fosfomicina trometamol se utiliza principalmente en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, en particular las causadas por *E. coli* y *Enterococcus faecalis*, y en combinación con otros antibióticos en el tratamiento de infecciones nosocomiales debido a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas resistentes.

La fosfomicina trometamol se absorbe bien por vía oral, alcanzando concentraciones terapéuticas en orina hasta 36 horas después de su administración en dosis única. Tras la administración de una dosis de 2 o 3 g, se alcanzan niveles plasmáticos de 20–30 mcg/ml, a las 2 horas, siendo su semivida plasmática independiente de la dosis. Los alimen-

tos pueden retrasar la absorción. Se elimina prácticamente de forma inalterada a nivel renal, dando lugar a concentraciones muy elevadas de fármaco en orina, alrededor de 3.000 mg/L en un margen de tiempo de 2–4 horas. Concentraciones mayores de 128 mg/mL, que es la concentración inhibitoria mínima (CIM), para la mayoría de las especies se mantienen durante 24–48 horas dependiendo del flujo urinario del paciente. En pacientes con la función renal alterada (*clearance* de creatinina < 80 ml/min), la semivida de la fosfomicina se prolonga ligeramente pero su concentración terapéutica en orina permanece inalterada.

Tiene una actividad bactericida rápida frente a los uropatógenos comunes. La resistencia puede ser microsomal y más raramente mediada por plásmidos, pero la frecuencia de la aparición de resistencia es baja y no parece ocurrir después de una dosis única de 3 g de este fármaco.

La tolerancia es buena. Los efectos adversos gastrointestinales son los más comunes. En cuanto a la administración del fármaco, la ingestión de alimentos puede retrasar la absorción de la fosfomicina trometamol, dando lugar a una leve disminución de los picos plasmáticos y la concentración urinaria, respectivamente. Se recomienda, por lo tanto, administrar el fármaco con el estómago vacío o 1 hora antes de ingerir los alimentos, o bien 2 horas después de haberlos ingerido, y preferiblemente al acostarse después de haber vaciado la vejiga. La administración simultánea con fármacos que aumenten la motilidad gastrointestinal disminuirían las concentraciones plasmáticas de fosfomicina y por tanto las concentraciones urinarias, por lo que no se recomienda su uso conjunto.

Indicaciones principales

- Primer episodio de infección del tracto urinario (ITU) baja no complicada en mujeres
- Tratamiento empírico de ITU baja en mujeres embarazadas.
- Profilaxis previo a instrumentación de vía urinaria.
- Tratamiento combinado y específico en ITU baja no complicada con microorganismo identifica-

do y susceptible, incluso patógenos multi-resistentes como *Enterobacterias* productoras de BLEE y/o carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* multi-resistente o extremadamente resistente.

En pacientes con ITU inferior no complicada se evidencian porcentajes de curación clínica y bacteriológica, a corto o a largo plazo comparables e incluso superiores a los obtenidos con otro amplio rango de antibacterianos administrados en dosis única o múltiple.

La fosfomicina trometamol es considerada categoría B de la FDA y se ha estudiado su eficacia en mujeres embarazadas con bacteriuria sintomática y no sintomática con porcentajes de curación bacteriológica al mes de seguimiento similares. Los efectos adversos (mayoritariamente náuseas y dispepsia) fueron mínimos.

Recientemente ha tomado relevancia su uso en la profilaxis de procedimientos urológicos invasivos (como la biopsia prostática transrectal) en una dosis previa al procedimiento, siendo igualmente eficaz que otros planes más prolongados con el uso de quinolonas.

En las infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas (cistitis, uretritis no gonocócica) producidas por microorganismos sensibles a la fosfomicina, 1 sobre de 3 g en una sola dosis. En ancianos, en infecciones recurrentes o infecciones por microorganismos susceptibles a dosis más altas del fármaco (como *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Proteus* indol-positivos), pueden ser necesarias dos o más dosis de fosfomicina trometamol, administradas con un intervalo de 24 a 48 horas. Por otra parte, en infecciones por microorganismos multiresistentes puede ser necesaria también la combinación con otros fármacos, aun en el caso de ITU baja no complicada, aunque la evidencia todavía es escasa.

Agradecimientos: a la Prof. Agda. Dra. Verónica Seija, MD, MSc

Depto. Laboratorio de Patología Clínica, Sección Microbiología–Hospital de Clínicas, por el aporte actualizado de los puntos de corte para fosfomicina de EUCAST.

Bibliografía

1. Samonis G et al. Synergy of fosfomicin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:695–701
2. Albu MS et al. The combination of colistin and fosfomicin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *International Journal of Antimicrobial Agents* 46 (2015) 560–567
3. Falagas ME et al. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43–50
4. Falagas ME et al. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *International Journal of Antimicrobial Agents* 34 (2009) 111–120
5. Falagas ME et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomicin. *International Journal of Antimicrobial Agents* 35 (2010) 240–243
6. Michalopoulos AS. The revival of fosfomicin. *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011) e732–e739
7. Sastry S et al. Fosfomicin: Resurgence of an old companion. *J Infect Chemother* 22 (2016) 273e280
8. Andrews JM et al. International collaborative study on standardization of bacterial sensitivity to fosfomicin. *J Antimicrob Chemother.* 1983 Oct;12(4):357–61.
9. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 43–50.
10. Falagas ME, Kanellopoulou MD, Karageorgopoulos DE et al. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram-negative bacteria to fosfomicin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 439–443.
11. Gobernado M. Fosfomicina. *Rev Esp Quimioterap.* Marzo 2003; 16 (19): 15–40
12. De Cueto M, Hernández JR, López-Cerero L, Morillo C, Pascual A. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):613–6
13. Rodríguez-Rojas A, Macía MD, Couce A, Gómez C, Castañeda-García A, et al. Assessing the Emergence of Resistance: The Absence of Biological Cost In Vivo May Compromise Fosfomicin Treatments for *P. aeruginosa* Infections. 2010. *PLoS ONE* 5(4): e10193. doi:10.1371/journal.pone.0010193
14. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2010)29:127–142.
15. Falagas M, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafaidilis P. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clinical Infectious Disease* 2008;46:1069–77.
16. Michalopoulos A, Virtzili, Rafaidilis P, y cols. Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenems resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:184–6.
17. Roussos N, Karageorgopoulos D, Samonis G, Falagas M. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patient with systemic infections. *International journal of antimicrobial agent* 34 (2009); 506–15.
18. Falagas M, Kastoris A, Karageorgopoulos D, Rafaidilis P. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *International journal of antimicrobial agent* 34 (2009); 110–20.
19. Giamarelou H, Poulakou G. Multidrug resistant gram negative infections. What are the treatment options? *Drugs* 2009; 69 (14): 1879–1901.
20. Livermore D. Has the era of untreatable infections arrived? *JAC* (2009) 64, Suppl. 1, i29–i36.
21. Souli M, Galani I, Boukovalas S, Gourgoulis M, Chryssouli Z, Kaneillakopoulou K, Panagea T, Giamarelou H. In vitro interactions of antimicrobial combinations with fosfomicin against KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae* and protection of resistance development. *Antimicrob Agents Chemother.* Antimicrob Agents Chemother. 2011 May; 55(5):2395–7.
22. Buroni M, Medina J, Paciel D, Rieppi G. Consenso. Uso de antimicrobianos en infecciones por microorganismos multi y panresistentes y Guías para el tratamiento para bacterias productoras de KPC. 2011. http://www.infectologia.edu.uy/images/stories/pdf/consensos/atb_mdr2011/atb_mdr_consenso2011.pdf
23. Buroni M, Medina J, Paciel D, Rieppi G. Consenso para el Tratamiento de enterobacterias productoras de carbapenemas <http://www.smu.org.uy/dpmc/pracmed/enterobacterias2012.pdf>
24. Levy Hara G, Gould I, Endimiani A, Pardo PR, Daikos G, Hsueh PR, Mehtar S, Petrikos G, Casellas JM, Daciuk L, Paciel D, Novelli A, Saginur R, Pryluka D, Medina J, Savio E. Detection, treatment, and prevention of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: recommendations from an International Working Group. *J Chemother.* 2013 Jun;25(3):129–40.
25. F. Lista, C. Redondo, E. Meilán, A. García-Tello, F. Ramón de Fata, J.C. Angulo. Efficacy and safety of fosfomicin-trometamol in the prophylaxis for transrectal prostate biopsy. Prospective randomized comparison with ciprofloxacin. *Actas Urológicas Españolas (English Edition), Volume 38, Issue 6, July–August 2014, Pages 391–396.*
26. Khawaja AR, Khan FB, Dar TI, Bhat AH, Wani MS, Wazir BS. Fosfomy-

- cin tromethamine. Antibiotic of choice in the female patient: A multi-center study. *Central European Journal of Urology*. 2015;68(3):371–375. doi:10.5173/cej.2015.590.
27. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with Fosfomicin for Treatment of Urinary Tract Infections Due to Multidrug–Resistant Organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(11):5744–5748. doi:10.1128/AAC.00402–12.
28. Jacobson S, et al. Efficacy and safety of oral fosfomicin for urinary tract infections (UTIs) in hospitalized patients. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.846>.
29. Qiao L–D, et al. Evaluation of three–dose fosfomicin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open–label, multicentre study. *BMJ Open*. 2013;3(12):e004157. doi:10.1136/bmjopen–2013–004157.



**Cátedra de
Enfermedades Infecciosas**
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Dirección:

4º piso Av. A. Navarro 3051. Montevideo, 11600. Uruguay

Teléfono: (598) 24876981. Fax: (598) 24876981

Twitter: @Infectologia_uy

Sitio web: www.infectologia.edu.uy