

Resistencia a fosfomicina en *Escherichia coli* uropatógena como factor de riesgo para la recurrencia de IVU en pacientes inmunocomprometidos

Fosfomycin resistance in uropathogenic *Escherichia coli* as a risk factor for the recurrence of urinary tract infections in immunocompromised patients

Argote Collazo Diana Wendoline¹, Orozco Uriarte María José¹, Velázquez Granados Yazmín Alejandra¹, Álvarez Canales José Antonio de Jesús^{2*}, Godínez Hernández Santiago Ignacio²

¹ Estudiante de la Licenciatura Médico Cirujano.

² Asesor.

dw.argotecollazo@ugto.mx, mj.orozcouriarte@ugto.mx, ya.velazquezgranados@ugto.mx, ja.alvarez@ugto.mx, si.godinezhernandez@ugto.mx

*Autor de correspondencia

Resumen

Las infecciones de vías urinarias (IVU) recurrentes en pacientes inmunocomprometidos son un desafío significativo, con *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) como principal agente etiológico. Existe un incremento en la incidencia de IVU recurrentes por UPEC resistentes a fosfomicina; además, existe evidencia no concluyente de la asociación entre la resistencia a este antibiótico y la recurrencia de IVU en pacientes con inmunocompromiso. El objetivo de este estudio retrospectivo fue determinar si dicha resistencia es un factor de riesgo para la recurrencia de IVU en esta población. Se analizaron 30 aislamientos de UPEC (15 resistentes y 15 susceptibles a fosfomicina), la tasa de recurrencia fue mayor en el grupo resistente (33.3% vs. 20%); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR = 1.67; IC 95%: 0.48-5.76; p = 0.68), probablemente debido al tamaño muestral. El 80% de las cepas resistentes a fosfomicina produjeron beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), frente al 53.3% de las susceptibles. La mediana del tiempo sin recurrencia fue de 90 días para cepas resistentes y 50 días para las susceptibles, sin alcanzar significancia estadística (p = 0.27). A pesar de las limitaciones de este diseño retrospectivo y el tamaño de la muestra, estos hallazgos sugieren una tendencia clínica relevante que subraya la importancia de determinar la susceptibilidad a fosfomicina para optimizar el tratamiento y mitigar el riesgo de IVU recurrentes y el desarrollo de resistencia. La detección conjunta de resistencia a fosfomicina y producción de BLEE podría tener implicaciones epidemiológicas significativas. Se requieren estudios prospectivos con cohortes más amplias para confirmar estas observaciones.

Palabras clave: Fosfomicina, *Escherichia coli* uropatógena, resistencia antimicrobiana, Infección de vías urinarias recurrente, β -lactamasas de espectro extendido (BLEE)

Introducción

Las infecciones de vías urinarias (IVU) constituyen la infección asociada a la atención médica más frecuente, con una incidencia mundial estimada del 1,6% (Mengistu et al., 2023). Se asocian con una alta morbilidad y mortalidad, afectan principalmente a mujeres, adultos mayores y pacientes inmunocomprometidos (Figueroa-Ortiz & Mead, 2025; Zhou et al., 2023). *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) es el principal agente etiológico, responsable de aproximadamente el 75 % de los casos de IVU no complicadas (Zhou et al., 2023; Farajzadeh Sheikh et al., 2019). En este contexto, la recurrencia de IVU, definida como dos o más episodios confirmados por cultivo en seis meses o tres o más en un año con al menos catorce días entre cada uno, representa un reto clínico importante, especialmente en personas inmunocomprometidas, quienes presentan mayor riesgo de complicaciones y una mayor exposición a tratamientos antimicrobianos prolongados (Figueroa-Ortiz & Mead, 2025; Peck & Shepherd, 2021).

La fosfomicina se utiliza ampliamente en el tratamiento de IVU no complicadas por su elevada concentración urinaria y su acción bactericida frente a enterobacterias multirresistentes (Mattioni Marchetti *et al.*, 2023). Sin embargo, el uso excesivo de este antimicrobiano favorece la aparición de cepas resistentes de *E. coli*, especialmente aquellas que presentan mecanismos como la modificación enzimática, la alteración de transportadores o la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (Mattioni Marchetti *et al.*, 2023; Abbott *et al.*, 2020).

Diversos estudios sugieren una asociación entre la resistencia antimicrobiana y la recurrencia de IVU, pero existen datos limitados sobre la implicación específica de la resistencia a fosfomicina en pacientes con inmunocompromiso (Ormeño *et al.*, 2022; Kahlmeter, 2019). Identificar esta asociación permitiría orientar mejor las decisiones terapéuticas, optimizar los programas de vigilancia y diseñar estrategias de prevención más eficaces (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Por lo anterior, el objetivo del presente estudio fue determinar si la resistencia a fosfomicina en cepas de *E. coli* uropatógena representa un factor de riesgo significativo para la recurrencia de IVU en pacientes con inmunocompromiso.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio de cohorte retrospectiva

Población

Pacientes en quienes se aislaron cepas de *Escherichia coli* provenientes de especímenes urinarios, almacenadas en el laboratorio de microbiología de la Universidad de Guanajuato por 15 años.

Muestreo

Se seleccionaron de las 48 cepas almacenadas, de manera aleatorizada, 15 cepas sensibles y 15 cepas resistentes a fosfomicina, según registros del laboratorio de microbiología de la Universidad de Guanajuato.

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron 15 cepas registradas como susceptibles y 15 cepas registradas como resistentes, con acceso a los registros clínicos de los pacientes de quienes se aislaron. Se excluyeron aquellas cepas que se aislaron más de una vez en el mismo paciente.

Variables

Variable dependiente

Recurrencia de infección de vías urinarias en pacientes inmunocomprometidos.

Variable independiente

Resistencia a fosfomicina en UPEC.

Variables secundarias

Sexo, edad en años, paciente hospitalizado, tipo de paciente, recurrencia, días para la recurrencia, cantidad de episodios, BLEE, así como la resistencia a ciprofloxacino, levofloxacino, nitrofurantoína y trimetoprim-sulfametoxazol.

Métodos microbiológicos

Los especímenes se extrajeron de agar nutritivo con aceite mineral, en donde fueron almacenados. Se colocaron en medio de enriquecimiento cerebro-corazón (BHI, BD Difco™, Becton Dickinson, USA) en condiciones microbiológicas estándar, y se incubaron por 24 horas. Posteriormente a la incubación, se subcultivaron en medio agar MacConkey (BD Difco™, Becton Dickinson, USA) y se incubaron en condiciones estándar durante 24 horas. Se les realizó prueba de susceptibilidad a antimicrobianos por método Kirby-Bauer bajo los lineamientos del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Todo este procedimiento se realizó por personal capacitado del laboratorio de microbiología y patología clínica de la Universidad de Guanajuato.

Métodos documentales

Una vez identificadas las cepas viables y clasificadas por susceptibilidad a fosfomicina, se extrajo la información de las variables a estudiar de los registros clínicos resguardados en el laboratorio de microbiología. Dicha información, se registró en una base de datos electrónica para su posterior análisis.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó según las variables a evaluar. Para las variables cualitativas se reportaron proporciones y tasas, mientras que para variables cuantitativas se reportaron medias y desviación estándar o mediana y su rango intercuartílico, según la distribución de los datos. Se determinó la normalidad en la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Para el análisis comparativo se realizó una comparación de manera exploratoria entre los pacientes expuestos a cepas resistentes y los expuestos a cepas susceptibles. Para las variables cualitativas la comparación se realizó mediante la prueba de χ^2 o la prueba de la probabilidad exacta de Fisher, según sea la distribución de los datos esperados en la tabla de contingencia. En el caso de las variables cuantitativas se empleó la prueba t de Student para dos muestras independientes o su equivalente no paramétrico, la prueba U de Mann-Whitney. Se realizó un análisis tiempo a evento mediante la curva de Kaplan-Meier y un análisis Log-Rank para determinar diferencias en las curvas de probabilidades. Para fines de este estudio, se consideró como significativo un valor $p < 0.05$. El cálculo de los valores se realizó con el paquete estadístico JASP Team (2024). JASP (Version 0.19.3) [Computer software], y el paquete anidado en la red Vassarstats <<http://vassarstats.net/>>.

Aspectos éticos y conflictos de interés

El Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del HRAEB aprobaron el protocolo con números de registro CI/HRAEB/014/2024 y CEI-019-2024. El trabajo se realizó según las legislaciones y normatividad nacional e internacional vigente, como lo es la Ley General de Salud con su Reglamento Específico de Investigación en Salud. Asimismo, se apegó a la normatividad internacional.

Al ser un estudio retrospectivo y evaluar datos almacenados en expedientes de los pacientes y de los registros de laboratorio para identificar los perfiles previos de las cepas, el proyecto se clasifica dentro de la investigación de la categoría I (sin riesgo), los investigadores participantes firmaron una carta compromiso de confidencialidad donde se estipula mantener la información manejada en estricta confidencialidad por lo cual no será divulgada.

Resultados

Se analizaron un total de 30 aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena obtenidos de pacientes inmunocomprometidos. De estos, 15 aislamientos mostraron resistencia a la fosfomicina y 15 fueron susceptibles. Las características basales de los pacientes no revelaron diferencias significativas entre los grupos. La edad promedio fue similar, con 40.6 ± 19.9 años para el grupo resistente y 43.8 ± 22.3 años para el grupo susceptible ($p=0.68$). La distribución por sexo mostró un predominio femenino, representando el 70% de la población estudiada. De los 7 pacientes hospitalizados, 4 (57.1%) estaban infectados con cepas resistentes a fosfomicina.

En el grupo expuesto a UPEC resistente a fosfomicina, 6 pacientes (40%) eran receptores de trasplante renal, en comparación con 4 (26.7%) en el grupo susceptible. La tasa general de recurrencia de infección urinaria fue del 26.7% (8 de 30 pacientes). De estos, 5 (33.3%) correspondieron al grupo con UPEC resistente, mientras que 3 (20%) pertenecieron al grupo susceptible (RR = 1.67; IC95%: 0.48-5.76; p = 0.68).

Es importante destacar que todos los aislamientos resistentes a fosfomicina fueron susceptibles a nitrofurantoína. Finalmente, se observó que el 80% de las cepas resistentes a fosfomicina expresaron β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), en contraste con el 53.3% de las cepas susceptibles. En la Tabla 1 se muestran estos resultados y sus asociaciones con mayor detalle.

Tabla 1. Análisis comparativo entre pacientes según susceptibilidad a fosfomicina.

	Resistentes (n=15)	Susceptibles (n=15)	RR/OR (IC 95%)	p
Edad (años)	40.6 $\pm$ 19.9	43.8 $\pm$ 22.3	-	0.68++++
Sexo				
Femenino	9 (60%)	12 (80%)	2.67 (0.52 a 13.66)**	0.43 +
Masculino	6 (40%)	3 (20%)		
Tipo de paciente				
Ambulatorio	11 (73.3%)	12 (80%)	1.46 (0.26 a 8.01)**	1+
Hospitalizado	4 (26.7%)	3 (20%)		
Recurrencia de IVU	5 (33.3%)	3 (20%)	1.67 (0.48 a 5.76)*	0.68+
Tiempo para recurrencia (días)	0 (RIC 0 a 23)	0 (RIC 0 a 26.5)	-	0.96+++
Número de episodios de recurrencia	0 (RIC 0 a 1.5)	0 (RIC 0 a 1)	-	0.94+++
Patología de base				
Trasplante renal	6 (40%)	4 (26.7%)	-	0.81 +
Oncohematológico	4 (26.7%)	5 (33.3%)		
Otros	5 (33.3%)	6 (40%)		
Resistencia a CIP	12 (80%)	9 (60%)	2.66 (0.52 a 13.66)**	0.43 +
Resistencia a LEV	9 (60%)	11 (73.4%)	1.83 (0.39 a 8.57)**	0.44 ++
Resistencia a NF	0 (0%)	4 (26.7%)	12.13 (0.59 a 248.48)**	0.10 +
Resistencia a SXT	9 (60%)	11 (73.4%)	1.83 (0.39 a 8.57)**	0.44 ++
Producción de BLEE	12 (80%)	8 (53.4%)	3.5 (0.69 a 17.71)**	0.12 ++

Ambulatorio incluye a los servicios de Consulta Externa y Admisión Continua; hospitalizado incluye a los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos y piso de hospitalización general. CIP: ciprofloxacino; LEV: levofloxacino; NF: nitrofurantoína; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol; BLEE: enzimas β -lactamasas de espectro extendido. *Razón de riesgo (RR); **Odds Ratio (OR); + Prueba exacta de Fisher; ++Prueba de χ^2 ; +++Prueba U de Mann-Whitney, ++++ T de student. Para la comparación de la patología de base, se comparó a los receptores de trasplante renal contra los pacientes agrupados con enfermedades oncohematológicas y otras patologías de base.

Se realizó un análisis tiempo evento para determinar periodos libres de recurrencia (curva de Kaplan-Meier). Los pacientes expuestos a cepas susceptibles a fosfomicina tuvieron una mediana de probabilidad de recurrencia de 50 días. Por otro lado, los expuestos a cepas resistentes mostraron una mediana de 90 días. La prueba de Log-Rank no alcanzó significancia estadística ($c^2 = 1.20$; $p = 0.27$). Los resultados de este análisis se muestran con detalle en la figura 1.

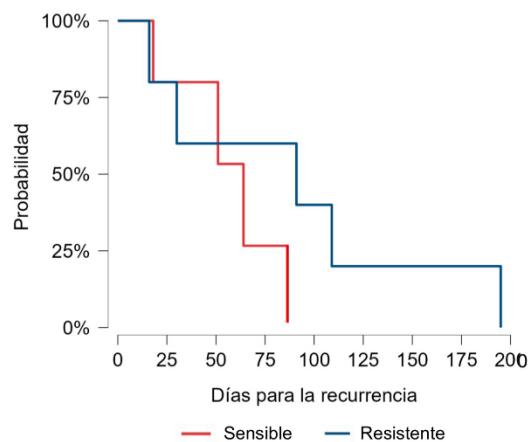


Figura 1. Análisis Kaplan-Meier para recurrencia.

Discusión

La tasa de recurrencia de IVU en esta cohorte de pacientes inmunocomprometidos (26.7%) fue notablemente superior a la reportada en población general (11.3% por Ramírez-Castillo *et al.*), pero consistente con la observada en una población de riesgo similar (36.9% por Reyes-Gualito *et al.*, 2024). Este análisis, si bien mostró una tasa de recurrencia clínicamente mayor en el grupo con cepas resistentes a fosfomicina (33.3%) frente a las susceptibles (20%), esta diferencia no alcanzó la significancia estadística ($RR = 1.67$; $p = 0.68$). Esto se puede atribuir, en gran medida, a la baja potencia del estudio, evidenciada por la amplitud del intervalo de confianza.

A pesar de ello, la tendencia observada (un riesgo 67% mayor de recurrencia en el grupo resistente) sugiere una potencial relevancia clínica. Proponemos que esta asociación podría estar mediada por la alta prevalencia de coresistencia, dado que el 80% de las cepas UPEC resistentes a fosfomicina también son productoras de BLEE. Este hallazgo es coherente con reportes previos, como el de Reyes-Gualito, donde la multiresistencia y la producción de BLEE sí se asociaron con tasas de recurrencia elevadas (46.5% y 42.5%, respectivamente). Por lo tanto, es plausible que la resistencia a fosfomicina en nuestra cohorte actúe como un marcador subrogado de un fenotipo de resistencia más complejo, cuya carga acumulada sí impacta en la probabilidad de recurrencia.

La disparidad con los hallazgos de Reyes-Gualito *et al.*, quienes sí reportaron una asociación significativa entre resistencia a fosfomicina y recurrencia ($OR = 2.77$), puede explicarse por diferencias metodológicas fundamentales. Su diseño de casos y controles, que parte del desenlace (recurrencia) para evaluar exposiciones pasadas, posee mayor poder estadístico para detectar asociaciones en comparación con nuestro diseño de cohorte. Un estudio de cohorte, que sigue a los individuos a partir de la exposición para observar la incidencia del desenlace, requiere un tamaño muestral considerablemente mayor para alcanzar una potencia equivalente, especialmente cuando el desenlace o la exposición son poco frecuentes.

La principal limitación de este estudio es, precisamente, el reducido tamaño muestral, que condiciona la precisión de nuestras estimaciones e impide establecer conclusiones definitivas. Adicionalmente, la naturaleza retrospectiva de la cohorte introduce un riesgo de sesgo de información y limita el control sobre variables de confusión no registradas. No obstante, estos resultados preliminares son valiosos, pues establecen la necesidad de realizar estudios prospectivos con un tamaño de muestra adecuado para confirmar o refutar la hipótesis de que la resistencia a fosfomicina es un factor de riesgo independiente para la recurrencia de IVU en pacientes inmunocomprometidos. La frecuente coexistencia de resistencia a fosfomicina y producción de BLEE, probablemente mediada por plásmidos, subraya además la importancia de la vigilancia microbiológica continua en esta población de alto riesgo.

Conclusiones

En esta cohorte retrospectiva con un tamaño de muestra limitado, la resistencia a fosfomicina no fue un factor de riesgo para recurrencia de IVU en pacientes inmunocomprometidos, este resultado no reduce la relevancia clínica de dicha resistencia. Por el contrario, los hallazgos subrayan la necesidad de evolucionar de un manejo predominantemente empírico a uno personalizado, fundamentado en pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. La determinación del perfil de sensibilidad a fosfomicina en aislados uropatógenos es un componente crítico en esta población, ya que permite la selección de una terapia dirigida, en concordancia con los principios de optimización de antimicrobianos (*antibiotic stewardship*), y simultáneamente previene el fracaso terapéutico y sus complicaciones asociadas.

Desde una perspectiva epidemiológica, la potencial co-localización de genes de resistencia a fosfomicina y aquellos que codifican para beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) en elementos genéticos móviles, como los plásmidos, representa un hallazgo de considerable importancia. Este fenómeno de co-resistencia constituye una alerta para la vigilancia nosocomial, dado que la diseminación clonal de cepas que exhiben este fenotipo podría comprometer significativamente el arsenal terapéutico oral disponible. Tal escenario impondría el recurso a terapias parenterales de mayor espectro, complejidad y costo. En consecuencia, la vigilancia microbiológica activa de este perfil de resistencia es imperativa, no solo para la toma de decisiones clínicas a nivel individual, sino también para el diseño e implementación de estrategias efectivas de control de infecciones. Por ello es que profundizar en esto es indispensable para poder identificar el panorama infeccioso ante que nos encontramos.

Bibliografía/Referencias

- Abbott, I. J., van Gorp, E., Wijma, R. A., Meletiadiis, J., Roberts, J. A., Mouton, J. W., & Peleg, A. Y. (2020). Oral fosfomycin efficacy with variable urinary exposures following single and multiple doses against Enterobacterales: The importance of heteroresistance for growth outcome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(3), e01982-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.01982-19>
- Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: A systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- FarajzadehSheikh, A., Veisi, H., Shahin, M., Getso, M., & Farahani, A. (2019). Frequency of quinolone resistance genes among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections. *Tropical Medicine and Health*, 47, 19. <https://doi.org/10.1186/s41182-019-0147-8>
- Figueroa-Ortiz, C. J., & Mead, P. A. (2025). Urinary tract infections in immunocompromised patients. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 38(4), 322–328. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000001121>
- Kahlmeter, G. (2019). An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECO-SENS Project. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(1), 69–76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg028>
- Mattioni Marchetti, V., Hrabak, J., & Bitar, I. (2023). Fosfomycin resistance mechanisms in Enterobacterales: An increasing threat. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1178547. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1178547>
- Mengistu, D. A., Alemu, A., Abdukadir, A. A., Mohammed Husen, A., Ahmed, F., & Mohammed, B. (2023). Incidence of urinary tract infection among patients: Systematic review and meta-analysis. *Inquiry: A Journal of Medical Care Organization, Provision and Financing*, 60, 469580231168746. <https://doi.org/10.1177/00469580231168746>
- Ormeño, M. A., Ormeño, M. J., Quispe, A. M., Arias-Linares, M. A., Linares, E., Loza, F., Ruiz, J., & Pons, M. J. (2022). Recurrence of urinary tract infections due to *Escherichia coli* and its association with antimicrobial resistance. *Microbial Drug Resistance*, 28(2), 185–190. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0052>
- Peck, J., & Shepherd, J. P. (2021). Recurrent urinary tract infections: Diagnosis, treatment, and prevention. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 48(3), 501–513. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2021.05.005>

Reyes-Gualito, A., Macías, A. E., Reyes-Escogido, L., Mendoza-Macías, C. L., & Álvarez-Canales, J. A. (2024). Association between phenotypic characteristics of *Escherichia coli* and UTI recurrence in immunocompromised patients: A case-control study. *American journal of infection control*, 52(1), 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2023.08.016>

Zhou, Y., Zhou, Z., Zheng, L., Gong, Z., Li, Y., Jin, Y., Huang, Y., & Chi, M. (2023). Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: Mechanisms of infection and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 10537. <https://doi.org/10.3390/ijms241310537>