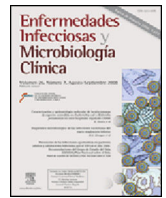




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Carta científica

¿Es la fosfomicina una buena alternativa terapéutica para la gonorrea en nuestro medio?



Is fosfomycin a good alternative drug for gonorrhoea treatment in our setting?

El 27 de febrero de 2017 la OMS publicó la lista de los 10 microorganismos resistentes a los antibióticos prioritarios en la búsqueda de soluciones terapéuticas¹. *Neisseria gonorrhoeae* resistente a las cefalosporinas y quinolonas es uno de ellos. Aunque las tasas de resistencia de *N. gonorrhoeae* a ceftriaxona siguen siendo muy bajas en Europa², en el artículo de Fuertes de Vega et al. un 9,1% de cepas de gonococo aisladas de un hospital de tercer nivel en Barcelona fueron resistentes a cefotaxima, y un 17,3% resistentes/intermedias a azitromicina³. La creciente resistencia a los antibióticos disponibles, unido al retraso en el desarrollo y comercialización de nuevos antibióticos activos, han despertado el interés por la reintroducción de «viejos» antibióticos como la fosfomicina.

Hemos estudiado la sensibilidad a fosfomicina de cepas de gonococo aisladas en pacientes de 5 comarcas de la provincia de Barcelona: Anoia, Alt Penedès, Garraf, Baix Llobregat y Barcelonès. Se han incluido prospectivamente las cepas aisladas en frotis uretral (96), vaginal (3), endocervical (2), balanoprepucial (1) y semen (1) desde enero de 2017 hasta marzo de 2018. La tinción de Gram demostró la presencia de diplococos Gram negativos en 100/101 de muestras con tinción realizada. Para el aislamiento de gonococo las muestras se sembraron en medios de agar chocolate y agar Thayer-Martin (bioMérieux). La identificación de *N. gonorrhoeae* se ha realizado mediante MALDI-ToF-MS. Para el estudio de sensibilidad mediante tiras de gradiente (E-test) se ha usado el medio CG II agar (Becton Dickinson), ajustando el inóculo a una turbidez equivalente al 0,5 de la escala de MacFarland en suero fisiológico. Las placas se han incubado a 35 °C, en atmósfera con 5–7% de CO₂ durante 20–24 horas antes de realizar la lectura. Los resultados se interpretaron de acuerdo con los puntos de corte de *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST), Versión 8.1, 2018-05-15, para enterobacterias. Ningún aislamiento presentó resistencia a ceftriaxona, pero sí al resto de antibióticos testados (tabla 1). La detección molecular de *Chlamydia trachomatis* y *N. gonorrhoeae* se ha realizado en 48 pacientes con cultivo positivo, siendo positiva para gonococo en todos los casos, resaltando una excelente sensibilidad del método molecular comparado con el cultivo. La coinfección con *C. trachomatis* se ha detectado en 11/48 casos (22,9%). El elevado porcentaje de coinfecciones con clamidia confirma la necesidad de añadir el segundo antibiótico al tratamiento con fosfomicina en el caso de sospecha de uretritis gonocócica.

A lo largo del tiempo *N. gonorrhoeae* ha ido adquiriendo resistencias a los principales antibióticos empleados⁴. Actualmente el tratamiento recomendado es la combinación de ceftriaxona con azitromicina⁵. La aparición de cepas resistentes a las cefalosporinas de tercera generación, o incluso a la combinación de 2 fármacos, ha despertado las alertas sobre encontrarnos ante casos de gonorrea intratable. La fosfomicina utilizada en el pasado como una

Tabla 1
Sensibilidad antibiótica en *N. gonorrhoeae*

	% (n.º) de cepas sensibles	% (n.º) de cepas intermedias	% (n.º) de cepas resistentes
Penicilina	11,6 (12)	67 (69)	21,4 (22)
Ceftriaxona	100 (103)	-	-
Ciprofloxacino	35 (36)	-	65 (67)
Tetraciclina	62,1 (64)	15,6 (16)	22,3 (23)
Fosfomicina	94,2 ^a (97)		5,8 ^b (6)

^a CMI ≤ 32 mg/l (punto de corte de EUCAST para enterobacterias).

^b CMI > 32 mg/l.

alternativa para el tratamiento⁶ permite mejor biodisponibilidad del fármaco con sus formulaciones actuales. En su estudio Yuan et al. demostraron la no-inferioridad entre la pauta de fosfomicina trometamol 3 g diarios en los días 1, 3 y 5 comparada con la pauta de ceftriaxona más azitromicina⁷. La mayoría de las cepas en nuestro estudio presentaron una CMI ≤ 32 µg/ml para la fosfomicina, punto de corte de sensibilidad propuesto para otros microorganismos por EUCAST. Si consideramos la sensibilidad según los puntos de corte de *Clinical and Laboratory Standards Institute* (sensible ≤ 64 mg/l, intermedio = 128 mg/l y resistente ≥ 256 mg/l), solo una cepa fue resistente y una presentó una sensibilidad intermedia. A pesar de su eficacia en monoterapia, es más probable que fosfomicina se use en tratamiento combinado. Barbee et al. han estudiado la combinación de ceftriaxona con fosfomicina, y pese a no haber sinergia se ha observado un índice de concentración inhibitoria fraccionada más bajo (0,96) comparado con otras combinaciones estudiadas⁸. Otro estudio tampoco demostró sinergia de las combinaciones de fosfomicina con azitromicina o ceftriaxona⁹. Asimismo, se necesitan más estudios para asegurar las concentraciones adecuadas de fosfomicina en el foco de infección. Recientemente Wijma et al. han demostrado una importante variabilidad en farmacocinética de fosfomicina entre los voluntarios sanos, lo que podría explicar fallos terapéuticos de tratamiento de ITU no complicada con el régimen recomendado de 3 g de fosfomicina oral en dosis única¹⁰. Aun así, los datos disponibles posicionan a fosfomicina como una alternativa terapéutica prometedora para los casos no complicados de localización genital.

Bibliografía

- World Health Organization (WHO). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. WHO: Geneva, Switzerland, 2017 [consultado 24 Jun 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publications/WHO-PPL-Short-Summary-25Feb-ET-NM-WHO.pdf>.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2015. Stockholm: ECDC; 2017 [consultado 24 Jun 2018]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/gonococcal-antimicrobial-susceptibility-surveillance-Europe-2015.pdf>.
- Fuertes de Vega I, Baliu-Pique C, Bosch Mestres J, Vergara Gomez A, Valles X, Alsina Gibert M. Risk factors for antimicrobial-resistant *Neisseria gonorrhoeae* and characteristics of patients infected with gonorrhea. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:165–8.
- Suay-García B, Perez-Gracia MT. Future prospects for *Neisseria gonorrhoeae* treatment. *Antibiotics* (Basel). 2018;7.

5. Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2013;24:85–92.
6. Lopez-Gracia J. Treatment of acute and subacute gonococcal urethritis with fosfomicin. *Chemotherapy*. 1977;23 Suppl 1:293–300.
7. Yuan Z, He C, Yan S, Ke Y, Tang W. Randomized controlled clinical trial on the efficacy of fosfomicin trometamol for uncomplicated gonococcal urethritis in men. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22:507–12.
8. Barbee LA, Soge OO, Holmes KK, Golden MR. In vitro synergy testing of novel antimicrobial combination therapies against *Neisseria gonorrhoeae*. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:1572–8.
9. Hauser C, Hirzberger L, Unemo M, Furrer H, Endimiani A. In vitro activity of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or azithromycin against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:1605–11.
10. Wijma RA, Koch BCP, van Gelder T, Mouton JW. High interindividual variability in urinary fosfomicin concentrations in healthy female volunteers. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:528–32.

Yuliya Zboromyrska*, María Dolores Guerrero-Torres
y Miguel Ángel Benítez

Consorci del Laboratori Intercomarcal de l'Alt Penedès, l'Anoia i el Garraf, Vilafranca del Penedès, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zbores@cli.cat (Y. Zboromyrska).

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.12.010>

0213-005X/ © 2019 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Infección mixta por cuatro patotipos diarregénicos de *Escherichia coli* en un caso de diarrea del viajero: caracterización de los aislados obtenidos mediante secuenciación del genoma completo



Mixed infection of four diarrhoeagenic Escherichia coli pathotypes in a case of travellers' diarrhoea: Characterisation of the isolates by whole-genome sequencing

La diarrea es el problema de salud más habitual entre los viajeros procedentes de países desarrollados que visitan países en desarrollo y/o regiones tropicales y semitropicales, diarrea que por este motivo se conoce como diarrea del viajero (DV)¹. Más del 60% de los casos de DV están causados por agentes bacterianos, entre los cuales *Escherichia coli* diarregénico (DEC) desempeña un papel principal². En concreto, *E. coli* enterotoxigénico (ETEC) y *E. coli* enteroagregativo (EAEC) se consideran actualmente las causas más comunes de DV, y se estima que conjuntamente ambos patotipos causan cerca de la mitad de los casos de DV procedentes de África y Latinoamérica y más de la tercera parte de los casos de DV procedentes del Sudeste asiático¹. Si bien su importancia relativa como agentes de DV es menor, otros patotipos como *E. coli* verotoxigénico (VTEC), *E. coli* enteropatogénico (EPEC), tanto típico (tEPEC) como atípico (aEPEC), y *E. coli* enteroinvasivo (EIEC) deben considerarse asimismo como opción diagnóstica en este tipo de infecciones^{3–5}.

En noviembre de 2015 se remitió al Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Río Hortega una muestra de heces de una niña de 2 años con antecedentes de viaje a Cuba. A los 3 días de regresar del viaje la niña había manifestado una disminución de la consistencia y aumento de frecuencia de sus deposiciones, sin otra clínica asociada. La exploración física fue normal y no se requirieron pruebas diagnósticas adicionales, aparte del coprocultivo. El cuadro persistió durante 15 días y se resolvió espontáneamente, con administración de probióticos como única medida terapéutica. En el coprocultivo se descartó la presencia de norovirus, adenovirus, astrovirus y rotavirus mediante inmunocromatografía (CerTest Biotech), y la de los enteropatógenos bacterianos más habituales —*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Hafnia*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* y *Campylobacter*— mediante métodos microbiológicos convencionales. Teniendo en cuenta los antecedentes de viaje reciente, la muestra se remitió al Centro Nacional de Microbiología para el diagnóstico de infección por DEC. La detección de los distintos patotipos se realizó mediante PCR para los genes que codifican las verotoxinas de VTEC (*vtx1*, *vtx2*), la intimina de EPEC y VTEC (*eae*), el plásmido de virulencia de EAEC (*aataA*), las enterotoxinas de ETEC (*eltA*, *estA*) y las proteínas de invasión de EIEC (*ipaH*),

así como la adhesina BFP (*bfpA*), que diferencia entre tEPEC y aEPEC, a partir de un coprocultivo de la muestra en agar MacConkey (Becton-Dickinson), y se procedió al aislamiento de los patotipos detectados⁶. Los aislados obtenidos se secuenciaron en la plataforma NextSeq 500 (Illumina). Para la extracción del ADN genómico se empleó el kit QIAamp® DNA Mini Kit (QIAGEN) y se generaron librerías «paired-end» mediante el kit Nextera XT DNA Sample Preparation Kit (Illumina). A partir de las lecturas obtenidas se determinó el serotipo, secuenciotipo, perfil de genes de virulencia y perfil de genes de resistencia de cada aislado con las herramientas SerotypeFinder, MLST, VirulenceFinder y ResFinder, respectivamente, disponibles en el servidor Center for Genomic Epidemiology (<https://cge.cbs.dtu.dk/services>). Adicionalmente se estudió la sensibilidad antibiótica de los aislados mediante el método de difusión con discos, según criterios EUCAST y CLSI. El panel de antibióticos empleado incluyó ampicilina, cefotaxima, cefotaxidima, amoxicilina-ácido clavulánico, ertapenem, meropenem, ciprofloxacino, pefloxacino, gentamicina, cloranfenicol, trimetoprim, ácido nalidixico, tetraciclina, estreptomina, kanamicina y sulfametoxazol.

La muestra resultó positiva simultáneamente para los patotipos VTEC, EAEC, ETEC y aEPEC, y se consiguió el aislamiento de las cuatro cepas DEC presentes, cuya caracterización completa se muestra en la [tabla 1](#). Aunque las infecciones mixtas por cepas DEC de diferente patotipo, así como las coinfecciones de cepas DEC con otros enteropatógenos tanto bacterianos como víricos o parasitarios, no son infrecuentes, especialmente en casos de DV^{5,7,8}, hasta donde sabemos este es el primer caso de infección por DEC en el que se haya demostrado la presencia de cuatro patotipos distintos. No obstante, pese a su presencia frecuente en niños con diarrea, la implicación clínica de algunos de estos patotipos, como EAEC o aEPEC, no está claramente establecida, habiéndose descrito asimismo en niños asintomáticos. Sin embargo, ETEC es un grupo patogénico con una clara implicación clínica, considerado como una causa principal de DV en adultos de países desarrollados y la causa más importante de diarrea infantil en países en vías de desarrollo⁹. En este sentido, la producción de la enterotoxina termoestable ST-1a por parte de las cepas ETEC O8:H8 y VTEC/ETEC O100:H20 detectadas en este caso sería la principal responsable de las manifestaciones clínicas de la paciente. La producción adicional de la verotoxina 2e por parte de la cepa de patotipo híbrido VTEC/ETEC O100:H20 no supondría una mayor implicación clínica de esta cepa, al tratarse de una variante de verotoxina de escasa o nula patogenicidad para el hombre¹⁰.

Conviene destacar que la caracterización completa de las cuatro cepas implicadas en este caso, realizada mediante secuenciación del genoma completo, no habría sido posible mediante