

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Zela-Coila F, Vizcarra-Jiménez S, Taype-Rondan A.
Uso de fosfomicina comparado con ceftriaxona y meropenem para el
tratamiento de las infecciones urinarias por Escherichia coli
multirresistente (estudio FOREST): Valoración crítica del artículo. Rev.
Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 12 de noviembre de 2023 [citado 12 de
noviembre de 2023];16(3) DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1948](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.163.1948)

Recibido / 10/04/2023

Aceptado / 14/10/2023

Publicación en Línea / 12/11/2023



Uso de fosfomicina comparado con ceftriaxona y meropenem para el tratamiento de las infecciones urinarias por *Escherichia coli* multirresistente (estudio FOREST): Valoración crítica del artículo.

Use of fosfomycin compared with ceftriaxone and meropenem for the treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant *Escherichia coli* (the FOREST study): Critically appraised article

Frank Zela-Coila^{1,a*}, Sonia Vizcarra-Jiménez^{2,3,a}, Alvaro Taype-Rondan^{4,5,b}

¹ Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina Agustinos, Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa, Arequipa, Perú

² Universidad Privada de Tacna, Tacna, Perú

³ Centro de Investigación de Estudiantes de Medicina, Universidad Privada de Tacna, Tacna, Perú

⁴ Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú

⁵ EviSalud – Evidencias en Salud, Lima, Perú

^a Estudiante de Medicina, ^b Médico epidemiólogo

* Correspondencia:

Frank Zela-Coila (fzela@unsa.edu.pe)

Urb. Los Cristales Mz. B Lte. 2, Socabaya, Arequipa, Perú

Correos y ORCID:

Frank Zela-Coila : [0000-0003-2805-9162](tel:0000-0003-2805-9162), fzela@unsa.edu.pe

Sonia Vizcarra-Jiménez : [0000-0002-8030-4092](tel:0000-0002-8030-4092) sofer.vj@gmail.com

Alvaro Taype-Rondan : [0000-0001-8758-0463](tel:0000-0001-8758-0463), alvaro.taype.r@gmail.com

Conflictos de interés:

F.Z.C. es editor de sección de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo a la fecha de realización del presente artículo.

Financiamiento:

La elaboración del presente artículo fue autofinanciada por los autores y se realizó en el marco de actividades del Critical Journal Med Club 2022, organizado por SCIEMVE, SOCIEMLA, CIESMED.

Contribución de autoría:

F.Z.C. y S.V.J. conceptualizaron el presente artículo, redactaron el borrador inicial. Todos los autores redactaron y revisaron la versión final del manuscrito.

Agradecimientos: A Miriam Lizeth Guerrero-Yrene y Andrea G. Cortez-Soto por su apoyo durante las primeras sesiones de lectura crítica del artículo.

RESUMEN

Presentación: En el presente artículo exponemos nuestra valoración crítica de un ensayo clínico pragmático FOREST sobre manejo de infecciones de tracto urinario bacteriémicas publicado en la revista Jama Network Open el año 2022. **Conclusiones del estudio:** En el estudio no se logra demostrar la no inferioridad de la fosfomicina disódica de 4g cada 6 horas por vía intravenosa en 60 minutos frente a ceftriaxona (1 g cada 24 horas por vía intravenosa en 2-4 minutos) o si fuera resistente a esta, meropenem (1 g cada 8 horas por vía intravenosa en 15-30 minutos). **Comentario crítico:** El artículo analizado es relevante porque actualmente la resistencia bacteriana resulta de interés para un manejo adecuado de las infecciones de tracto urinario, por ello se buscan alternativas que no sean de uso empírico. Sin embargo, presenta limitaciones como no alcanzar el tamaño de muestra calculado, tener un margen de no inferioridad bajo y la falta de cegamiento en la intervención.

Palabras clave: Fosfomicina; Ceftriaxona; Meropenem; Escherichia coli; Infecciones Urinarias (DeCS - BIREME)

ABSTRACT

Presentation: In this article, we present our critical assessment of a pragmatic clinical trial published in the Jama Network Open journal in the year 2022. **Study conclusions:** The study fails to demonstrate the non-inferiority of 4g of intravenous disodium fosfomycin every 6 hours over 60 minutes compared to ceftriaxone (1g of intravenous ceftriaxone every 24 hours over 2-4 minutes) or, if resistant to ceftriaxone, meropenem (1g of intravenous meropenem every 8 hours over 15-30 minutes). **Critical comment:** The article is relevant because bacterial resistance is currently of interest for the proper management of urinary tract infections. Therefore, alternatives that are not empirically used are being sought. However, the study has limitations such as not reaching the calculated sample size, having a low margin of non-inferiority, and the lack of blinding in the intervention.

Keywords: Fosfomycin; Ceftriaxone; Meropenem; Escherichia coli; Urinary Tract Infections (MeSH - Medline)

PRESENTACIÓN DEL ARTÍCULO

Título descriptivo

En el presente artículo exponemos nuestra valoración crítica de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de **no inferioridad** publicado en la revista *Jama Network Open* el año 2022. El título traducido al español de este estudio es: “Efectividad de la fosfomicina en el tratamiento de infecciones de tracto urinario por *Escherichia coli* Multidrogorresistente” (1).

Resumen estructurado del estudio valorado:

Objetivo: Determinar si la fosfomicina no es inferior a la ceftriaxona o al meropenem en el tratamiento de infecciones de tracto urinario bacteriémicas (ITub) por *E. coli* multidrogorresistente (MDR) (1).

Métodos: Este ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de etiqueta abierta se llevó a cabo en 22 hospitales españoles entre junio de 2014 y diciembre de 2018. Se inscribieron pacientes adultos con ITub por *E. coli* MDR. Los pacientes se asignaron al azar en una relación 1:1 para recibir fosfomicina disódica intravenosa (IV) 4 g cada 6 horas (**brazo intervención: 70 participantes**), o ceftriaxona 1 g cada 24 horas IV en 2-4 minutos o si era resistente a ceftriaxona, recibía meropenem 1 g cada 8 horas IV en 15-30 minutos (**brazo comparador: 73 participantes**). El desenlace principal fue presentar curación clínica y microbiológica (CMC, por sus siglas en inglés) entre 5 y 7 días después de finalizar el tratamiento. La curación clínica se definió como la resolución de todos los nuevos signos y síntomas de infección, y la curación microbiológica se definió como la ausencia de aislamiento de la cepa de *E. coli* causante en hemocultivo o urocultivo a partir del día 5 (1).

Resultados: Se incluyeron 143 pacientes en la población por intención de tratar modificada 48/70 (68,6 %) tratados con fosfomicina y 57/73 (78,1 %) tratados con ceftriaxona o meropenem (comparadores) alcanzaron la CMC (diferencia de riesgos [DR], -9,4 puntos porcentuales; IC 95 % unilateral, -21,5 a ∞ puntos porcentuales, valor-p = 0,10) (**Tabla 1**). Si bien se produjo falla clínica o microbiológica entre 10 pacientes (14,3 %) tratados con fosfomicina y 14 pacientes (19,7 %) tratados con comparadores (DR, -5,4 puntos porcentuales; IC 95 % unilateral, - ∞ a 4,9; puntos porcentuales; valor-p = 0,19), se produjo un aumento en la tasa de discontinuaciones relacionadas con eventos adversos con fosfomicina frente a los comparadores (6 discontinuaciones [8,5 %] frente a 0 discontinuaciones; P = 0,006). En un análisis exploratorio entre un subconjunto de 38 pacientes que se sometieron a estudios de colonización rectal (1).

Tabla 1. Desenlace principal en base a la intervención de fosfomicina adaptado del informe final del estudio FOREST (1).

	Fosfomicina * No./total No. (%)	Comparador † No./total No. (%)	DR (IC del 95 % unilateral)	Valor p unilateral
Total de pacientes con el desenlace principal: CMC	48/70 (68.6)	57/73 (78.0)	-9.4 (-21.5 a ∞)	0.10

Pacientes con aislados sensibles a ceftriaxona ‡	25/31 (80.6)	27/31 (87.0)	-6.4 (-21.7 a ∞)	0.24
Pacientes con aislamientos resistentes a ceftriaxona ‡	23/39 (59.0)	30/42 (71.4)	-12.4 (-29.8 a ∞)	0.12

Tiempo de seguimiento del desenlace principal: 60 días

DR: Diferencia de riesgos

* Fosfomicina disódica (4 g cada 6 horas por vía intravenosa, en 60 minutos)

† Ceftriaxona (1 g cada 24 horas por vía intravenosa en 2-4 minutos) o si fuera resistente a ceftriaxona se usó meropenem (1 g cada 8 horas por vía intravenosa en 15-30 minutos).

‡ Los fármacos usados en el grupo comparador para los aislados sensibles a ceftriaxona y resistentes a ceftriaxona, fueron ceftriaxona y meropenem, respectivamente.

Conclusiones: La fosfomicina no llegó a demostrar la no inferioridad vs el comparador (ceftriaxona/meropenem) como tratamiento dirigido de la ITUb de *E. coli* MDR, obteniendo un porcentaje de pacientes que alcanzaron la CMC de 68.6% frente a 78.1% del grupo comparador. Debido a que en el grupo que usó fosfomicina se notificó una tasa de interrupciones relacionadas con eventos adversos (8,5% versus 0% para el grupo comparador), se sugiere que se podría considerar la fosfomicina en pacientes sin enfermedad cardíaca previa y con bajo riesgo de problemas relacionados con la sobrecarga de sodio (1).

COMENTARIO CRÍTICO

Comentario sobre la población

El estudio fue multicéntrico, incluyendo 22 hospitales españoles y 143 participantes. Si bien esto brinda representatividad al estudio respecto a los hospitales españoles incluidos, el estudio solo incluye un país. Esto resulta de interés, pues la frecuencia de resistencia antibiótica es alta en ciertos contextos. Por ejemplo, en hospitales de Latinoamérica se ha reportado una prevalencia de *E. coli* MDR entre 25 - 63% (2-4). Por ello, al interpretar los resultados de este estudio debemos tener en cuenta la frecuencia y los patrones de resistencia antibiótica del contexto para el que buscamos tomar decisiones (5,6).

Se incluyó a pacientes mayores de 18 años hospitalizados por ITUb monomicrobiana, cuyo agente causal fue una cepa de *E. coli* con resistencia por lo menos a un fármaco de las 3 familias diferentes a las que *E. coli* de tipo "salvaje" es susceptible y susceptibilidad a fosfomicina y ceftriaxona (o meropenem si se consideraba que necesitaba al menos 4 días de terapia intravenosa).

Se excluyó a aquellos con shock séptico, prostatitis, trasplante renal, poliquistosis renal, retraso mayor a 48 horas en el drenaje del absceso o liberación de la obstrucción, cuidados paliativos, insuficiencia cardíaca clase III o IV según la New York Heart Association, cirrosis hepática, hemodiálisis, alergia a los fármacos del estudio y tratamiento empírico activo durante más de

72 horas en el momento de la aleatorización (1). Estos criterios deben ser tomados en cuenta al extrapolar los resultados del presente estudio.

Reportan que para rechazar la inferioridad de fosfomicina con un margen de -7% para CMC, potencia del 80% y α unilateral del 5% , sería necesario reclutar 188 pacientes (94 pacientes por grupo), calcularon una tasa de curación clínica del 85% del brazo comparador y del 90% del brazo intervención (1). Sin embargo, no se llegó a alcanzar dicha cifra y, si bien al ser asignados en grupos se obtuvieron características basales similares, los pacientes del grupo control presentaron con mayor frecuencia (17.1% vs 5.5%) el antecedente de haber sido sometido a un procedimiento invasivo reciente de las vías urinarias, pudiendo esto afectar los criterios de valoración y/o resultados finales (1).

Comentario sobre la intervención

El estudio FOREST se realizó en pacientes adultos con ITUb por *E. coli* MDR. La aleatorización se estratificó según el tratamiento empírico y la susceptibilidad a la ceftriaxona, lo cual fue importante para asegurar un correcto balance de estas variables y plantear potenciales análisis de subgrupo.

Los pacientes se asignaron al azar para recibir fosfomicina disódica IV 4 g cada 6 horas (brazo intervención), o ceftriaxona 1 g cada 24 horas IV a en $2-4$ minutos o -si era resistente a ceftriaxona- recibía meropenem 1 g cada 8 horas IV en $15-30$ minutos (brazo comparador). El uso y dosis de meropenem concuerda con la Guía sobre el tratamiento de infecciones por gramnegativos resistentes a los antimicrobianos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (7), sin embargo la misma indica que no es recomendable el uso de ceftriaxona debido a que es poco efectiva por la resistencia generada a la misma.

Sobre la fosfomicina, únicamente la recomienda en dosis de 3 g vía oral (VO) dosis única para Enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) y cistitis causadas por *E. coli* (7). Por otro lado la referencia sobre el uso de fosfomicina IV, puede ser similar a la del estudio ZEUS (8), que varió la dosis de fosfomicina IV a 6 g cada 8 horas en 60 minutos. Cabe destacar que, las intervenciones con fosfomicina IV, son relativamente nuevas y consideradas como una de varias opciones para combatir la resistencia a medicamentos (9) de uso empírico como lo es la ceftriaxona.

Evaluación de riesgo de sesgo

Para realizar el análisis del riesgo de sesgo del presente estudio se utilizó la herramienta “The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias (RoB)” (10). La evaluación de cada ítem se basó en los procedimientos reportados en la sección de metodología y resultados. Se presentan los hallazgos en la siguiente tabla:

Tabla 2: Riesgo de sesgo del estudio, usando la herramienta de Cochrane

Ítem	Calificación	Motivo
1. Generación de la secuencia aleatoria	Bajo riesgo	La aleatorización se llevó a cabo online en proporción 1:1 (fosfomicina vs comparador), y estratificada por tratamiento empírico recibido (adecuado o no adecuado) (1,11).
2. Ocultamiento de la secuencia de asignación	Bajo riesgo	La asignación al grupo de tratamiento se realizó de forma centralizada mediante una lista previamente elaborada e integrada en el formulario electrónico de reporte de casos (1,11).
3. Cegamiento de los participantes	Alto riesgo	No se menciona un cegamiento de los participantes (1).
4. Cegamiento del personal del estudio	Alto riesgo	No se realizó cegamiento del personal (1,11)
5. Cegamiento de los evaluadores del desenlace	Bajo riesgo	Se especifica que no hubo cegamiento del personal en general a excepción de 2 investigadores quienes evaluaron los desenlaces (1).
6. Datos del desenlace incompletos	Alto riesgo	Hubo pérdidas de >10% (1): <ul style="list-style-type: none"> ● Pérdida de grupo de fosfomicina: $11/81 = 13.6\%$ ● Pérdida de grupo control: $7/80 = 8.75\%$ ● Pérdida total: $18/161 = 11.2\%$
7. Reporte selectivo de resultados (desviaciones al protocolo)	Alto riesgo	Se menciona que se modificó el desenlace principal propuesto en el protocolo en enero del 2015 (1).
Tiempo de seguimiento del desenlace principal: 60 días		

Comentario sobre los resultados

Se tuvo como objetivo principal determinar si la fosfomicina **no es inferior** a la ceftriaxona o al meropenem para el tratamiento dirigido de ITub causada por E coli MDR. Se realizó una evaluación por intención a tratar modificada en 143 pacientes (pacientes que recibieron al menos una dosis de un fármaco del estudio, excluyendo por retiro de consentimiento o del médico tratante o por error en la aleatorización). En esta población, el desenlace primario (presentar CMC entre 5 y 7 días después de finalizar el tratamiento) se alcanzó en el 68,6 % de los participantes del grupo intervención y en el 78,1 % del grupo de comparación (Diferencia de riesgo = -9,4 puntos porcentuales; IC del 95 % unilateral, -21,5 a ∞ puntos porcentuales; $p = 0,10$) (Tabla 1).

Por lo tanto, se determinó que la fosfomicina no había alcanzado los criterios de no inferioridad (-7%). Este margen fue establecido por los autores, a pesar de haber tomado en cuenta las recomendaciones de la Guía sobre la evaluación de medicamentos indicados para el tratamiento de infecciones bacterianas de la Agencia de Medicamentos de la Unión Europea (12).

También se encontró que un grupo de pacientes tuvieron que discontinuar los tratamientos asignados debido a eventos adversos en el grupo de fosfomicina. En general, 6 pacientes (8,5 %) en el grupo de fosfomicina y ningún paciente en el grupo de comparación terminaron prematuramente su tratamiento asignado debido a eventos adversos, con 4 de 6 interrupciones en el grupo de fosfomicina relacionadas con insuficiencia cardíaca (1).

El desenlace principal fue presentar curación clínica y microbiológica (CMC) entre 5 y 7 días después de finalizar el tratamiento (1). Este desenlace se consideró objetivo y compuesto al tener dos puntos que medir, tanto la curación clínica como bacteriológica. Así mismo, también pudieron considerar otros desenlaces como la recurrencia y empeoramiento de síntomas, así como la calidad de vida y satisfacción de los pacientes, los cuáles también han sido evaluados por estudios similares, como el estudio COSUTI (13), que propone un conjunto mínimo de resultados (COS, por sus siglas en inglés) que deben medirse e informarse en todos los ensayos clínicos que aborden tratamiento de ITU no complicada (14,15). Sin embargo, el estudio FOREST no incluyó otros desenlaces recomendados por el estudio COSUTI como recurrencia, empeoramiento, calidad de vida y satisfacción (Tabla 3).

Tabla 3. Identificación de desenlaces reportados por el estudio FOREST en base a los recomendados por COSUTI

Desenlace	Definición	Estudio FOREST
1. Tiempo (días) desde el inicio del tratamiento hasta la resolución de los síntomas	La cantidad de días que transcurren desde el momento en que se inicia un tratamiento* hasta que la persona ya no presenta síntomas de una ITU sin complicaciones. Los síntomas son experimentados o sentidos por la propia persona e indican que podría tener una infección del tracto urinario, por ejemplo, una necesidad imperiosa y persistente de orinar o una sensación de ardor al orinar (13).	El desenlace principal fue presentar CMC entre 5 y 7 días después de finalizar el tratamiento (1).
2. Recurrencia de los síntomas de ITU después de la resolución inicial en los primeros 28 días después del inicio del tratamiento	Los síntomas de ITU regresan dentro de los 28 días desde el momento en que se inició el tratamiento *, después de que se hayan resuelto inicialmente (13).	No se encontró reportado (1).
3. Empeoramiento o progresión de los síntomas de ITU	Los síntomas del episodio inicial de una ITU empeoran a diferencia de una recurrencia, en la que los síntomas regresan después de haberse	No se encontró reportado (1).

	resuelto inicialmente (13).	
4. Calidad de vida autoinformada de la persona	La calidad de vida de una persona, según lo informado por la propia persona (13).	No se encontró reportado (1).
5. Satisfacción de la persona con el tratamiento de la ITU	El nivel de satisfacción o felicidad de una persona con el tratamiento * de su ITU (13).	No se encontró reportado (1).
6. Eventos/efectos adversos	Resultados que ocurren como una consecuencia no deseada del tratamiento (vómitos, dolor abdominal y nefrotoxicidad) (13).	Se reportaron EA en el 62,9 % y 56,2 % de los brazos intervención y comparador, respectivamente (1).

CMC: Curación clínica y microbiológica, EA: Efectos Adversos

* Tratamiento es el manejo que va desde antibióticos hasta beber más líquidos (13), en el caso del estudio FOREST se referiría a la fosfomicina (1).

Se reportaron efectos adversos (EA) en el 62,9 % (44/70) y 56,2 % (41/73) de los brazos intervención y comparador, respectivamente (1), entre los que destaca la hipokalemia 8/70 (11,4%) e hipernatremia 1/73 (1,4%) en el grupo de intervención (en el grupo comparador no se reportó ninguno de estos EA) (16), lo que es importante mencionar debido a que son los principales EA de la fosfomicina IV. La hipopotasemia por aumento de la excreción urinaria de potasio en la parte distal de los túbulos renales y la hipernatremia porque 1gr de fosfomicina IV contiene 0,32 gramos de sodio. La hipopotasemia es reversible, alcanzando niveles normales tras la suspensión del fármaco (17). Por el contrario, la hipernatremia debe evaluarse cuidadosamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión, hiperaldosteronismo (especialmente cuando se utilizan dosis altas en pacientes con restricción de líquidos) y pacientes en estado crítico con traumatismo craneoencefálico (17,18).

Financiamiento y conflictos de interés

Fue financiado por institutos de investigación, sin embargo, reportan que no tuvieron papel dentro del diseño y realización del estudio (1). Por otro lado, en conflicto de intereses algunos autores señalan haber recibido honorarios personales o subvenciones de empresas farmacéuticas que distribuyen estos fármacos (1).

Otros estudios

Los ensayos clínicos aleatorizados previos sobre fosfomicina IV incluyeron principalmente infección complicada del tracto urinario (ITUc) no bacteriémicas. El ensayo clínico aleatorizado doble ciego de fase 2/3 ZEUS (8), con una población de 465 pacientes, comparó fosfomicina IV (**ZTI-01**) (6 g infundida durante 60 minutos cada 8 horas) con piperacilina-tazobactam (**PIP-TAZ**) (4,5 g infundida durante 60 minutos cada 8 horas) en pacientes con ITUc. Como desenlace principal, fosfomicina IV demostró que al usarse sola, era segura y eficaz, La CMC se alcanzó en el 64,7% de los pacientes con fosfomicina y 54,5% para el grupo comparador ante ITU superior causadas por enterobacterias resistentes a antimicrobianos. Los

pacientes en ese estudio eran más jóvenes y con mayor frecuencia mujeres que en el estudio FOREST (1), así mismo este estudio sí demostró la no inferioridad de la fosfomicina IV frente a PIP-TAZ, a diferencia del estudio FOREST que no logró demostrarla frente a ceftriaxona y meropenem.

Por otro lado, una revisión sistemática (19), contemplando estudios hasta junio de 2016 según su búsqueda, encontró que la fosfomicina podría tener una eficacia clínica comparable con otras clases de antibióticos y mostrar un perfil de seguridad general favorable, para ITU y otras infecciones. Sin embargo, daba como recomendación realizar ensayos controlados aleatorizados bien diseñados que comparen la terapia con fosfomicina IV con alternativas de terapia de primera línea (19).

Conclusión

El presente ECA encontró que la fosfomicina disódica de 4g cada 6 horas por vía intravenosa en 60 minutos no demostró la no inferioridad frente a ceftriaxona (1 g cada 24 horas por vía intravenosa en 2-4 minutos) o si fuera resistente a esta, meropenem (1 g cada 8 horas por vía intravenosa en 15-30 minutos), en el tratamiento de la ITU causada por *E. coli* MDR. Entre sus limitaciones figura que no se alcanzó el tamaño de muestra calculado, se optó por un margen de no inferioridad pequeño (7%) y la falta de cegamiento que puede haber influido en el retraso del alta hospitalaria. Además, no se evaluaron desenlaces relevantes como empeoramiento de síntomas o calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2137277. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37277
2. Ramírez-Castillo FY, Moreno-Flores AC, Avelar-González FJ, Márquez-Díaz F, Harel J, Guerrero-Barrera AL. An evaluation of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates in urinary tract infections from Aguascalientes, Mexico: cross-sectional study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2018;17(1):34. doi: 10.1186/s12941-018-0286-5
3. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodulfo H, et al. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. *Biomédica*. 2019;39:96-106. 10.7705/biomedica.v39i2.4030
4. Ghosh A, Bandyopadhyay D, Koley S, Mukherjee M. Uropathogenic *Escherichia coli* in India—an Overview on Recent Research Advancements and Trends. *Appl Biochem Biotechnol*. 2021;193(7):2267-96. doi: 10.1007/s12010-021-03521-z
5. Pouwels KB, Yin M, Butler CC, Cooper BS, Wordsworth S, Walker AS, et al. Optimising trial designs to identify appropriate antibiotic treatment durations. *BMC Med*. 2019;17:115. doi: 10.1186/s12916-019-1348-z
6. Tandogdu Z, Wagenlehner FME. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(1):73-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228
7. Tamma P, Aitken S, Bonomo R, Mathers A, van Duin D, Clancy C. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0 [Internet]. [citado 7 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0>
8. Kaye KS, Rice LB, Dane AL, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2019;69(12):2045-56. doi: 10.1093/cid/ciz181
9. Tamma PD, Bonomo RA, Stiefel U. The Role of Intravenous Fosfomycin: Finding Our Way Out of Dante's Forest Dark. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2138691.
10. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928-d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928
11. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Trial Protocol - Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2137277.
12. European Medicines Agency. Addendum to the guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. 2021; Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/addendum-guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections_en.pdf
13. Beecher C, Duane S, Vellinga A, Murphy AW, Cormican M, Smyth A, et al. COSUTI: A Core Outcome Set (COS) for Interventions for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infection (UTI) in Adults. *Antibiotics*. 2022;11(12):1846. doi: 10.3390/antibiotics11121846
14. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, et al. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13:132.

doi: 10.1186/1745-6215-13-132

15. Duane S, Beecher C, Vellinga A, Murphy AW, Cormican M, Smyth A, et al. A systematic review of the outcomes reported in the treatment of uncomplicated urinary tract infection clinical trials. *JAC-Antimicrob Resist.* 2022;4(2):dlac025. doi: 10.1093/jacamr/dlac025
16. Sojo-Dorado J, López-Hernández I, Rosso-Fernandez C, Morales IM, Palacios-Baena ZR, Hernández-Torres A, et al. Supplementary material - Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(1):e2137277.
17. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomycin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther.* 2015;4(4):433-58.
18. Abdallah TAK, Elaje R, Ibrahim TB, Alimam AB, Omrani AS. Efficacy and safety of intravenous fosfomycin for the treatment of difficult-to-treat Gram-negative bacterial infections. *J Infect Public Health.* 2021;14(11):1620-2. doi: 10.1016/j.jiph.2021.09.025
19. Grabein B, Graninger W, Baño JR, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(6):363-72. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005

PUBLICACIÓN ANTICIPADA