

## Aspectos actuales en fosfomicina

Alicia Rodríguez-Gascón<sup>1,2</sup>  
Andrés Canut-Blasco<sup>3,4</sup>

# Descifrando la farmacocinética y farmacodinamia de fosfomicina

<sup>1</sup>Grupo de Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia Génica (PharmaNanoGene), Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, España.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Lascaray Ikergeunea, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Vitoria-Gasteiz, España.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Álava, Servicio Vasco de Salud Osakidetza, Vitoria-Gasteiz, España.

<sup>4</sup>Instituto de Investigación Biosanitaria (BIOARABA), Servicio Vasco de Salud Osakidetza, Vitoria-Gasteiz, España.

## RESUMEN

Fosfomicina, fármaco de bajo peso molecular e hidrófilo con insignificante unión a proteínas, se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular, y su aclaramiento está condicionado por la función renal del paciente. El volumen de distribución se asemeja al agua corporal extracelular (aproximadamente 0,3 L/Kg) en voluntarios sanos, pero es mayor en pacientes con infecciones bacterianas graves. Fosfomicina presenta una alta capacidad de distribución a una gran variedad de tejidos, incluidos tejidos inflamados y abscesos. Mediante análisis PK/PD y simulación de Montecarlo, hemos evaluado distintas pautas posológicas de fosfomicina para optimizar el tratamiento de pacientes sépticos debido a *Enterobacteriales* y *Pseudomonas aeruginosa*. Como objetivos PK/PD, seleccionamos  $\%T_{>MIC} > 70\%$  para todos los patógenos, y  $AUC_{24}/CMI > 24$  y  $AUC_{24}/CMI > 15$  para estasis neta de *Enterobacteriales* y *P. aeruginosa*, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos en pacientes críticos se obtuvieron de la literatura. Se estudiaron diversas pautas posológicas en pacientes con función renal normal: de 2 a 8 g de fosfomicina cada 6 a 12 h, en perfusión de entre 30 minutos y 24 horas. En el punto de corte de sensibilidad de EUCAST para *Enterobacteriales* y *Staphylococcus* spp. ( $CMI \leq 32$  mg/L), con 4 g/8 h o más de fosfomicina en perfusión de 30 minutos se alcanzó una probabilidad de alcanzar el objetivo terapéutico (PTA) del 90%, considerando tanto  $\%T_{>CMI}$  como  $AUC_{24}/CMI$ . Para la CMI de 64 mg/L, 6 g/6 h de fosfomicina en infusión de 30 minutos y 8 g/8 h en infusión de entre 30 minutos y 6 horas también proporcionaron valores de PTA superiores al 90%. Ninguna pauta con monoterapia de fosfomicina logró alcanzar los objetivos PK/PD en relación con la eficacia antimicrobiana para *P. aeruginosa* con CMI de 256 y 512 mg/L.

**Palabras clave:** fosfomicina, farmacocinética/farmacodinamia, simulación Montecarlo, pacientes críticos, no gravemente enfermos

Correspondencia:  
Andrés Canut-Blasco.  
Servicio de Microbiología, Edificio Consultas Externas, Hospital Universitario de Álava. c/Fran-  
cisco Leandro de Viana, s/n. 01009. Vitoria-Gasteiz, España.  
Teléfono: +34 945 007564; Fax: +34 945 007555  
Correo electrónico: andres.canutblasco@osakidetza.eus

## FARMACOCINÉTICA

Fosfomicina, actualmente producida con un método sintético, es un derivado del ácido fosfónico (ácido cis-1,2-epoxipropil fosfónico) de bajo peso molecular (138 g/mol) y altamente polar que representa su propia clase de antibióticos [1,2]. Inicialmente, fosfomicina se comercializó como sal cálcica (fosfomicina cálcica) para administración oral y como una sal más hidrófila (fosfomicina disódica) para administración parenteral. Fosfomicina trometamol, que proporciona una mayor biodisponibilidad (del 30 al 40 %) [3], se comercializó después y se ha convertido en la forma estándar para la administración oral [4].

La farmacocinética de fosfomicina, como sucede por lo general con todos los antibióticos, está condicionada por los cambios patofisiológicos que sufren los pacientes críticos. Estos cambios pueden afectar a las concentraciones en el lugar de la infección, lo que podría potencialmente reducir la actividad bactericida [5]. De hecho, en humanos las concentraciones medias, máximas y mínimas que se alcanzan tras la administración endovenosa son muy variables [6]. En la tabla 1 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos de fosfomicina en pacientes críticos [7].

**Distribución y penetración tisular.** Fosfomicina, un fármaco hidrófilo de bajo peso molecular e insignificante unión a proteínas (ca. 0 %) [8], se distribuye ampliamente por todos los tejidos corporales, incluidos tejidos inflamados y abscesos [2]. El volumen de distribución ( $V_d$ ) coincide con el agua corporal extracelular (aproximadamente 0,3 L/kg) en voluntarios sanos [7]. El  $V_d$  en pacientes críticos con infecciones bacterianas es mayor (hasta un 50 % en comparación con los sujetos sanos) probablemente debido a las alteraciones del endotelio vascular, que implican un aumento de la permeabilidad capilar [9].

En pacientes de las unidades de cuidados intensivos (UCI) con infecciones de tejidos blandos, fosfomicina ha demostrado buena penetración en tejido muscular [7] y también en tejido celular subcutáneo, independientemente de que haya o no inflamación

**Tabla 1** Parámetros farmacocinéticos de fosfomicina en pacientes sépticos [7].

Población de estudio	Nº de pacientes	Dosis de fosfomicina	Parámetro farmacocinético				
			Vd (L)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl (L/h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	AUC <sub>0-4</sub> (mg h/L)
Sepsis	12	8 g i.v.	31,5±4,5	3,9±0,9	7,2±1,3	357±28	721±66

[11]. Sin embargo, la penetración en abscesos sí parece depender de características morfológicas, tales como la permeabilidad de la pared externa o la vascularización de los tejidos circundantes [12,13]. Fosfomicina administrada por vía intravenosa también parece tener buena penetración en tejido pulmonar, y alcanza niveles adecuados en el líquido pleural [12,13]. La inflamación pulmonar grave durante una neumonía bacteriana parece no afectar a la penetración de fosfomicina, lo que respalda su uso en infecciones pulmonares graves [13]. Diferentes estudios confirman que fosfomicina presenta también una penetración favorable en tejidos que tradicionalmente se asocian con penetraciones bajas, lo que respalda su potencial para tratar infecciones en tejidos de difícil acceso a otros antibióticos [5,14]. Por ejemplo, fosfomicina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y, en caso de inflamación de las meninges, la concentración en el líquido cefalorraquídeo aumenta [15]. Fosfomicina también puede penetrar en el hueso cortical y esponjoso [16], y en el humor acuoso [17].

**Aclaramiento.** La filtración glomerular es prácticamente la única vía de eliminación de fosfomicina y el aclaramiento total está estrechamente relacionado con la tasa de filtración glomerular, medida en función del aclaramiento de creatinina [8]. De hecho, la variabilidad interindividual de la función renal justifica la variabilidad farmacocinética de fosfomicina en pacientes críticos [18]. A pesar de que fosfomicina es eliminada por los riñones casi en su totalidad de forma inalterada, la información sobre su aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal es limitada. Por vía intravenosa, se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con ClCr <50 mL/min [19]. Un estudio reciente que incluyó a dos pacientes sometidos a hemodiálisis intermitente y diálisis prolongada demostró que, a pesar de la eficiente penetración tisular de fosfomicina, la eliminación extracorpórea puede llevar a un gran descenso de las concentraciones séricas [20]. Otro estudio con 12 pacientes críticos anúricos tratados con hemofiltración venovenosa continua (HFVC) que recibieron 8 g de fosfomicina cada 12 h mostró que la semivida de fosfomicina era superior a la obtenida en pacientes críticos sin HFVC sin terapia renal; además, el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC) también era mayor en pacientes críticos sometidos a HFVC. Durante un periodo de hemofiltración de 12 h, se eliminó el 77 % de fosfomicina. Las concentraciones de fosfomicina en sangre resultaron ser suficientes para erradicar los patógenos relevantes [21]. En cualquier caso, se necesitan estudios farmacocinéticos adicionales para optimizar la dosificación en pacientes críticos sometidos a distintas modalidades de diálisis.

## FARMACODINAMIA

Fosfomicina ejerce una actividad bactericida antimicrobiana frente a patógenos sensibles mediante el bloqueo del inicio de la síntesis de la pared de la célula bacteriana [22]. Tiene un amplio espectro de actividad *in vitro* frente a una variedad de patógenos grampositivos, incluidos *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM) y cepas de *Enterobacterales* y *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a antimicrobianos, incluidas las productoras de β-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y los microorganismos resistentes a carbapenémicos [19,23]. Dado que existen pocas opciones terapéuticas disponibles, fosfomicina parece ser una alternativa atractiva para el tratamiento de infecciones sistémicas graves causadas por bacterias multirresistentes (MDR).

Estudios de frecuencia mutacional indicaron la presencia de una subpoblación de *Escherichia coli* resistente a fosfomicina (CMI agar = 32-64 mg/L) dentro del inóculo inicial estándar en una prueba de sensibilidad. Debido a que la subpoblación resistente a fosfomicina tiene una frecuencia de  $3,5 \times 10^5$  y  $>1,2 \times 10^9$  con CMI 5 veces y 256 veces el valor de la CMI de fosfomicina presente en el medio, respectivamente, se debería recomendar la administración de dosis elevadas, especialmente en monoterapia [24]. Un meta-análisis reciente demostró que con fosfomicina administrada en monoterapia, la frecuencia de aparición de resistencias oscilaba entre un 3% y un 17,9% (estimación combinada 3,4%). Los autores confirman también las notables discrepancias observadas entre las altas tasas de resistencia *in vitro* y la baja relevancia clínica. [25].

El *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) [26] establece el punto de corte de sensibilidad en  $\leq 32$  mg/L para *Enterobacterales* y *Staphylococcus* spp. con la formulación intravenosa. Fosfomicina ha mostrado un efecto postantibiótico (EPA) prolongado *in vitro* frente a cepas de *E. coli* y *Proteus mirabilis*, que oscila entre 3,4 y 4,7 h, y menores frente a cepas clínicas de *P. aeruginosa* (entre 0,3 y 5,5 h) y *S. aureus* (entre 0,5 y 1,4 h) [27,28].

## ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO/FARMACODINÁMICO

El análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) junto con la simulación de Montecarlo es una herramienta muy útil para optimizar las pautas posológicas de antibióticos con el fin de seleccionar su valor terapéutico. La relación cuantitativa entre un parámetro farmacocinético y un parámetro microbio-

lógico (concentración mínima inhibitoria, CMI) se expresa con los índices PK/PD. Los tres índices PK/PD principales asociados al efecto de los antibióticos son el  $\%T_{>CMI}$ , que es el porcentaje del intervalo de dosificación en el que la concentración del fármaco permanece por encima de la CMI;  $C_{max}/CMI$ , que es la concentración máxima dividida por la CMI, y  $AUC_{24}/CMI$ , que es el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo en un período de 24 h dividida por la CMI [29].

No está claro si fosfomicina presenta actividad concentración o tiempo dependiente. Roussos *et al.* [28] indican que el tipo de actividad podría depender del microorganismo. Fosfomicina presenta actividad concentración dependiente frente a *E. coli*, *P. mirabilis* y *Streptococcus pneumoniae*, y actividad tiempo dependiente frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa* [27,28].

El análisis PK/PD y la simulación de Montecarlo nos permiten calcular la probabilidad de que con un determinado régimen de dosificación, el valor del índice de eficacia alcance el valor relacionado con la eficacia. Los resultados de un análisis PK/PD se pueden expresar mediante dos parámetros. Por un lado, la probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico o PTA, que se define como el porcentaje de pacientes en los que el índice PK/PD alcanza un valor igual o superior al valor relacionado con la eficacia (objetivo farmacodinámico o PDT) frente a patógenos con un valor determinado de CMI. A modo de ejemplo, los índices PK/PD y los PDT asociados con la eficacia de fosfomicina frente a *Enterobacteriales* son  $\%T_{>CMI} > 70\%$  [30] y  $AUC_{24}/CMI > 23$  (para estasis neta) [31].

Por otra parte, se define la fracción de respuesta acumulada (CFR) como la probabilidad de éxito esperado con un régimen de dosificación determinado frente a bacterias en ausencia de un valor específico de CMI y, por lo tanto, se utiliza la distribución de las CMI en la población de un país, área sanitaria o centro de salud. A modo de ejemplo, para la distribución de la CMI de *P. aeruginosa* no MDR publicada por Asuphon *et al.* en Bangkok, Tailandia, 16 g de fosfomicina en infusión continua en combinación con meropenem en infusión prolongada (1 a 2 g en infusión durante 3 horas cada 8 horas) proporciona valores de CFR  $> 88\%$  [30]. Una PTA y una CFR  $\geq 90\%$  se consideran óptimas contra una población de bacterias, mientras que una CFR entre el 80 % y el 90 % se asocia a probabilidades moderadas de éxito [29].

Mediante análisis PK/PD y simulación de Montecarlo, hemos evaluado distintas pautas posológicas de fosfomicina para optimizar el tratamiento de pacientes sépticos debido a *Enterobacteriales* y *P. aeruginosa*. Como objetivos PK/PD, seleccionamos  $\%T_{>MIC} > 70\%$  para todos los patógenos, y  $AUC_{24}/CMI > 24$  y  $AUC_{24}/CMI > 15$  para estasis neta de *Enterobacteriales* y *P. aeruginosa*, respectivamente. Estos objetivos se eligieron basándonos en el estudio de Lepak *et al.* [31] quienes demostraron, en un modelo murino neutropénico de infección del muslo, que la supervivencia máxima de los animales era similar cuando se alcanzaba el objetivo PK/PD ( $AUC/CMI$ ) y el objetivo de estasis. Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron de un estudio llevado a cabo por Joukhadar *et al.* en pacientes críticos [7]. Se estudiaron diversas pautas posológicas en pa-

cientes simulados con función renal normal: de 2 a 8 g de fosfomicina cada 6 a 12 h, en perfusión de entre 30 minutos y 24 horas. Se llevaron a cabo simulaciones de Montecarlo con diez mil sujetos para cada pauta posológica mediante Oracle® Crystal Ball Fusion Edition v.11.1.1.1.00 (Oracle USA Inc., Redwood City, CA). Se asumió una distribución log-normal para  $Cl$  y  $V_d$ , según criterios estadísticos.

En la tabla 2 se muestran valores de PTA obtenidos para cada pauta posológica. En el punto de corte de sensibilidad de EUCAST para *Enterobacteriales* y *Staphylococcus spp.* ( $CMI \leq 32$  mg/L), 4 g/8 h o más de fosfomicina en perfusión de 30 minutos proporcionaron valores de PTA  $> 90\%$ , basados tanto en  $\%T_{>CMI}$  como en  $AUC_{24}/CMI$ . Para la CMI de 64 mg/L, 6 g/6 h de fosfomicina en infusión de 30 minutos y 8 g/8 h en infusiones de 30 minutos y 6 horas también proporcionaron valores de PTA superiores al 90 %. En este sentido, es importante tener en cuenta que la  $CMI_{90}$  de fosfomicina normalmente alcanza valores de 32 mg/L en *E. coli* productoras de BLEE, 64 mg/L en *K. pneumoniae* productoras de BLEE y SARM, y 512 mg/L en *P. aeruginosa* [32-34]. Ningún régimen de dosificación de fosfomicina en monoterapia logró alcanzar los objetivos PK/PD para *P. aeruginosa* con CMI de 256 y 512 mg/L.

Un estudio previo [7] en el que se estudió la capacidad de fosfomicina para acceder al lugar de la infección tras la administración de 8 g i. v. a pacientes con sepsis, la concentración en el fluido intersticial y en el plasma era superior a 70 mg/L durante un período de observación de 4 horas. Si se considera que la semivida plasmática de fosfomicina es  $< 3,5$  h, las concentraciones en el lugar de acción serán  $< 35$  mg/L 8 horas después de la administración del fármaco. Por lo tanto, para una CMI de 32 mg/L, la administración de fosfomicina cada 12 horas podría ser insuficiente, a menos que se administre en combinación con otros antibióticos.

Fosfomicina en pacientes críticos presenta un  $V_d$  mayor y una mayor variabilidad que en pacientes no críticos, por lo que pueden requerir una dosificación mayor [18]. Aunque con 24 g/día de fosfomicina se alcanzan los objetivos PK/PD, esta dosis puede causar efectos secundarios, tales como hipopotasemia y sobrecarga salina. De hecho, se ha publicado que la hipopotasemia es más frecuente cuando se administra fosfomicina disódica en infusiones de 30 o 60 minutos en comparación con las infusiones de 4 horas, y que las dosis altas de fosfomicina pueden producir sobrecarga de sodio, en especial en pacientes ancianos con insuficiencia cardíaca o cirrosis, o en pacientes que reciben hemodiálisis [35, 36].

Teniendo en cuenta estos resultados y de acuerdo con Parker *et al.* [5], en pacientes críticos estaría justificado un aumento de la dosis diaria durante las primeras 24 a 48 horas (utilizando dosis de carga para compensar el  $V_d$  elevado) y después continuar con dosis más bajas y más frecuentes según la función renal del paciente. Otra opción puede ser la administración de una dosis de carga y continuar con dosis no tan altas (entre 12 y 16 g/día) en perfusión continua lo que, como se observa en la tabla 2, mantiene la concentración durante el estado estacionario ( $C_{ss}$ )  $> 32$  mg/L.

Tabla 2		Probabilidad de alcanzar el objetivo (%PTA) con varios regímenes de dosificación de fosfomicina en monoterapia							
		Probabilidad %T <sub>&gt;MIC</sub> >70%							
		Infusión 30 minutos					Infusión 6 horas		
CMI (mg/L)	2 g/6 h	4 g/12 h	4 g/8 h	4 g/6 h	6 g/6 h	8 g/8 h	4g/8 h	8g/8 h	
0,03	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,06	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,13	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,25	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,50	100	100	100	100	100	100	100	100	
1	100	100	100	100	100	100	100	100	
2	100	100	100	100	100	100	100	100	
4	100	100	100	100	100	100	100	100	
8	100	100	100	100	100	100	100	100	
16	100	97	100	100	100	100	100	100	
32 <sup>a</sup>	78	20	98	100	100	100	100	100	
64	0	0	11	79	100	98	49	100	
128	0	0	0	0	23	11	0	50	
		Probabilidad AUC <sub>24</sub> /CMI > 24 (para <i>Enterobacteriales</i> )				Probabilidad AUC <sub>24</sub> /CMI > 15 (para <i>P. aeruginosa</i> )			
CMI (mg/L)	4 g/12 h	4 g/8 h	4 g/6 h	6g/6h 8g/8h	4 g/12 h	4 g/8 h	4 g/6 h	6g/6h 8g/8h	
0,03	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,06	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,13	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,25	100	100	100	100	100	100	100	100	
0,50	100	100	100	100	100	100	100	100	
1	100	100	100	100	100	100	100	100	
2	100	100	100	100	100	100	100	100	
4	100	100	100	100	100	100	100	100	
8	100	100	100	100	100	100	100	100	
16	100	100	100	100	100	100	100	100	
32 <sup>a</sup>	98	100	100	100	100	100	100	100	
64	4	71	99	100	81	100	100	100	
128	0	0	4	71	0	24	82	100	
256	0	0	0	0	0	0	0	24	
Infusión continua		12 g/día	16 g/día						
Probabilidad C <sub>ss</sub> > 32 mg/L		100	100						
Probabilidad C <sub>ss</sub> > 64 mg/L		70	98						
Probabilidad C <sub>ss</sub> > 128 mg/L		0	4						

En gris, valores ≥90%, en negrita, valores ≥80 and <90%. <sup>a</sup>Punto de corte a fosfomicina del EUCAST.

La combinación de fosfomicina con meropenem es sinérgica y evita la aparición de resistencias en infecciones graves causadas por las cepas *Enterobacterales* productoras de BLEE y *P. aeruginosa*. Docobo-Pérez et al. [37] estudiaron la utilidad de fosfomicina sola (4 g/8 h) frente a un inóculo muy elevado ( $10^{10}$  CFU/ml) de *E. coli* productora de BLEE con una CMI de 1 mg/L. Fosfomicina en monoterapia redujo la concentración bacteriana  $3 \log_{10}$  CFU/ml. Sin embargo, aparecieron mutantes capaces de crecer con concentraciones de fosfomicina de 256 mg/L a las 48 h, y 24 h más tarde, las cepas mutantes resistentes reemplazaron a la población sensible. La combinación de fosfomicina (4 g/8 h) y meropenem (1 g/8 h) logró una reducción bacteriana de  $10\text{-}\log_{10}$  CFU/ml y la esterilización del inóculo bacteriano a las 48 h de tratamiento. Además, la combinación eliminó por completo todos los clones resistentes que aparecen con fosfomicina en monoterapia a una dosis de 12 g/día.

El uso de fosfomicina intravenosa en monoterapia para el tratamiento de infecciones sistémicas causadas por *P. aeruginosa* puede ser problemático, porque la actividad bactericida desaparece cuando hay inóculos altos, lo que sugiere que para este microorganismo es necesaria la combinación con otros antibióticos [27]. En estudios *in vitro*, la combinación de fosfomicina con carbapenémicos ha mostrado buenos efectos sinérgicos frente a cepas clínicas de *P. aeruginosa*. Asuphon et al. [30] en estudios de sinergia utilizando E-test de fosfomicina en combinación con meropenem han descrito que las CMI<sub>90</sub> para *P. aeruginosa* no MDR fueron de 512 mg/L para la monoterapia de fosfomicina, 128 mg/L para fosfomicina combinada con meropenem, 8 mg/L para la monoterapia de meropenem y 3 mg/L para meropenem combinado con fosfomicina. Los mismos autores calcularon las PTA para fosfomicina y meropenem usados solos o en combinación. Para *P. aeruginosa* no MDR, 16 g de fosfomicina en infusión continua combinada con 1 a 2 g de meropenem, en infusión de 3 horas cada 8 horas logra una PTA de aproximadamente el 80% para CMI<sub>90</sub> de 128 mg/L de fosfomicina y 3 mg/L de meropenem. Sin embargo, será necesaria una dosis de la carga si fosfomicina se administra en perfusión continua. En el caso de *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos, las CMI<sub>90</sub> fueron  $>1.024$  mg/L para fosfomicina en monoterapia, 192 mg/L para fosfomicina combinada con carbapenémicos,  $>32$  mg/L para monoterapia de meropenem y 6 mg/L para meropenem combinado con fosfomicina. Para conseguir una PTA $>90\%$  con meropenem en combinación con fosfomicina, la pauta posológica debe ser de 8 g de fosfomicina cada 8 horas en perfusión de 6 horas en combinación con 2 g de meropenem cada 8 horas en infusión prolongada para CMI<sub>90</sub> menores de 128 mg/L de fosfomicina y menores de 6 mg/L para meropenem. En este sentido, Sauer mann et al. [11] describieron, en un estudio *in vivo*, que la concentración media en el estado estacionario de fosfomicina en abscesos tras la administración de 8 g cada 8 horas fue de 184 mg/L. Esta concentración fue mayor que la CMI<sub>90</sub> (128 mg/L) de *P. aeruginosa* no MDR y *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos frente a fosfomicina en combinación con meropenem [30].

También se ha documentado sinergia entre fosfomicina y glicopéptidos, linezolid y daptomicina contra SARM y *Enterococcus* spp. [38, 39].

Hasta que exista más información, fosfomicina no debe

utilizarse en monoterapia para tratar infecciones sistémicas cuando las CMI sean elevadas o cuando el inóculo bacteriano sea elevado [27, 37].

## BIBLIOGRAFÍA

1. Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:127-42. doi: 10.1007/s10096-009-0833-2.
2. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)* 2017;6. pii: E24. doi: 10.3390/antibiotics6040024.
3. Neuner EA, Gallagher JC. Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence* 2017;8:440-52. doi: 10.1080/21505594.2016.1221021.
4. Bergan T. Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomicin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection* 1990;18 Suppl 2:S65-9.
5. Parker S, Lipman J, Koulenti D, Dimopoulos G, Roberts JA. What is the relevance of fosfomicin pharmacokinetics in the treatment of serious infections in critically ill patients? A systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2013;42:289-93. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.05.018.
6. Samonis G, Vardakas KZ, Tansarli GS, Dimopoulos D, Papadimitriou G, Kofteridis DP, et al. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321-47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
7. Joukhadar C, Klein N, Dittrich P, Zeitlinger M, Geppert A, Skhirtladze K, et al. Target site penetration of fosfomicin in critically ill patients. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1247-52.
8. Kirby WM. Pharmacokinetics of fosfomicin. *Chemotherapy* 1977;23 Suppl 1:141-51.
9. Udy AA, Roberts JA, De Waele JJ, Paterson DL, Lipman J. What's behind the failure of emerging antibiotics in the critically ill? Understanding the impact of altered pharmacokinetics and augmented renal clearance. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:455-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2012.02.010.
10. Legat FJ, Maier A, Dittrich P, Zenahl P, Kern T, Nuhsbaumer S, et al. Penetration of fosfomicin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:371-4. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.47.1.371-374.2003>.
11. Sauer mann R, Karch R, Langenberger H, Kettenbach J, Mayer-Helm B, Petsch M, et al. Antibiotic abscess penetration: fosfomicin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4448-54. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.49.11.4448-4454.2005>.
12. Farago E, Kiss IJ, Nabradi Z. Serum and lung tissue levels of fosfomicin in humans. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980;18:554-8.
13. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, Dittrich P, et al. Extracellular concentrations of fosfomicin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:995-8. <http://>



- dx.doi.org/10.1093/jac/dkq070.
14. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321-47. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
  15. Drobnic L, Quiles M, Rodriguez A. A study of the levels of fosfomicin in the cerebrospinal fluid in adult meningitis. *Chemotherapy* 1977;23(Suppl 1):S180-8.
  16. Sirot J, Lopitiaux R, Dumont C, Rampon S, Cluzel R. Diffusion of fosfomicin into bone tissue in man. *Pathol Biol (Paris)* 1983;31:522-4.
  17. Forestier F, Salvant-Bouccara A, Leveques D, Junes P, Rakotondrainy C, Dublanchet A, et al. Ocular penetration kinetics of fosfomicin administered as a one-hour infusion. *Eur J Ophthalmol* 1996;6:137-2.
  18. Parker SL, Frantzeskaki F, Wallis SC, Diakaki C, Giamarellou H, Koulenti D, et al. Population Pharmacokinetics of fosfomicin in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:6471-6. doi: 10.1128/AAC.01321-15.
  19. Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis* 2011;15:e732-9. doi: 10.1016/j.ijid.2011.07.007.
  20. Schmidt JJ, Bode-Böger SM, Wilhelmi M, Omar M, Martens-Lobenhoffer J, Welte T, et al. Pharmacokinetics and total removal of fosfomicin in two patients undergoing intermittent haemodialysis and extended dialysis: prescription needs to avoid under-dosing. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2673-4. doi: 10.1093/jac/dkw187.
  21. Gattringer R, Meyer B, Heinz G, Guttmann C, Zeitlinger M, Joukhardar C, et al. Single-dose pharmacokinetics of fosfomicin during continuous venovenous haemofiltration. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:367-71.
  22. Kahan FM, Kahan JS, Cassidy PJ, Kropp H. The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin). *Ann N Y Acad Sci* 1974;235:364-86.
  23. Karaiskos I, Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1351-70. doi: 10.1517/14656566.2014.914172.
  24. VanScoy BD, McCauley J, Ellis-Grosse EJ, Okusanya OO, Bhavnani SM, Forrest A et al. Exploration of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for fosfomicin efficacy using an *in vitro* infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59: 7170-7. doi: 10.1128/AAC.04955-14.
  25. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomicin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23: 363-372. doi: 10.1016/j.cmi.2016.12.005.
  26. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>.
  27. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. *In vitro* pharmacodynamics of fosfomicin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2015;70: 3042-50. doi: 10.1093/jac/dkv221.
  28. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomicin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:506-15. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2009.08.013.
  29. Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamics (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Infect Chemother* 2015; 21: 319-329. doi: 10.1016/j.jiac.2015.02.001.
  30. Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomicin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Int J Infect Dis* 2016;50: 23-9. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.017.
  31. Lepak AJ, Zhao M, VanScoy B, Taylor DS, Ellis-Grosse E, Ambrose PG et al. *In vivo* pharmacokinetics and pharmacodynamics of ZTI-01 (Fosfomicin for Injection) in the neutropenic murine thigh infection model against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. pii: e00476-17. doi: 10.1128/AAC.00476-17.
  32. de Cueto M, López L, Hernández JR, Morillo C, Pascual A. *In vitro* activity of fosfomicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:368-70.
  33. Díez-Aguilar M, Morosini MI, del Campo R, García-Castillo M, Zamora J, Cantón R. *In vitro* activity of fosfomicin against a collection of clinical *Pseudomonas aeruginosa* isolates from 16 Spanish hospitals: establishing the validity of standard broth microdilution as susceptibility testing method. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:5701-3. doi: 10.1128/AAC.00589-13.
  34. Zhanel GG, Zhanel MA, Karlowsky JA. Intravenous fosfomicin: an assessment of its potential for use in the treatment of systemic infections in Canada. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2018; 2018:8912039. doi: 10.1155/2018/8912039.
  35. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37 :82-3. doi: 10.1016/j.ijantimicag.
  36. Candel FJ, Matesanz M, Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo JM. Monitoring of high-dose fosfomicin guided by NT-proBNP. *Int J Cardiol* 2016; 209:131-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.037.
  37. Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos-Martín V et al. Pharmacodynamics of fosfomicin: insights into clinical use for antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:5602-10. doi: 10.1128/AAC.00752-15.
  38. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C et al. High-dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4511-5.
  39. Kaye KS, Gales AC, Dubourg G. Old antibiotics for multidrug-resistant pathogens: from *in vitro* activity to clinical outcomes. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:542-548. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.020.