



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

SPANISH JOURNAL
OF CHEMOTHERAPY

Volume 32

Supplement number 1

May 2019

Pages: 01-66

Aspectos actuales en fسفمicina

Rev Esp Quimioter 2019;32 (Suppl.1)



Publicación Oficial
de la Sociedad Española
de Quimioterapia

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Revista Española de Quimioterapia tiene un carácter multidisciplinar y está dirigida a todos aquellos profesionales involucrados en la epidemiología, diagnóstico, clínica y tratamiento de las enfermedades infecciosas

Fundada en 1988 por la Sociedad Española de Quimioterapia

Indexada en Science Citation Index Expanded (SCI), Index Medicus (MEDLINE), Excerpta Medica/EMBASE, Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico en Ciencias de la Salud (IBECS)

Secretaría técnica
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid
revista@seq.es
Disponible en Internet:
www.seq.es

© Copyright 2019
Sociedad Española de Quimioterapia

Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita del editor, la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares mediante alquiler o préstamo públicos, bajo las sanciones establecidas por la ley



Sociedad Española de Quimioterapia

Publicidad y Suscripciones
Sociedad Española de Quimioterapia
Dpto. de Microbiología
Facultad de Medicina
Avda. Complutense, s/n
28040 Madrid

Atención al cliente
Teléfono 91 394 15 12
Correo electrónico
info@seq.es

Consulte nuestra página web
www.seq.es

Publicación que cumple los requisitos de soporte válido

ISSN
0214-3429

e-ISSN
1988-9518

Depósito Legal
M-32320-2012

Maquetación
Kumisai

Impresión
España

Esta publicación se imprime en papel no ácido.
This publication is printed in acid free paper.

LOPD
Informamos a los lectores que, según lo previsto en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) 2016/679 del Parlamento Europeo, sus datos personales forman parte de la base de datos de la Sociedad Española de Quimioterapia (si es usted socio)

Si desea realizar cualquier rectificación o cancelación de los mismos, deberá enviar una solicitud por e-mail a la Sociedad Española de Quimioterapia (info@seq.es)

REVISTA ESPAÑOLA DE Quimioterapia

Director
J. Barberán López

Secretario de Redacción
Luis Alou Cervera

Comité Editorial

F. Álvarez Lerma (Barcelona)
F. Baquero Mochales (Madrid)
E. Bouza Santiago (Madrid)
J. A. García Rodríguez (Salamanca)
M. Gobernado Serrano (Valencia)

J. Mensa Pueyo (Barcelona)
J. J. Picazo de la Garza (Madrid)
J. Prieto Prieto (Madrid)
B. Regueiro García (Santiago de Compostela)
A. Torres Martí (Barcelona)

Consejo Editorial

L. Aguilar (Madrid)
J. I. Alós (Madrid)
J. R. Azanza (Pamplona)
J. Aragón (Las Palmas de Gran Canaria)
A. Artero (Valencia)
V. Asensi (Oviedo)
G. Barbeito (Santiago de Compostela)
J. M. Barbero (Madrid)
J. Campos (Madrid)
F.J. Candel (Madrid)
E. Cantón (Valencia)
R. Cantón (Madrid)
J. A. Capdevila Morell (Barcelona)
M. Casal (Córdoba)
J. Castillo (Zaragoza)
F. Cobo (Granada)
J. Cobo Reinoso (Madrid)
N. Cobos (Madrid)
J. L. del Pozo (Navarra)
R. De la Cámara (Madrid)
C. De la Calle (Barcelona)
M. Domínguez-Gil (Valladolid)
J. Eiros (Valladolid)
P. Escribano (Madrid)
A. Estella (Cádiz)
M. C. Fariñas Álvarez (Santander)
C. Fariñas (Santander)

J. Fortún (Madrid)
J. J. Gamazo (Vizcaya)
E. García Sánchez (Salamanca)
I. García García (Salamanca)
J. E. García Sánchez (Salamanca)
E. García Vázquez (Murcia)
J. Gómez Gómez (Murcia)
M. L. Gómez-Lus (Madrid)
J. González del Castillo (Madrid)
F. González Romo (Madrid)
J. J. Granizo (Madrid)
S. Grau (Barcelona)
J.M. Guardiola (Barcelona)
J. Guinea (Madrid)
X. Guirao (Barcelona)
J. Gutiérrez (Granada)
J. B. Gutiérrez (Córdoba)
B. Isidoro (Madrid)
P. Linares (La Coruña)
J. E. Losa García (Madrid)
J. R. Maestre Vera (Madrid)
L. Martínez Martínez (Córdoba)
E. Maseda (Madrid)
R. Menéndez (Valencia)
P. Merino (Madrid)
P. Muñoz (Madrid)
J. L. Muñoz Bellido (Salamanca)
V. Navarro (Alicante)

M. Ortega (Barcelona)
J. Oteo (Madrid)
J. A. Oteo (Logroño)
E. Palencia Herrejón (Madrid)
A. Pascual Hernández (Sevilla)
J. Pasquau (Sevilla)
J. Pemán (Valencia)
J. L. Pérez-Arellano (Las Palmas)
B. Pérez-Gorricho (Madrid)
A. Ramos (Madrid)
J. M. Ramos (Alicante)
J. Reina (Palma de Mallorca)
M. A. Ripoll (Ávila)
I. Rodríguez-Avial (Madrid)
M. Ruiz (Alicante)
M. Sabriá (Barcelona)
M. Salavert (Valencia)
B. Sánchez Artola (Madrid)
M. Segovia (Murcia)
R. Serrano (Madrid)
D. Sevillano (Madrid)
A. Suárez (Madrid)
A. Tenorio (Huelva)
A. Torres (Murcia)
C. Vallejo (Oviedo)
J. Vila (Barcelona)
J. Yuste (Madrid)

Sumario



REVISTA ESPAÑOLA DE
Quimioterapia

Volume 32
Supplement number 1
May 2019

Aspectos actuales en fosfomicina

Nuevas perspectivas para la reevaluación de la fosfomicina: aplicabilidad en la práctica clínica actual	1
Francisco Javier Candel, Mayra Matesanz David, José Barberán López	
Nuevos aspectos microbiológicos de la fosfomicina... ..	8
María Díez-Aguilar, Rafael Cantón	
Descifrando la farmacocinética y farmacodinámica de fosfomicina	19
Alicia Rodríguez-Gascón, Andrés Canut-Blasco	
Nuevas evidencias del uso de fosfomicina en la bacteriemia y endocarditis infecciosa	25
Javier Véganzones, Ana Montero, Emilio Maseda	
Papel de la fosfomicina en la infección osteoarticular... ..	30
Laura Morata, Alex Soriano	
Fosfomicina oral e intravenosa en infecciones complicadas del tracto urinario... ..	37
Inmaculada López-Montesinos, Juan P. Horcajada	
Fosfomicina en las infecciones producidas por gramnegativos multirresistentes	45
Jesús Ruiz Ramos, Miguel Salavert Lletí	
Fosfomicina en el ámbito pediátrico: Evidencia y posibles indicaciones... ..	55
Fernando Baquero-Artigao, Teresa del Rosal Rabes	
Fosfomicina en los programas PROA... ..	62
Elena Muñoz Rubio, Antonio Ramos Martínez, Ana Fernández Cruz	



Aspectos actuales en fosfomicina

Francisco Javier Candel¹
Mayra Matesanz David²
José Barberán López³

Nuevas perspectivas para la reevaluación de la fosfomicina: aplicabilidad en la práctica clínica actual

¹Enfermedades Infecciosas. Microbiología Clínica. Instituto de Investigación sanitaria San Carlos (IdiISC). Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

²Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

³Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU. Madrid.

RESUMEN

Fosfomicina es un antibiótico bactericida que interfiere en la síntesis de la pared celular. Tiene por tanto un amplio espectro de actividad contra una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas. Tanto la EMA como la FDA han iniciado trámites de revisión de la información acumulada sobre su uso y los nuevos ensayos clínicos. La intención es establecer los términos de uso en Europa y autorizar su comercialización en los EEUU. El presente monográfico trata de revisar los aspectos más actuales de la molécula. Desde el punto de vista microbiológico, su mecanismo de acción único puede proporcionar un efecto sinérgico a otras clases de antibióticos, incluidos los β -lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Entre los mecanismos de resistencia se encuentran la disminución del transporte intracelular del antibiótico, la alteración en la diana y la inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas o cinasas, sin embargo, la repercusión en la clínica de algunos de estos mecanismos no está aún contrastada. La falta de acuerdo para determinar los puntos de corte de sensibilidad entre CLSI (≤ 64 mg/L) y EUCAST (≤ 32 mg/Li), el hecho de que algunos microorganismos exijan una CMI superior (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Pseudomonas aeruginosa*) y la diferente concentración efectiva del fármaco ante grampositivos o gramnegativos hace que la recomendación posológica en el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes pueda fluctuar entre 8 y 12 g/día frente a grampositivos y 16 y 24 g/día frente a gramnegativos. Fosfomicina tiene tres presentaciones (endovenosa en sal disódica, oral en sal cálcica o asociada a trometamina) tiene buena distribución en tejidos y abscesos y es bien tolerada. El cociente farmacodinámico de la producción posológica para fosfomicina es AUC/

CMI. Sin embargo, se podría optimizar el cociente PK/PD en la práctica diaria en la función del patógeno, el perfil clínico del paciente o el modelo de infección. Fosfomicina es el tratamiento de la elección en cistitis en inmunocompetentes, en trasplantados, en gestantes y en el ámbito pediátrico. Resulta especialmente útil para su actividad microbiológica y por su posología oral en cistitis producidas por bacterias BLEE. Administrar por vía endovenosa a altas dosis y en combinación con otros antimicrobianos. Se ha encontrado útil en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos, multirresistentes, como enterobacterias, portadoras de carbapenemasas y *P. aeruginosa*, extensivamente o Panresistentes en infecciones urinarias y en piel y partes blandas. También se ha mostrado activo en combinación con daptomicina o imipenem en infección osteoarticular por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Estamos ante un antibiótico antiguo que queda aún por descubrir.

Palabras clave: Fosfomicina, resistencia, farmacodinámica, tratamiento, microorganismos multirresistentes

INTRODUCCIÓN

Fosfomicina fue descubierta y sintetizada en España en la fundación Medina en Granada a partir de *Streptomyces fradiae* y *Pseudomonas syringae*. Actúa inhibiendo la UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), enzima responsable de catalizar la formación de N-acetilmuránico, precursor del peptidogluano, a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato, provocando como consecuencia la lisis bacteriana (figura 1). El hecho de que tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas necesiten la formación del N-acetilmuránico para la síntesis del peptidogluano, hace que el espectro de acción de la fosfomicina sea muy amplio, presentando actividad frente a los principales géneros de la práctica clínica tales como *Staphylococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp. Es hidrosoluble, tiene un peso molecular

Correspondencia:

Francisco Javier Candel González.

Enfermedades Infecciosas. Microbiología Clínica. Instituto de Investigación sanitaria San Carlos (IdiISC). Instituto de Medicina de Laboratorio (IML). Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid

E-mail: fj.candel@gmail.com

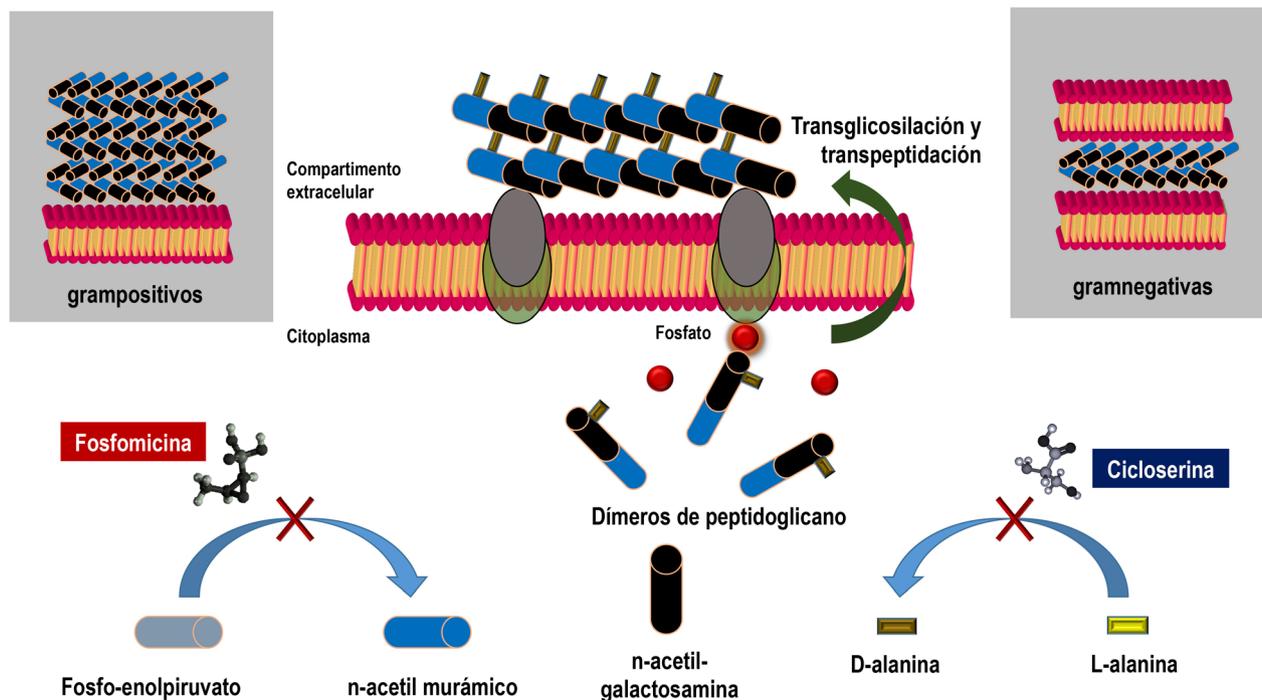


Figura 1 Mecanismo de acción de fosfomicina. Efecto en la síntesis de la pared bacteriana.

bajo (138 g/mol) y una fijación proteica también baja, lo que le permite una elevada difusión tisular (volumen de distribución de 0.3 L/Kg). Además, difunde en modelos experimentales de biofilm en concentraciones iguales o incluso superiores a ciprofloxacino o cotrimoxazol [1].

Tanto la EMA como la FDA han iniciado trámites de revisión tanto de la información acumulada sobre su uso como la procedente de los nuevos ensayos clínicos. La intención es establecer criterios comunes de utilización en Europa y autorizar su comercialización en los EEUU [2, 3]. En sus diferentes formulaciones, tanto intravenosa (sal disódica), como oral (sal cálcica o trometamol), su prescripción ha aumentado de manera espectacular, debido a la gran incidencia de microorganismos multirresistentes en los que constituye, sola o en combinación, una alternativa terapéutica [4, 5].

NUEVOS DATOS MICROBIOLÓGICOS

Entre los mecanismos de resistencia a la fosfomicina se incluyen la disminución del transporte intracelular del antibiótico (mutación en genes transportadores, reguladores o del *ampC* para *gltP*), la alteración en la diana por alteraciones en la expresión de *murA* y por último la inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (*fosA*, *fosB* y *fosX*) o por quinasas (*formA* y *formB*) [6].

A pesar de la gran facilidad para la selección de mutantes resistentes a la fosfomicina su repercusión clínica no está

suficientemente contrastada. En algunos casos, la resistencia reduce el fitness de la bacteria y otros su carácter virulento (capacidad de adherencia a las células epiteliales o a materiales sintéticos como los catéteres) [7,8]. Mas limitante resulta el mecanismo de inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (*FosA*, *FosB* y *FosX*), transmisible y frecuentemente encontrado en enterobacterias BLEE o portadoras de carbapenemasas, especialmente *Escherichia coli* [9].

Recientemente se ha comunicado la presencia de mutantes con pérdida de la expresión de *uhpT*, que ocasionan fenotípicamente el crecimiento de colonias de *E. coli* en el halo de inhibición, sin existir correlación con la clínica [10]. Dado que la frecuencia de concentración de mutantes depende de la concentración de fosfomicina por encima de la CMI del microorganismo (una de cada $5,5 \times 10^5$ con concentraciones 5 x CMI y $1,2 \times 10^9$ con concentraciones de 256 x CMI), se evitaría esta ventana de selección de mutantes resistentes con dosis altas del fármaco, especialmente si se prescribe en monoterapia [11]. Un metaanálisis reciente [12] encontró un 3,4% (95% CI 1,8%-5,1%) de resistencias en los tratamientos con fosfomicina en monoterapia. Esto unido a la actividad sinérgica con otros antimicrobianos, nos plantearía atractivos escenarios de prescripción, como la combinación terapéutica frente a microorganismos multirresistentes.

El citado metaanálisis plantea el beneficio de la utilización de fosfomicina en combinación con cualquier otro antibiótico respecto a la monoterapia. En este sentido, Falagas et al.

recogen, en una revisión extensa, el efecto sinérgico in vitro de fosfomicina, asociado a cualquier antimicrobiano, frente microorganismos grampositivos y gramnegativos, sensibles y resistentes [4]. La combinación de fosfomicina y meropenem es sinérgica y evita la aparición de resistencia farmacológica en infecciones graves causadas por cepas de Enterobacterias productoras de BLEE y *P. aeruginosa* [13]. Recientemente se ha estudiado la combinación de fosfomicina con tobramicina en modelos de biofilm de *P. aeruginosa* observando una reducción significativa de la biopelícula a las 24 h en comparación con la monoterapia [14].

La falta de acuerdo para determinar los puntos de corte de sensibilidad entre CLSI (≤ 64 mg/L) y EUCAST (≤ 32 mg/L), el hecho de que algunos microorganismos exijan una CMI superior (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *P. aeruginosa*) y la diferente concentración efectiva del fármaco ante grampositivos o gramnegativos hace que la recomendación posológica en el tratamiento de infecciones por microorganismos multiresistentes pueda fluctuar entre 8 y 12 g/día frente a grampositivos y 16 y 24 g/día frente a gramnegativos [5,15].

APROXIMACIÓN PK/PD

Existen tres formulaciones de fosfomicina, una disodica para infusión endovenosa y dos presentaciones orales, una cálcica y una trometamol. La primera consiste en 1 a 8 g de polvo de fosfomicina disódica con ácido succínico como único excipiente. La segunda es la fosfomicina en sal cálcica, comercializada en pocos países como cápsulas de 500 mg de gelatina dura. La tercera, fosfomicina trometamol, es un derivado del ácido fosfónico, disponible como (1R,2S)-(1,2-epoxipropil) fosfónico con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol. Se presenta en un sobre de 3 g con granulos blancos de fosfomicina-trometamol.

El cociente farmacodinámico de efectividad posológica para fosfomicina es AUC/CMI. Sin embargo, se podría optimizar el cociente PK/PD en la práctica diaria en función del patógeno, el perfil clínico del paciente o el modelo de infección. Fosfomicina exhibe actividad bactericida dependiente de la concentración frente a cepas de *E. coli*, *P. mirabilis* y *Streptococcus pneumoniae* y actividad bactericida dependiente del tiempo frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa* [16,17]. Al optimizar fosfomicina en simulaciones de Monte Carlo, los índices de PK/PD con los que se podría alcanzar un objetivo terapéutico eficaz (PTA > 90%) frente a enterobacterias son $T > MIC > 70\%$ y $AUC/MIC > 23$ [18]. La estabilidad molecular a temperatura ambiente de fosfomicina podría permitir infusiones continuas en modelos complejos de infección, sola o asociada a otros antimicrobianos. Como ejemplo, Asuphon et al. aportan los resultados de la infusión continua de fosfomicina 16 g combinada con una infusión prolongada de meropenem (1-2 g de infusión durante 3 horas cada 8 horas) frente a aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* multiresistente logrando una fracción de respuesta acumulativa (CFR) superior al 88% [19]. PTA y CFR $\geq 90\%$ se consideran óptimos frente a una población bacteriana, mientras que un CFR o PTA entre 80% y 90% se asocian con probabilidades moderadas de éxito.

Fosfomicina es un antimicrobiano bastante seguro. Excepcionalmente se comunican casos de intolerancia por la sobrecarga salina que genera. Un gramo de fosfomicina sódica aporta 0,33 g (14,4 meq) de sodio [20], de modo que un tratamiento de entre 12 a 24 g de fosfomicina aporta entre 4 y 8 g de sal al compartimento extracelular, y se han descrito casos de disnea e intolerancia al decúbito en pacientes en tratamiento con fosfomicina, incluso con fracción de eyección normal, que han requerido la retirada del fármaco [21-23]. Monitorizar la respuesta del compartimento extracelular ante la sobrecarga salina durante tratamientos a dosis altas (16-24 g/día), podría ser útil en pacientes comórbidos con discrasias hídricas (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca o renal) para evitar precipitar un episodio de insuficiencia cardíaca clínica [24]. La estabilidad molecular de fosfomicina a temperatura ambiente podría propiciar su empleo en infusión continua en modelos complejos de infección o frente a microorganismos multiresistentes, asociada a otro fármaco. Con esto se podrían prescribir dosis no tan altas (12-16 g/día), que garanticen concentraciones plasmáticas por encima de 32 mg/l, disminuyendo la sobrecarga salina total a la que obligaría una dosis fraccionada. Esto podría ser especialmente beneficioso en pacientes con las discrasias antes referidas.

En una reciente revisión de Falagas et al [4] se revisa la cinética de las distintas formulaciones de fosfomicina. La biodisponibilidad oral de fosfomicina trometamol varía entre 34 y 58%. La absorción se produce en el intestino delgado. Aunque la evidencia sugiere que la administración conjunta con alimentos retrasa la absorción, la recuperación renal del fármaco no varía (del 50 al 60%), ni tampoco se afecta por la edad. Respecto a las diferencias entre el grado de absorción de las presentaciones orales de fosfomicina, la formulación de trometamol se absorbe unas 6 veces más que la cálcica durante las primeras 2 h después de la dosis y aproximadamente de 3 a 4 veces más que la cálcica durante el período posterior a la dosis de 12 h. Las concentraciones de una dosis única de 2 g de fosfomicina trometamol son de 2 a 4 veces más altas que una dosis de 3 gramos de cálcica. La explicación radica en que la fosfomicina cálcica se hidroliza e inactiva por el jugo gástrico [4].

La vida media de eliminación sérica ($t_{1/2}$) de fosfomicina trometamol se encuentra en torno a las 5 horas. Un estudio en voluntarios sanos demostró una concentración sérica de fosfomicina disodica administrada a una dosis de 40 mg/kg de 10 mg/L a las 4 horas y 4 mg/L a las 8 horas. La misma dosis de fosfomicina administrada por vía oral (trometamol) presentó concentraciones séricas similares [25]. Son necesarios más estudios farmacocinéticos dada la potencial utilidad en terapia secuencial de este medicamento por vía oral en distintos modelos de infección, sobre todo en el tracto urinario, donde la concentración del fármaco es alta [4].

APROXIMACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Fosfomicina se ha empleado en el tratamiento de infecciones urinarias, respiratorias, en meningitis, otitis, e infección

nes neuroquirúrgicas, en endocarditis y bacteriemias, cirugía cardíaca, en infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* extensamente resistentes y enterobacterias portadoras de carbapenemasas. También en infecciones ginecológicas, infecciones relacionadas con dispositivos y osteoarticulares por *S. aureus* sensible y resistente a meticilina, entre otras.

Respecto a las infecciones urinarias, fosfomicina se excreta de forma inalterada en orina en torno al 93 a 99% y apenas se une a proteínas plasmáticas, distribuyéndose ampliamente al parénquima renal, vejiga o próstata no inflamadas [6]. Así, por ejemplo, a las 2 horas de administrar una dosis de fosfomicina trometamol de 3 g por vía oral se alcanzan concentraciones máximas en orina que oscilan entre 1.053 mg/l y 3.749 mg/l, manteniéndose con una concentración media por encima de 128 mg/l.

Una revisión sistemática demostró que fosfomicina trometamol vía oral conseguía erradicación microbiológica en cistitis del 80% de los pacientes tratados con una curación clínica que supera el 90%, incluyendo aquellas infecciones producidas por cepas BLEE [26]. Fosfomicina-trometamol 3 g los días 1, 3, 5 fue activo en cistitis no complicadas, aun producidas por cepas BLEE, con éxitos clínicos del 78-91% [26, 27]. Sin embargo, en inmunosuprimidos (trasplante), o cateterizados (stent uretral, doble J) el porcentaje de erradicación descendió al 59% [28].

Fosfomicina está recomendada en cistitis en pacientes inmunocompetentes, según las guías de la IDSA [29], incluso en los entornos con BLEE, como lo están nitrofurantoína o cotrimoxazol [30]. En España representa tratamiento empírico de elección en cistitis aguda, en el paciente inmunocompetente y en el paciente trasplantado, según recomendaciones la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica [31,32]. También se emplea fosfomicina oral en la bacteriuria asintomática y la cistitis de la gestante [33]. En el ámbito pediátrico, fosfomicina presenta múltiples ventajas para su uso en Infección del tracto urinario: es fácil de dosificar, alcanza concentraciones elevadas en orina, los efectos adversos son poco frecuentes y no afecta a la flora intestinal. Además, debido al excelente patrón de sensibilidad frente a *E. coli* y otras enterobacterias, se considera uno de los tratamientos de elección para la cistitis pediátrica afebril, especialmente en su forma trometamol [34].

Fosfomicina tiene un efecto sinérgico en combinación con otros antimicrobianos, especialmente daptomicina e imipenem, frente a cepas de grampositivos multirresistentes [35] y ha demostrado una difusión superior a otros antibióticos a través de biopelículas [36, 37]. Esta doble circunstancia, podría ser útil en el tratamiento de la infección osteoarticular.

Clínicamente existe evidencia del beneficio clínico en asociación con daptomicina e imipenem en bacteriemia y endocarditis causada por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) [22,38] y en la actualidad hay un estudio en marcha que compara la actividad de fosfomicina en monoterapia frente a la combinación con daptomicina en el tratamiento de la infección

por SARM [39]. En España se encuentra recomendada la combinación de fosfomicina y daptomicina en el tratamiento de la infección persistente o complicada por SARM en la guías de manejo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [40]. También en el ámbito pediátrico, podría plantearse una alternativa a los pacientes con osteomielitis aguda hematógena producida por SARM. o en alérgicos a betalactámicos [41].

El beneficio de las terapias de combinación en el caso de bacterias gramnegativas multirresistentes se ha visto también reforzado con los recientes resultados del estudio INCREMENT, que demostró tener menor impacto sobre la mortalidad en los pacientes más graves (scores mayores de 7) con bacteriemia causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas [42]. Fosfomicina por vía endovenosa a altas dosis y en combinación con otros antimicrobianos se ha mostrado útil en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos multirresistentes como enterobacterias portadoras de carbapenemasas y *P. aeruginosa* extensamente resistentes o panresistentes, especialmente en infección del tracto urinario, aunque también en infección abdominal y de piel y partes blandas [43-45] y se encuentra recomendada como alternativa terapéutica en combinación frente a infecciones del tracto urinario producidas por enterobacterias portadoras de carbapenemasas con CMI superior a 8 mg/L [46], y en inmunosuprimidos trasplantados de órgano sólido [47].

Por último, en marzo de 2019 se han presentado los primeros resultados del estudio ZEUS, que comparaba fosfomicina contra piperacilina-tazobactam en el tratamiento de la infección urinaria complicada, incluida la pielonefritis. Se trataba de un estudio aleatorizado de 465 pacientes, 233 de ellos tratados con fosfomicina y 231 con piperacilina-tazobactam. En la población microbiológicamente elegible fosfomicina cumplió con el objetivo principal de no inferioridad respecto a piperacilina-tazobactam con tasas de éxito generales del 64,7% (119/184 pacientes) versus 54,5% (97/178 pacientes), respectivamente. Las tasas de curación clínica en el test de curación (TOC) en los días 19 a 21 fueron altas y similares entre ambos tratamientos (90,8% en fosfomicina [167/184] versus 91,6% en piperacilina-tazobactam [163/178], respectivamente). En el análisis post-hoc con patógenos tipificados a través de electroforesis en gel de campo pulsado, las tasas de éxito globales en TOC por intención de tratar modificada fueron 69,0% (127/184) para fosfomicina versus 57,3% (102/178) para piperacilina-tazobactam (diferencia 11,7% IC 95%: 1,3, 22,1) [48].

Entre los nuevos retos que la fosfomicina debe afrontar para su implementación en la práctica clínica se encuentra la terapia secuencial a la vía oral, una vez controlado el foco infeccioso y aclarado la bacteriemia, o incluso la optimización de la dosis y formulación galénica oral para conseguir estos objetivos desde el punto de vista farmacodinámico (concentración en el foco y en sangre de manera efectiva) con la mínima intolerancia digestiva. Poder incluir la fosfomicina en la secuencial oral en la terapia secuencial de otros modelos de infección, más allá del urinario, se acogería con ilusión en los programas stewardship.

Estamos por tanto ante una molécula, que siendo antigua, está aún por descubrir, y que cuanto más conocemos de ella, más beneficios potenciales encontramos. Probablemente el modelo terapéutico más atractivo en la actualidad, dada su seguridad y actividad, sea el de la infección del tracto urinario. Sin embargo, cada vez existe más evidencia *in vitro* e *in vivo* de su utilidad en combinación sinérgica con otros antimicrobianos para el tratamiento de infecciones complejas por microorganismos resistentes.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomicin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 366-368. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.005
- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomicin-containing-medicinal-products>
- <https://www.nabriva.com/pipeline-research>
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 321-47. doi:10.1128/CMR.00068-15. DOI: 10.1128/CMR.00068-15
- Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomicin: From bench to bedside. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018. doi:10.1016/j.ijggc.2010.08.005
- Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J et al. Fosfomicin: pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics* 2017; 6: 24. DOI: 10.3390/antibiotics6040024
- Nilsson AI, Otto B, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological Costs and Mechanisms of Fosfomicin Resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2850-8. doi:10.1128/AAC.47.9.2850.
- Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomicin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents* 2018. doi:10.1103/PhysRevB.83.075123
- Benzerara Y, Gallah S, Hommeril B, Genel N, Decré D, Rottman M, et al. Emergence of plasmid-mediated fosfomicin-resistance genes among *Escherichia coli* isolates, France. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1564-7. doi:10.3201/eid2309.170560.
- Lucas A, Ito R, Mustapha MM et al. Frequency and mechanisms of spontaneous fosfomicin non-susceptibility observed upon disk diffusion testing of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2017; 56. pii: e01368-17. DOI: 10.1128/JCM.01368-17
- Van Scoy BD, Mc Cauley J, Ellis-Grosse EJ 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
- Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J. 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
- Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A 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
- Díez-Aguilar M, Morisini MI, Köksal E et al. Use of Calgary and microfluidic BioFlux systems to test the activity of fosfomicin and tobramycin alone and in combination against cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 62(1). DOI: 10.1128/AAC.01650-17
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al on behalf of Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 338-41. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.11.015
- 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
- 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
- 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
- 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
- Spanish agency for medicines and health products. Available at: <http://www.ern.es/wp-content/uploads/2013/01/FT-Fosfomicina-IV-IM.pdf>. [accessed 29.01.2019].
- Coronado-Alvarez MN, Parra D, Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomicin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019; 37(1):4-10. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.05.009
- Del Rio A, Gasch O, Moreno A, et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 1105-1112. DOI: 10.1093/cid/ciu580
- Cañamares-Orbis I, Silva JT, López-Medrano F, Aguado JM. Is high-dose intravenous fosfomicin safe for the treatment of patients prone to heart failure?. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 294. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.07.005

24. 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: 131-132. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.037
25. Goto M, Sugiyama M, Nakajima S, Yamashina H. Fosfomicin kinetics after intravenous and oral administration to human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 20: 393-397. PMID: PMC181707
26. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10: 43-50. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1
27. Qiao LD, Zheng B, Chen S, et al. Evaluation of three-dose fosfomicin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open* 2013; 3:e004157. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004157
28. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56:5744-8. DOI: 10.1128/AAC.00402-12
29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e103-20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
30. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney MV, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 960-965. DOI: 10.1093/cid/ciw396
31. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA et al Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35: 314-320. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.005
32. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, et al. "Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)". *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Dec;33(10): 679.e1-679.e21. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.020
33. Keating GM. Fosfomicin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013 Nov;73(17):1951-66. DOI: 10.1007/s40265-013-0143-y
34. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Cano ME, de la Rubia L, Wallmann R, Martínez-Martínez L, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36:417-22. doi:10.1016/j.eimc.2017.08.003
35. Coronado-Alvarez MN, Parra D, Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomicin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 Jun 12. pii: S0213-005X(18)30196-4. doi: 10.1016/j.eimc.2018.05.009
36. Monzón M, Oteiza C, Leiva J et al. Biofilm testing of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: low performance of vancomycin in relation to other antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002; 44: 319-324. PMID: 12543535
37. Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomicin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 366-368. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.005
38. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mária 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 (8): 4511-4515. DOI: 10.1128/AAC.06449-11
39. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open*. 2015; 5 (3): e006723. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006723
40. Gudíol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MA, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33(9): 625.e1-625.e23. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.015.
41. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomicin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 512-516. PMID: 12765918
42. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al., REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17:726 -734. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1
43. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S et al Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 43: 52-59. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
44. Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al.; ESGAP, ESGBIS, ESGIE and the CRGNB treatment survey study group. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(10):1070-1076. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.015.
45. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomicin versus intravenous

- colistin plus fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2012; 39: 271-2.
DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012
46. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis* 2016, 29:583-594.
DOI: 10.1097/QCO.0000000000000314
47. Silva JT, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Multidrug-resistant Gram-negative infection in solid organ transplant recipients: implications for outcome and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(6):499-505. doi:10.1097/QCO.0000000000000488.
48. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stu V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomicin for injection (ZTI-01) vs Piperacillin-Tazobactam (PIP-TAZ) for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) Including Acute Pyelonephritis (AP): ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis* 2019. doi: 10.1093/cid/ciz181/5370034.

Aspectos actuales en fosfomicina

María Díez-Aguilar
Rafael Cantón

Nuevos aspectos microbiológicos de la fosfomicina

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI).

RESUMEN

El descubrimiento de la fosfomicina hace más de cuarenta años supuso un hito importante en la antibioterapia con un mayor reconocimiento actual por su utilidad, sola o en asociación, en el tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos multirresistentes. Tanto la EMA como la FDA tienen procesos abiertos para revisar la información acumulada sobre su uso y la procedente de los nuevos ensayos clínicos realizados con este compuesto con el objetivo de establecer criterios comunes de utilización en Europa y autorizar su comercialización en los EEUU, respectivamente. Su mecanismo de acción único hace que no tenga resistencia cruzada con otros antibióticos. Sin embargo, se han descrito diferentes mecanismos de resistencia a la fosfomicina, siendo la inactivación enzimática, esencialmente asociada al gen plasmídico *fosA3*, el más importante desde el punto de vista epidemiológico. Se ha encontrado con mayor prevalencia en Asia en *Enterobacteriales* productores de betalactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Aunque fosfomicina presenta menor actividad intrínseca frente a *Pseudomonas aeruginosa* en comparación con la que presenta frente a *Escherichia coli*, se ha destacado su actividad en biopelículas, sobre todo en asociación con aminoglucósidos. El actual posicionamiento de fosfomicina en el arsenal terapéutico en el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos multirresistentes, hace necesario nuevos esfuerzos para ampliar su conocimiento, incluido el relacionado con los métodos utilizados en el estudio de sensibilidad en el laboratorio.

Palabras clave: fosfomicina; mecanismos de resistencia; estudio de sensibilidad, biopelículas, combinaciones de antimicrobianos

Correspondencia:
Rafael Cantón
Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid. Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI).
E-mail: rafael.canton@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

Fosfomicina, antibiótico bactericida producido entre otros por *Streptomyces fradiae*, fue descubierta por un equipo español de la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos en 1969. Desde entonces ha sido empleada en numerosos países con diferentes indicaciones tanto en su formulación intravenosa (sal disódica) como por vía oral (sal cálcica o trometamol). En los últimos años su uso ha aumentado de manera espectacular, debido a la gran incidencia de microorganismos multirresistentes en los que fosfomicina constituye, sola o en combinación, una alternativa terapéutica [1,2]. Debido a la gran diferencia de uso en diferentes países, la necesidad de establecer criterios comunes y al aumento del conocimiento sobre este antibiótico, la *European Medicines Agency* (EMA) ha abierto un proceso por el cual pretende recoger las evidencias que sustentan sus indicaciones y autorizar y armonizar los criterios de su uso en Europa (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomicin-containing-medicinal-products>). Por otra parte, en los Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) incluyó a fosfomicina, según el laboratorio que desarrolla los ensayos clínicos de este antibiótico, en la lista de fármacos con actividad antimicrobiana (*Qualified Infectious Disease Product*) que facilita una revisión prioritaria de los resultados de los ensayos clínicos y un proceso acelerado de registro (<https://www.nabriva.com/pipeline-research>).

La realización de estudios de vigilancia epidemiológica en los que se incluye fosfomicina, los nuevos ensayos clínicos de este antimicrobiano, así como los trabajos de farmacocinética-farmacodinamia (PK-PD) necesarios para sustentar su formulación y entender el significado del posible desarrollo de resistencias, ha ampliado el conocimiento microbiológico de este fármaco. En objetivo de este artículo es revisar estas nuevas evidencias desde un prisma microbiológico que respalden su uso clínico.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACODINAMIA DE FOSFOMICINA

Fosfomicina posee un mecanismo de acción único, bloqueando el primer paso de la síntesis del peptidoglucano. El transporte de fosfomicina al interior de la bacteria se realiza mediante permeasas, como son el transportador del glicerol 3-fosfato y el transportador de la glucosa 6-fosfato (G6P), GlpT y UhpT, respectivamente. Mientras que GlpT mantiene una actividad basal sin ser inducido, UhpT carece de actividad en ausencia de la G6P. Una vez en el interior de la célula bacteriana, fosfomicina inhibe la enzima UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), responsable de catalizar la formación de N-acetilmuránico (precursor del peptidoglucano) a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato. Fosfomicina es un análogo del fosfoenolpiruvato, con un anillo epóxido, esencial en su mecanismo de acción, y un grupo fosfónico. Se une covalentemente a MurA inhibiéndola y provocando así la lisis de la célula bacteriana (figura 1).

Por tanto, se trata de un compuesto bactericida que actúa sobre las bacterias en fase de crecimiento. El hecho de que tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas necesiten la formación del N-acetilmuránico para la síntesis del peptidoglucano, hace que el espectro de acción de fosfomicina sea muy amplio. Así mismo, no hay posibilidad de resistencias cruzadas con este compuesto, por lo que se ha empleado para el tratamiento de infecciones por patógenos multirresistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), estafilococos coagulasa negativos resistentes a meticilina (SCNRM), enterococos resistentes a la vancomicina (ERV), *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina, enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (EPC) y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes [3].

En cuanto a sus propiedades físico-químicas, fosfomicina es una molécula de bajo peso molecular, soluble en agua, con baja unión a proteínas plasmáticas que difunde fácilmente a la mayoría de tejidos y al líquido intersticial. Se ha demostrado

que penetra y alcanza concentraciones relevantes en tejidos inflamados, humor acuoso y vítreo, hueso y pulmón [4]. Así mismo, accede activamente al interior de los leucocitos polimorfonucleares. Se excreta casi exclusivamente por orina en forma no metabolizada [5].

El parámetro PK-PD asociado a su actividad bacteriológica no está claramente definido y parece ser dependiente del microorganismo. Según los últimos estudios, en bacilos gramnegativos (*P. aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Proteus* spp.) se ha establecido que el parámetro PK-PD que mejor predice su actividad es el AUC/MIC [6,7], mientras que en *S. aureus* y enterococo tiene comportamiento tiempo-dependiente (T>CMI) [8]. Así mismo, se ha demostrado un efecto post-antibiótico elevado, incluso a concentraciones subinhibitorias [9].

En relación a *P. aeruginosa* se han publicado diversos estudios que tratan de elucidar el parámetro PK-PD que determina la actividad de fosfomicina en este microorganismo, con algunas discrepancias en los resultados. En un modelo murino se observó que el AUC/CMI es el parámetro que mejor se ajusta a la actividad de fosfomicina [6], mientras que en otros estudios demuestran que es un antibiótico tiempo-dependiente [10]. Bilal *et al.* determinaron que el parámetro PK-PD que determina la actividad bactericida total de fosfomicina en *P. aeruginosa* es el AUC/CMI, mientras que el T>CMI se relaciona con la supresión de resistencias [11].

MECANISMOS DE RESISTENCIA A FOSFOMICINA

La resistencia a fosfomicina se puede producir por tres mecanismos diferentes: a) afectación del transporte, b) alteración de la diana de actuación y c) inactivación enzimática (tabla 1) [5,12,13]. El primero de ellos, se origina por mutaciones en genes cromosómicos de los transportadores GlpT o UhpT o en sus genes reguladores, impidiéndose la llegada de fosfomicina a su lugar de actuación. Se ha descrito esencialmente en aislados de *E. coli* y *P. aeruginosa*. En *Acinetobacter baumannii* se ha demostrado que mutaciones en el gen cromosómico *abrp*, esencial para el crecimiento de la bacteria e implicado en la

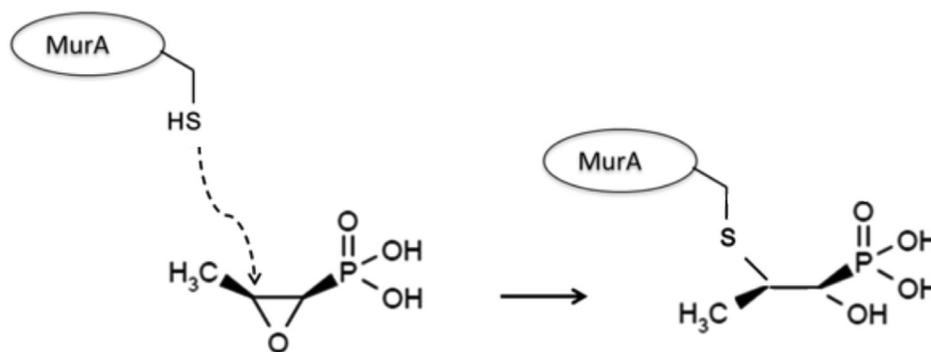


Figura 1 Mecanismo de acción de la fosfomicina

Tabla 1		Mecanismos de resistencia a fosfomicina	
Proceso	Mecanismo de resistencia	Microorganismo	Localización
Disminución del transporte	Mutaciones en los genes de transportadores <i>glpT</i> o <i>uhpT</i>	<i>Escherichia coli</i>	Crom
	Mutaciones en genes reguladores de <i>glpT</i> o <i>uhpT</i>	<i>Escherichia coli</i>	Crom
	Mutaciones en <i>cyaA</i> y <i>ptsI</i> (regulan AMPc para <i>glpT</i>)	<i>Escherichia coli</i>	Crom
	Mutaciones en <i>abrp</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Crom
Alteración de la diana o de su expresión	Mutaciones en <i>murA</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> ^a , <i>Vibrio fischeri</i> ^b , <i>Escherichia coli</i>	Crom
	Aumento de la expresión de <i>murA</i>	<i>Escherichia coli</i>	Crom
	Vías alternativas a MurA en la síntesis del peptidoglicano	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{b,c} , <i>Pseudomonas putida</i> ^b	Crom
	Escasa participación de MurA en el ciclo biológico	<i>Chlamydia trachomatis</i> ^a	Crom
Inactivación	Inactivación por metaloenzimas por incorporar		
	- glutatión (FosA, FosA2, FosA3, FosA4, FosA5, FosA6, ...)	<i>Enterobacterales</i> ^c , <i>Pseudomonas spp.</i> ^{b,c}	Crom / PI
		<i>Acinetobacter spp.</i>	Crom
	- bacilitiol o l-cisteína (FosB)	<i>Staphylococcus spp.</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Crom / PI
		<i>Bacillus subtilis</i> ^a	Crom
	- agua (FosX)	<i>Listeria monocytogenes</i> ^a	Crom
	Fosforilación del grupo fosfonato por quinasas y formación de		
- difosfatos y trifosfato (FomA y FomB)	<i>Streptomyces spp.</i>	Crom	
- monofosfato (FosC)	<i>Pseudomonas syringae</i>	Crom	
	(FosC2)	<i>E. coli</i>	PI

^aResistencia intrínseca; ^bSensibilidad disminuida; ^cAlgunas especies de Enterobacterales (*Serratia marcescens*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, o *Kluyvera georgiana*, etc) presentan genes cromosómicos homólogos de *fosA* y pueden presentar sensibilidad disminuida a la fosfomicina; Crom = cromosómica; PI= plasmídica.

permeabilidad de la pared, determina resistencia a fosfomicina, a tetraciclinas y cloranfenicol.

La diana de actuación puede verse alterada de manera natural o por mutaciones en los genes *murA* que afectan a la estructura de MurA, siendo incapaz la fosfomicina de actuar como sustrato. *Mycobacterium tuberculosis* presenta de forma natural MurA con un residuo apartado en vez de cisteína en la posición 117, siendo incapaz de interactuar con la fosfomicina y determinando su resistencia intrínseca. En *E. coli* se encuentra con relativa frecuencia mutantes con el centro activo de MurA alterado. Así mismo, la hiperproducción de MurA también provoca que no se inhiba suficientemente por la fosfomicina, siendo el microorganismo insensible a la acción de este antibiótico. En algunos microorganismos como *P. aeruginosa* o *Pseudomonas putida* se han descrito vías metabólicas independientes de MurA en la síntesis del peptidoglicano que justifica la baja sensibilidad que presentan estos microorganismos a la fosfomicina. En el caso de *Chlamydia trachomatis*, su insensibilidad a este antibiótico se debe a la escasa importancia de MurA en su ciclo biológico.

Sin embargo, el mecanismo que más ha atraído la atención por su mayor importancia epidemiológica es la inactivación de la fosfomicina. Se puede producir por metaloenzimas que destruyen de forma eficiente este antibiótico, bloqueando su acción inhibitoria sobre MurA. Se han descrito diferentes

metaloenzimas, entre ellas FosX y FosA. Inactivan fosfomicina mediante la apertura del anillo epóxido por incorporación de una molécula de agua o de glutatión, respectivamente. FosB, otra metaloenzima, lo hace mediante la adición de una molécula de cisteína o bacilitiol, esta última utilizada por microorganismos grampositivos (Firmicutes) que no producen glutatión. La incorporación de *fosA* en plásmidos y su transformación en *E. coli* eleva los valores de CMI de fosfomicina.

FosX se ha encontrado en microorganismos ambientales intrínsecamente resistentes a fosfomicina como *Mesorhizobium loti* o *Desulfotobacterium hafniense* y en patógenos como *Listeria monocytogenes*, *Brucella melitensis* o *Clostridium botulinum*. FosA y FosB tiene una homología aminoacídica aproximada entre sí del 48% y sus genes correspondientes se han encontrado en el caso de *fosB* en plásmidos y en el cromosoma de microorganismos grampositivos (*Staphylococcus epidermidis* y *Bacillus subtilis*) y ocasionalmente asociado a plásmidos en *Enterobacterales* [14]. El gen *fosA* y sus diferentes genes homólogos, como *fosA2*, *fosA3*, *fosA4*, *fosA5* o *fosA6* se han encontrado asociados a plásmidos en cepas de *E. coli* productoras de BLEE o en *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasas. En el caso de *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Kluyvera spp.* y *P. aeruginosa* se han identificado variantes de *fosA* en el cromosoma con secuencias divergentes pero que conservan el centro activo que podrían

explicar la escasa actividad de fosfomicina (CMI modal 4-64 mg/L) en estas especies cuando se compara con la que presenta frente a *E. coli* (CMI modal 2-4 mg/L) (<https://mic.eucast.org/Eucast2/>). Se ha comprobado que la delección de estos genes cromosómicos reduce los valores de CMI de fosfomicina y que su introducción en un plásmido y transformación en *E. coli* confiere un aumento de los valores de CMI.

También se han descrito quinasas (FomA y FomB) que fosforilan el grupo fosfonato de fosfomicina con formación de compuestos difosfatos y trifosfatos que carecen de actividad antimicrobiana, y FosC, fosfotrasferasa homóloga de FomA, que en *Pseudomonas syringae*, otro microorganismo capaz de sintetizar fosfomicina, convierte fosfomicina en fosfomicina monofosfato, insensible a MurA.

CONSECUENCIAS MICROBIOLÓGICAS Y SIGNIFICACIÓN CLÍNICA DEL DESARROLLO DE RESISTENCIA A FOSFOMICINA

A pesar de la gran facilidad con que es posible obtener mutantes resistentes a fosfomicina, su repercusión clínica no está suficientemente contrastada [13]. En algunos casos, los mecanismos de resistencia a fosfomicina reducen el *fitness* de la bacteria que los presenta y en muchas ocasiones su carácter virulento. Tal es el caso de algunos mutantes en genes que participan en su transporte, como *cysA* o *pstI*, que en *E. coli* reducen la formación de pilis que limitan su carácter virulento al reducir su capacidad de adherencia a las células epiteliales y materiales sintéticos como los catéteres. En los aislados con hiperproducción de MurA también se ha observado menor *fitness* y no se ha demostrado su relación con el fracaso clínico.

Un ejemplo que llama la atención es el de *L. monocytogenes*. *In vitro* se considera intrínsecamente resistente a fosfomicina, no solo por poseer FosX que inactiva fosfomicina, sino también por ser incapaz de transportar fosfomicina y acceder a su lugar de actuación. Sin embargo, *in vivo* expresa una permeasa (Hpt) de G6P que facilita la entrada de antibiótico y su sensibilidad.

En diferentes microorganismos, como *E. coli*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* o incluso *S. pneumoniae* se ha descrito el fenómeno de la heterorresistencia que denota la presencia de subpoblaciones bacterianas con menor sensibilidad a fosfomicina y que explicaría, en parte, la elevada frecuencia con la cual es posible seleccionar mutantes resistentes. En este sentido, hasta en un 40% de los aislados de *E. coli* es posible obtener mutantes resistentes con una frecuencia de 10^{-5} - 10^{-7} que presentan CMIs de 32-64 mg/L y mutaciones puntuales en los genes *glpT* o *uhpT*. Su estabilidad *in vitro* en medios de laboratorio y orina es escasa y es posible recuperar en pases sucesivos los valores de CMI habituales (2-4 mg/L). Así mismo, en aproximadamente un 1% de los aislados es posible obtener mutantes resistentes por delecciones o inserciones en los genes *uhpT* y *uhpA* con una frecuencia inferior (10^{-7} - 10^{-11}). Presentan CMIs elevadas (512-1.024 mg/L) y una estabilidad de crecimiento menor que las cepas isogénicas, pero mayor que los mutantes

glpT o *uhpT* [15-17]. Estos mutantes se obtienen con mayor frecuencia en cepas hipermutadoras. Sin embargo, en todos los casos, su menor *fitness*, ausencia de estabilidad y la menor posibilidad de selección en ambientes con pH ácido (por ejemplo, en la orina) explicaría también la escasa repercusión *in vivo* de la resistencia a fosfomicina observada *in vitro* [18]. También hay que destacar que las elevadas concentraciones que alcanza fosfomicina en algunos lugares, como la orina y su buena penetración en las biopelículas, minimizan la posible selección de estos mutantes. Este hecho ha sido demostrado en modelos *in vitro* en los que ha sido posible definir la ventana de selección, rango de concentraciones en las que se seleccionarían los mutantes resistentes. Esta ventana de selección podría evitarse con regímenes terapéuticos superiores a 4 g/8 h [19].

Un metaanálisis reciente estimó que el riesgo de selección de mutantes resistentes durante el tratamiento con fosfomicina en monoterapia en diferentes tipos de infecciones (urinaria, respiratoria, bacteriemia, del sistema nervioso central o de huesos) con implicación de distintos microorganismos era del 3.4% [20]. Los mutantes resistentes se obtuvieron con mayor frecuencia en *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Enterobacter* spp. y *P. aeruginosa*, pudiendo llegar al 20% en este último. Este hecho podría ser debido a su menor actividad intrínseca en comparación con la que presenta frente a *E. coli*, situación que facilitaría su entrada en ventana de selección y que justificaba la administración de fosfomicina en combinación con otros antimicrobianos en infecciones producidas por *P. aeruginosa*. Además, no se ha demostrado un coste asociado a la resistencia a fosfomicina en los aislados de *P. aeruginosa* resistentes a fosfomicina, situación que reforzaría la necesidad de terapia combinada en las infecciones producidas por este patógeno. Estas asociaciones reducirían la ventana de selección en la que se podrían seleccionar los mutantes resistentes [21].

Con independencia de los mecanismos reseñados con anterioridad, el que más importancia tiene desde el punto de vista epidemiológico y clínico es la inactivación enzimática asociada a genes *fos*. El más importante por su mayor dispersión, su carácter plasmídico y presencia en enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas es *fosA3* [14]. Descrito inicialmente en 2010, se ha encontrado con mayor frecuencia en Asia tanto en aislados humanos como de origen animal, aunque estaría también presente en Europa [22,23]. Su frecuencia varía según la colección estudiada, pero puede estar presente en el 90% de los aislados resistentes a fosfomicina (entre el 3% y el 15% del total de aislados) que producen BLEE o carbapenemasas.

Recientemente se ha constatado el origen de gen *fosA3* en *Kluyvera georgina*. Su integración en plásmidos de diferentes grupos de incompatibilidad podría estar relacionado con traspones compuestos con la secuencia de inserción IS26 [24].

ESTUDIO DE SENSIBILIDAD DE FOSFOMICINA EN EL LABORATORIO, PUNTOS DE CORTE CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

El estudio *in vitro* de sensibilidad a fosfomicina siempre ha

supuesto un reto en el laboratorio ya que no existe un criterio unánime de cómo debe realizarse para todos los microorganismos implicados en las infecciones para los que tiene indicación y tampoco existen puntos de corte de interpretación para todos ellos (tabla 2). Esta situación podría cambiar debido al creciente interés por este antimicrobiano y la necesidad de su estudio frente a los microorganismos multirresistentes en los que la fosfomicina representa una opción terapéutica.

Hasta la fecha, el método de referencia recomendado tanto por el *European Antimicrobial Committee* (EUCAST) como por el *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI) para el estudio de la sensibilidad a la fosfomicina es la dilución en agar añadiendo al medio G6P (25 mg/L). La justificación de esta recomendación se debe a que fosfomicina utiliza dos tipos de transportadores para penetrar en la célula bacteriana. El primero, de expresión constitutiva, es el que emplea el glicerol 3-fosfato. Este transportador reduce su actividad en los medios de cultivo que contienen glucosa o fosfato, situación que se produce con el Mueller-Hinton, aumentando los valores de CMI de la fosfomicina en comparación con otros medios de cultivo. El segundo transportador, se induce por la presencia de G6P, por lo que cuando ésta se añade al medio, se produce una mejor entrada de fosfomicina en la bacteria y se reducen drásticamente sus valores de CMI. La adición de 25 mg/L de G6P mimetiza la situación fisiológica en la que se encuentran las bacterias en el lugar de la infección, por lo que los valores de CMI se acercan a los teóricamente reales. El aumento de la cantidad de G6P por encima de 25 mg/L en el medio tiene poco impacto en los valores de CMI.

Algunos microorganismos, como *P. aeruginosa*, carecen de transportador dependiente de G6P y solo presentan el que depende de glicerol 3-fosfato. En este caso, la adición de G6P al medio no modifica los valores de CMI [25]. Recientemente se ha de-

mostrado que la actividad de fosfomicina se incrementa (valores de CMI más bajos) en este microorganismo cuando se estudia en condiciones en las que se limita la disponibilidad de oxígeno. Esta situación se produce por una mejor expresión del transportador GlpT dependiente de glicerol 3-fosfato, situación que se asemejaría a la que acontece en condiciones de crecimiento en biopelículas y explicaría la buena actividad de fosfomicina frente a *P. aeruginosa* cuando crece en estas condiciones [26].

Aunque la dilución en caldo no se recomienda en el estudio de sensibilidad de la fosfomicina, algunos autores han demostrado en *P. aeruginosa* su equiparación con la dilución en agar [25]. En *Enterobacteriales* la correlación de los diferentes métodos, incluyendo los sistemas automáticos, con la dilución en agar es muy baja por lo que tampoco se recomiendan en el estudio de sensibilidad [27,28].

En los métodos de difusión, la G6P se añade al disco o a las tiras en gradiente. La carga de los discos recomendada tanto por EUCAST como por el CLSI es de 200 µg con 50 µg de G6P. La lectura de los halos o elipses de inhibición suele ser problemática ya que hasta en el 41% de los aislados de *E. coli* pueden aparecer colonias en el interior del halo. EUCAST ha estandarizado su lectura para *E. coli*, proponiendo ignorar las colonias que se encuentren dentro de los halos considerados como sensibles y tiene pendiente ofrecer al menos recomendaciones para *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Recientemente Lucas *et al.* [17] han estudiado mediante secuenciación de genomas completos las colonias que se observan en el interior de los halos, estimando que solo en el 0,8% de los casos estas colonias tienen halos de inhibición considerados como resistentes cuando se estudian nuevamente por difusión con discos. Estas colonias son mutantes que deben su carácter resistente a deleciones o mutaciones sin sentido en el gen *uhpT* asociado al transporte de la fosfomicina dependiente de la G6P.

Tabla 2 Puntos de corte clínicos para fosfomicina en la interpretación de los resultados en el antibiograma

	EUCAST				CLSI			
	CMI (mg/L)		Diámetro halo (mm)		CMI (mg/L)		Diámetro halo (mm)	
	≤S	>R	≥S	<R	≤S	≥R	≥S	≤R
Enterobacteriales	32 ^a	32 ^a	24 ^a	24 ^a	64 ^b	256 ^b	16 ^b	12 ^b
<i>Pseudomonas</i> spp.	128 ^c	128 ^c	12 ^c	12 ^c	-	-	-	-
<i>Enterococcus</i> spp.	-	-	-	-	64 ^d	256 ^d	16 ^d	12 ^d
<i>Staphylococcus</i> spp.	32 ^e	32 ^e	-	-	-	-	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	EI	EI	EI	EI	-	-	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	EI	EI	EI	EI	-	-	-	-
<i>Moraxella catarrhalis</i>	EI	EI	EI	EI	-	-	-	-

EUCAST: *European Antimicrobial Committee*; CLSI: *Clinical and Laboratory Standard Institute*; EI: evidencia insuficiente para establecer puntos de corte. (-): no definido.

^aUso IV y oral (ITU no complicada); ^bAislados de *E. coli* del tracto urinario; ^cPunto de corte epidemiológico (ECOFF) uso en combinación con otros antimicrobianos; ^dAislados de *E. faecalis* del tracto urinario; ^eUso IV

Tabla 3 Actividad de fosfomicina en patógenos con diversos mecanismos de resistencia

Autor, año de publicación	Microorganismo, resistencia, (n)	% Sensibilidad a fosfomicina	Otros datos de sensibilidad	Metodología (Punto de corte)	Origen del aislado	País	Ref.
Flamm, R., 2018	<i>E.coli</i> (22)/ <i>K. pneumoniae</i> (21) BLEE	100%/100%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 0,5, 2 mg/L/ CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 4, 8 mg/L	Dilución en agar (CLSI)	Estudio SENTRY	EEUU	(30)
	<i>E.coli</i> (11)/ <i>K. pneumoniae</i> (12) carbapenemasa	81,8%/91,7%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 8,64 mg/L / CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 1,>256 mg/L				
Falagas, M., 2009	Enterobacterias MDR/XDR (152)	92%		Tiras en gradiente (CLSI)	Aislados clínicos	Grecia	(31)
Bouhom, H., 2018	<i>E. coli</i> y <i>K. pneumoniae</i> BLEE (100)	98%		Dilución en agar (EUCAST)	Aislados urinarios-bacteriemia	Francia	(35)
Bi, W., 2017	<i>E.coli</i> BLEE (356)	92,7%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 0,5,32 mg/L	Dilución en agar (CLSI)	Aislados urinarios	China	(34)
Mezzatesta ML., 2017	<i>E.coli</i> BLEE (24)/ <i>K. pneumoniae</i> KPC (53)	100%/78%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 0,5,1 mg/L / CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 32,128 mg/L	Dilución en agar/microdilución/ dilución en gradiente (CLSI)	Aislados urinarios	Italia	(32)
	<i>P. aeruginosa</i> CAZ-AVI no sensible (21)	85,7%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 32,128 mg/L				
Flamm, R., 2018	<i>P.aeruginosa</i> MER no sensible (20)	75%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 32,128 mg/L	Dilución en agar (CLSI)	Estudio SENTRY	EEUU	(30)
	<i>P. aeruginosa</i> MDR + no MDR (64)	61%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 64,512 mg/L				
Walsh C., 2015	<i>P. aeruginosa</i> MDR + no MDR (64)	61%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 64,512 mg/L	Dilución en agar/microdilución (CLSI)	Fibrosis quística, bacteriemia	Australia	(10)
Perdigao-Neto LV., 2014	<i>P. aeruginosa</i> MDR (15)	7%		Dilución en agar/microdilución (CLSI)	Aislados urinarios, bacteriemia respiratorios	Brasil	(38)
Flamm, R., 2018	SARM (101)	100%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 4,8 mg/L	Dilución en agar (CLSI)	Estudio SENTRY	EEUU	(30)
Falagas M., 2010	SARM (130)	99,2%		Difusión en disco (200) (CLSI)	NO urinario	Grecia	(40)
Lu CL., 2011	SARM (100)	89%		Dilución en agar (NE)	Aislados clínicos	Taiwan	(41)
López Díaz MC., 2017	SARM (55)	43,6%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 128,512 mg/L	Dilución en agar (NE)	Aislados clínicos	España	(42)
Wu D., 2018	SARM (293)	46,8%		Dilución en agar (CLSI)	Aislados urinarios, bacteriemia respiratorios	China	(43)
Guo Y., 2017	ERV (890)	85,1% sensible 13,4 % intermedio		Dilución en agar (CLSI)	Controles rectales	EEUU	(44)
Tang HJ., 2013	<i>E. faecium</i> RV (19)	30%	CMI ₅₀ , CMI ₉₀ = 128 mg/L	Dilución en agar (CLSI)	Aislados clínicos	Taiwan	(45)
	<i>E. faecalis</i> RV (21)	44%					

CAZ-AVI= Ceftazidima/avibactam, MER= Meropenem, MDR= multi-resistente, XDR: extremadamente resistentes, SARM: *S. aureus* resistente a meticilina, ERV: enterococo resistente a vancomicina, RV: resistente a vancomicina, NE=no especificado

Para facilitar la lectura de los halos o elipses de inhibición se ha propuesto en *P. aeruginosa* reducir el inóculo habitual desde $1,5 \times 10^8$ a $1,5 \times 10^6$ UFC/ml [29]. Con ello se consigue disminuir la presencia de colonias dentro del halo, una mejor correlación con los valores de CMI por dilución en agar y adscribir su pertenencia o no a la población salvaje [CMI inferior o igual al punto de corte epidemiológico (ECOFF), 128 mg/L]. Esta aproximación debería también explorarse en *Enterobacteriales*.

NUEVOS DATOS EN LOS ESTUDIOS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

La revalorización de fosfomicina en los últimos años se de-

be a la escasez de nuevas opciones antibióticas y al aumento de la incidencia de infecciones por microorganismos multirresistentes. El hecho de que el mecanismo de acción de fosfomicina sea único, hace que no existan resistencias cruzadas con otros antibióticos y por todo ello fosfomicina se sitúa como una de las pocas opciones terapéuticas en infecciones por microorganismos multirresistentes. A continuación, se recogen los últimos estudios que detallan la actividad de fosfomicina en patógenos con diferentes mecanismos de resistencia (tabla 3):

Enterobacterias con β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Según diversos estudios de sensibilidad *in vitro*, fosfomicina mantiene su actividad frente a las

enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasas. Se notifican datos de sensibilidad a fosfomicina de más del 80% frente a estos microorganismos. En una publicación reciente, en la que se detalla la actividad de fosfomicina en aislados clínicos de Estados Unidos, se observó un 100% (43/43 aislados) de sensibilidad a la fosfomicina en *E. coli* y *K. pneumoniae* productor de BLEE (MIC₅₀/MIC₉₀ = 0,5/2 mg/L y MIC₅₀/MIC₉₀ = 4/8 mg/L, respectivamente). Respecto a las EPC, se obtuvo un porcentaje de sensibilidad del 81,8% (MIC_{50/90} = 1/>256mg/L) para aislados de *E. coli* y del 91,7% (MIC_{50/90} = 8/64 mg/L) para *K. pneumoniae* [30]. En las EPC procedentes de Grecia se observan sensibilidades del 94,9% [31] y del 78% en *K. pneumoniae* con KPC de Italia [32].

En una revisión realizada por Falagas *et al.* [33] donde se recopilan datos de sensibilidad *in vitro* y clínicos de infecciones por enterobacterias, se calculó un porcentaje de sensibilidad del 96,8% y del 81,3% para *E. coli* y *K. pneumoniae* productores de BLEE, respectivamente. En China se halló un porcentaje de sensibilidad del 92,7% en *E. coli* con BLEE procedentes de infecciones urinarias. La resistencia en la mayoría de aislados estaba asociada por un plásmido que portaba el gen *bla*_{fosA} y *bla*_{CTX-M} [34].

En un estudio en el que comparan la sensibilidad antibiótica de fosfomicina con otros antibióticos no carbapenémicos en enterobacterias con BLEE, el 98% de los aislados fueron sensibles a fosfomicina, mientras que el 100% lo fueron a ceftazidima-avibactam, el 97% a amikacina y piperacilina-tazobactam y el 96% a nitrofurantoína [35].

Aunque todos estos datos demuestran altos porcentajes de sensibilidad en este tipo de microorganismos, en España se notificó un incremento de aislados resistentes a fosfomicina durante un periodo de 4 años, atribuyéndolo al aumento del uso de este antibiótico en infección del tracto urinario de la comunidad y a la dispersión de clones epidémicos [36]. Así mismo, estudios de PD realizados mediante curvas de muerte y ensayos de emergencia de resistencia a fosfomicina en enterobacterias con BLEE y/o carbapenemasas, observaron actividad bactericida de fosfomicina, pero también un recrecimiento de subpoblaciones resistentes que varió según la especie y el aislado [37].

***Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.** La actividad de fosfomicina frente a *P. aeruginosa* es controvertida debido a la alta frecuencia de aparición de mutantes resistentes. Existe una gran heterogeneidad en los resultados de sensibilidad *in vitro*, muchas veces debido al método empleado para su determinación. En un estudio realizado en Australia, el 61% de los aislados de *P. aeruginosa* multirresistentes y no multirresistentes fueron sensibles a fosfomicina (considerando el punto de corte CMI ≤ 64 mg/L), con una distribución de CMIs similar en ambos grupos [10]. En aislados de *P. aeruginosa* no sensibles a ceftazidima-avibactam y no sensibles a meropenem, se observa un 85,7% y 75% de sensibilidad a fosfomicina, respectivamente [30]. Porcentajes mucho más bajos de sensibilidad (7%) se observaron por Perdigo-Neto *et al.* en Brasil [38].

En una revisión sobre la actividad de fosfomicina frente a bacilos gramnegativos no fermentadores, se recogieron 19 estudios en los que se determinó una tasa de sensibilidad en *P. aeruginosa* multirresistente del 30,2%, con una gran variedad de métodos empleados y distintos porcentajes de media de sensibilidad para cada uno de ellos [39]: microdilución, 91,1% (media 58.1%, rango 0%-100%, DE \pm 45%); agar, 90% (media 70%, rango 0%-100%, DE \pm 41%); difusión en disco, 56,3% (media 51%, rango 0%-100%, DE \pm 35%) y difusión en gradiente, 11,1% (media 28.6%, rango 0%-93.3%, DE \pm 35%). Siendo el método de referencia para la determinación de sensibilidad la dilución en agar, nuestro grupo ha propuesto un procedimiento alternativo para la realización de los métodos de difusión, en el que se diluye 100 veces el inóculo 0,5 MacFarland que mejora considerablemente la concordancia con el método de referencia [29].

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Enterococcus* resistente a vancomicina.** Mientras que algunos estudios observan una buena actividad de fosfomicina tanto en *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) como en SARM, con porcentajes de sensibilidad de hasta el 99,2%, [30,40,41] otros alertan con cifras de menos del 50% de sensibilidad en SARM [42], con diferencias según el linaje clonal [43]. Así mismo, los datos sobre la actividad de fosfomicina frente a enterococo varían según el estudio. Así, se describe más del 80% de *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina con sensibilidad conservada a fosfomicina [44], frente al 30% comunicado en otros estudios [45].

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA EN BIOPELÍCULAS

Fosfomicina ha demostrado tener una alta tasa de penetración en biopelículas maduras de *P. aeruginosa* [46]. Así mismo, el ambiente anaeróbico presente en el interior de estas estructuras, favorece la expresión del transportador de fosfomicina GIpT, por lo que una mayor cantidad de antibiótico penetra al interior de la bacteria [26]. Hay varios estudios *in vitro* y en modelos animales en los que se demuestra que fosfomicina asociada a diferentes antibióticos tiene la capacidad de erradicar o reducir las biopelículas de las bacterias grampositivas y gramnegativas. Ejemplo de ello sería los trabajos publicados con biopelículas de SARM en los que se obtiene buenos resultados con fosfomicina asociada a vancomicina [47], rifampicina [48], linezolid, minociclina, vancomicina o teicoplanina [49,50] o con *Enterococcus faecalis* en monoterapia y en combinación con gentamicina [8]. Así mismo, se ha demostrado sinergia frente a biopelículas de *P. aeruginosa* en combinación con tobramicina, potenciando la penetración de este antibiótico al interior celular [51–53].

ACTIVIDAD DE FOSFOMICINA EN COMBINACIÓN CON OTROS ANTIMICROBIANOS

Uno de los principales problemas que presenta fosfomi-

cina es la alta frecuencia de aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento. Por ello y por la ausencia de resistencias cruzadas y antagonismos con otras familias, hace que su administración sea en la mayoría de los casos en combinación con otros antimicrobianos. En este aspecto, existen numerosos estudios *in vitro* que intentan elucidar el efecto de las combinaciones, tanto frente a bacilos gramnegativos como frente a microorganismos grampositivos.

Combinaciones frente a bacterias gramnegativas.

Fosfomicina es una de las pocas alternativas, junto con los aminoglucósidos y colistina, que presenta CMI dentro del rango de sensibilidad en EPC. Por ello, se ha estudiado la actividad de las asociaciones entre estos antibióticos. En un modelo de PK-PD se determinó el efecto de la asociación de fosfomicina con amikacina o colistina frente a *K. pneumoniae* productora de KPC-2. Se observó que la tasa de resistencia fue menor cuando se utilizó la asociación de fosfomicina-colistina, que cuando se utilizó colistina en monoterapia [54]. Este efecto sinérgico parece ser debido a que colistina facilita la entrada de fosfomicina al interior de la bacteria y de este modo aumenta su concentración en el sitio activo. El efecto de la asociación de fosfomicina-colistina, parece ser dependiente del tipo de cepa estudiada. Así, en cepas colistina-heterorresistentes o colistina-resistentes, no se potenció el efecto bactericida con la combinación [55,56]. También se demostró sinergia *in vitro* con imipenem, ertapenem y tigeciclina en modelos de curvas de muerte y tablero de ajedrez en *K. pneumoniae* productora de KPC [57].

Una asociación interesante es con los derivados del ácido fosfonofórmico (fosfocarnet), fármacos antivirales que además poseen una actividad como inhibidores de la enzima FosA que hidroliza la fosfomicina en los microorganismos gramnegativos. De esta forma, se potencia la actividad de fosfomicina en bacterias como *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, o *Enterobacter cloacae* que poseen codificada esta enzima en su cromosoma [58].

La combinación de temocilina con fosfomicina también ha demostrado ser sinérgica *in vitro* e *in vivo*, además de prevenir la aparición de mutantes resistentes, frente a *E. coli* con carbapenemasas de tipo KPC e incluso OXA-48, que confieren resistencia a temocilina [59].

En *P. aeruginosa* existe una vía alternativa unida al reciclaje del peptidoglicano, que evita su síntesis *de novo*. Este hecho podría explicar la menor actividad de fosfomicina en este microorganismo. Los inhibidores del reciclaje del peptidoglicano han demostrado incrementar su sensibilidad [60].

Respecto a los antibióticos betalactámicos, ceftolozano-tazobactam en combinación con fosfomicina ha demostrado sinergia *in vitro*, lo que podría tener utilidad en el tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* multirresistente [61]. Así mismo, la asociación con meropenem en modelo de infección de fibra hueca (*hollow-fiber*) potenció el efecto bactericida y evitó la aparición de mutantes resistentes [62].

Combinaciones frente a bacterias grampositivas. La asociación de fosfomicina y daptomicina es una de las estrategias más estudiadas frente a los grampositivos. En una revisión reciente en la que se reunieron casos de infección por microorganismos grampositivos tratados con distintas combinaciones con fosfomicina y resultados de curvas de muerte en SARM y SASM, la asociación con daptomicina demostró ser la más efectiva [63]. En un modelo animal de endocarditis por SARM, se demostró la acción bactericida y sinérgica de esta asociación, donde además se mejoró la proporción de vegetaciones estériles y el inóculo bacteriano en las vegetaciones [64]. Así mismo, en ERV, daptomicina asociado con fosfomicina demostró sinergia *in vitro* y en un modelo de PK-PD [65]. En SARM con sensibilidad intermedia a los glicopéptidos, la asociación con imipenem o con ceftriaxona en modelo animal y en curvas de muerte resultó sinérgica [66]. Frente a SARM, también se ha demostrado sinergia *in vitro* con los métodos de curvas de muerte bacteriana o tablero de ajedrez de fosfomicina con linezolid [67] rifampicina tigeciclina [68] ácido fusídico [69] o quinupristina-dalfopristina [70].

CONCLUSIONES

El aumento en el conocimiento microbiológico y uso clínico de fosfomicina ha aumentado en los últimos años. Sin embargo, aún quedan algunos aspectos por definir como son los relacionados con su estudio de sensibilidad *in vitro* o los parámetros PK-PD que mejor predicen su eficacia clínica. A pesar de ello y de la introducción de nuevos antimicrobianos con actividad frente a microorganismos multirresistentes, su uso tanto empírico como dirigido, sola o en asociación con otros antimicrobianos, se ha incrementado, siendo imprescindible hoy en día necesario disponer de la fosfomicina en los países con mayores tasas de resistencia, tal y como lo avalan los estudios de vigilancia de la resistencia y las guías de uso clínico.

CONFLICTOS DE INTERÉS

RC ha participado en actividades de formación organizadas por ERN, Pfizer y MDS.

AGRADECIMIENTOS

MDA está financiada por el iABC (referencia 115721-2) de la *Innovative Medicines Initiative* de la Comisión Europea.

REFERENCIAS

1. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:321–47. doi:10.1128/CMR.00068-15.
2. Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomicin: From bench to bedside. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018. doi:10.1016/j.ijggc.2010.08.005.
3. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008;46:1069–77. doi:10.1086/527442.

4. 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.
5. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms E, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomicin: pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics* 2017;6:24. doi:10.3390/antibiotics6040024.
6. 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;61:1–11. doi:10.1128/AAC.00476-17.
7. 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.
8. Oliva A, Furustrand Taffin U, Maiolo EM, Jeddari S, Bétrisey B, Trampuza A. Activities of fosfomicin and rifampin on planktonic and adherent *Enterococcus faecalis* strains in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1284–93. doi:10.1128/AAC.02583-12.
9. Mazzei T, Cassetta MI, Fallani S, Arrigucci S, Novelli A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antimicrobial agents for the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:35–41. doi:10.1016/j.ijantimicag.2006.05.019.
10. 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.
11. Louie A, Maynard M, Duncanson B, Nole J, Vicchiarelli M, Drusano GL. Determination of the dynamically linked indices of fosfomicin for *Pseudomonas aeruginosa* in the hollow fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62:1–9. doi:10.1128/AAC.02627-17.
12. Castañeda-García A, Blázquez J, Rodríguez-Rojas A. Molecular mechanisms and clinical impact of acquired and intrinsic fosfomicin resistance. *Antibiotics* 2013; 2:217–36. doi:10.3390/antibiotics2020217.
13. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomicin: mechanisms, frequency and clinical consequences. *Int J Antimicrob Agents* 2018. doi:10.1103/PhysRevB.83.075123.
14. Yang TY, Lu PL, Tseng SP. Update on fosfomicin-modified genes in Enterobacteriaceae. *J Microbiol Immunol Infect* 2017. doi:10.1016/j.jmii.2017.10.006.
15. Nilsson AI, Otto B, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological costs and mechanisms of fosfomicin resistance in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:2850–8. doi:10.1128/AAC.47.9.2850.
16. Ballester-Téllez M, Docobo-Pérez F, Portillo-Calderón I, Rodríguez-Martínez JM, Racero L, Ramos-Guelfo MS, et al. Molecular insights into fosfomicin resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2017;72: 1303–9. doi:10.1093/jac/dkw573.
17. Lucas AE, Ito R, Mustapha MM, McElheny CL, Mettus RT, Bowler SL, et al. Frequency and mechanisms of spontaneous fosfomicin nonsusceptibility observed upon disk diffusion testing of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol* 2018;56:1–7. doi:10.1128/JCM.01368-17.
18. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X-H, Falagas ME. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:255–68. doi:10.1093/jac/dkr466.
19. VanScoy B, McCauley J, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, Ambrose PG. Relationship between fosfomicin exposure and amplification of *Escherichia coli* subpopulations with reduced susceptibility in a hollow-fiber infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5141–5. doi:10.1128/AAC.00355-16.
20. 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;23:363–72. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.005.
21. Díez-Aguilar M, Morosini MI, Tedim AP, Rodríguez I, Akta Z, Cantón R. Antimicrobial activity of fosfomicin-tobramycin combination against *Pseudomonas aeruginosa* isolates assessed by time-kill assays and mutant prevention concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59. doi:10.1128/AAC.00822-15.
22. Chen J, Wang D, Ding Y, Zhang L, Li X. Molecular epidemiology of plasmid-mediated fosfomicin resistance gene determinants in *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in China. *Microb Drug Resist* 2018;mdr.2018.0137. doi:10.1089/mdr.2018.0137.
23. Benzerara Y, Gallah S, Hommeril B, Genel N, Decré D, Rottman M, et al. Emergence of plasmid-mediated fosfomicin-resistance genes among *Escherichia coli* isolates, France. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1564–7. doi:10.3201/eid2309.170560.
24. Ito R, Pacey MP, Mettus RT, Sluis-Cremer N, Doi Y. Origin of the plasmid-mediated fosfomicin resistance gene fosA3. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:373–6. doi:10.1093/jac/dkx389.
25. Díez-Aguilar M, Morosini M-I, 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. doi:10.1128/AAC.00589-13.
26. Hirakawa H, Kurabayashi K, Tanimoto K, Tomita H. Oxygen limitation enhances the antimicrobial activity of fosfomicin in *Pseudomonas aeruginosa* following overexpression of glpT Which encodes glycerol-3-phosphate/fosfomicin symporter. *Front Microbiol* 2018;9:1950. doi:10.3389/fmicb.2018.01950.
27. Camarlinghi G, Parisio EM, Antonelli A, Nardone M, Coppi M, Giani T, et al. Discrepancies in fosfomicin susceptibility testing of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* with various commercial methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018;2018–20. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.07.014.

28. van Mens SP, ten Doesschate T, Kluytmans-van den Bergh MFO, Mouton JW, Rossen JWA, Verhulst C, et al. Fosfomicin Etest for Enterobacteriaceae: Interobserver and interlaboratory agreement. *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:678–81. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.06.014.
29. Díez-Aguilar M, Martínez-García L, Cantón R, Morosini MI. Is a new standard needed for diffusion methods for in vitro susceptibility testing of fosfomicin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60. doi:10.1128/AAC.02237-15.
30. Flamm RK, Rhomberg PR, Watters A, Sweeney K, Ellis-Grosse EJ, Shortridge D. Activity of fosfomicin when tested against US contemporary bacterial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2018. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.010.
31. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:111–20. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009.
32. Mezzatesta ML, La Rosa G, Maugeri G, Zingali T, Caio C, Novelli A, et al. In vitro activity of fosfomicin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. *Int J Antimicrob Agents* 2017;49:763–6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020.
33. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum β -lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43–50. doi:10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
34. Bi W, Li B, Song J, Hong Y, Zhang X, Liu H, et al. Antimicrobial susceptibility and mechanisms of fosfomicin resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains from urinary tract infections in Wenzhou, China. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:29–34. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.02.010.
35. Bouxom H, Fournier D, Bouiller K, Hocquet D, Bertrand X. Which non-carbapenem antibiotics are active against extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae? *Int J Antimicrob Agents* 2018;52:100–3. doi:10.1016/j.ijantimicag.2018.03.014.
36. Oteo J, Bautista V, Lara N, Cuevas O, Arroyo M, Fernández S, et al. Parallel increase in community use of fosfomicin and resistance to fosfomicin in extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:2459–63. doi:10.1093/jac/dkq346.
37. Fransen F, Hermans K, Melchers MJB, Lagarde CCM, Meletiadis J, Mouton JW. Pharmacodynamics of fosfomicin against ESBL- and/or carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:3374–81. doi:10.1093/jac/dkx328.
38. Perdigoão-Neto L V., Oliveira MS, Rizek CF, Carrilho CMDM, Costa SF, Levin AS. Susceptibility of multiresistant gram-negative bacteria to fosfomicin and performance of different susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1763–7. doi:10.1128/AAC.02048-13.
39. Bilal H, Peleg AY, McIntosh MP, Styles IK, Hirsch EB, Landersdorfer CB, et al. comment on: Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinants of fosfomicin activity against *Pseudomonas aeruginosa* using a dynamic in vitro model. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:1570–8. doi:10.1093/jac/dky045.
40. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Kapaskelis A, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:497–9. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.01.010.
41. Lu C-L, Liu C-Y, Huang Y-T, Liao C-H, Teng L-J, Turnidge JD, et al. Antimicrobial susceptibilities of commonly encountered bacterial isolates to fosfomicin determined by agar dilution and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4295–301. doi:10.1128/AAC.00349-11.
42. López Díaz MC, Ríos E, Rodríguez-Avial I, Simaluiza RJ, Picazo JJ, Culebras E. In-vitro activity of several antimicrobial agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates expressing aminoglycoside-modifying enzymes: potency of plazomicin alone and in combination with other agents. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:191–6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.01.039.
43. Wu D, Chen Y, Sun L, Qu T, Wang H, Yu Y. Prevalence of fosfomicin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from patients in a university hospital in China, 2013–2015. *Jpn J Infect Dis* 2018;312–4. doi:10.7883/yoken.JIID.2018.013.
44. Guo Y, Tomich AD, McElheny CL, Cooper VS, Tait-Kamradt A, Wang M, et al. High-level fosfomicin resistance in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1902–4. doi:10.3201/eid2311.171130.
45. Tang HJ, Chen CC, Zhang CC, Su BA, Li CM, Weng TC, et al. In vitro efficacy of fosfomicin-based combinations against clinical vancomycin-resistant *Enterococcus* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;77:254–7. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.012.
46. Rodríguez-Martínez J, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomicin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *J ...* 1992;30:366–8.
47. Shi J, Mao NF, Wang L, Zhang HB, Chen Q, Liu H, et al. Efficacy of combined vancomycin and fosfomicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms in vivo. *PLoS One* 2014;9:1–14. doi:10.1371/journal.pone.0113133.
48. Mihailescu R, Tabin UF, Corvec S, Oliva A, Betrisey B, Borens O, et al. High activity of fosfomicin and rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:2547–53. doi:10.1128/AAC.02420-12.
49. Tang HJ, Chen CC, Cheng KC, Toh HS, Su BA, Chiang SR, et al. In vitro efficacy of fosfomicin-containing regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:944–50. doi:10.1093/jac/dkr535.
50. Chai D, Liu X, Wang R, Bai Y, Cai Y. Efficacy of linezolid and fosfomicin in catheter-related biofilm infection caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomed Res Int* 2016;2016. doi:10.1155/2016/6413982.
51. Díez-Aguilar M, Morosini MI, Köksal E, Oliver A, Ekkelenkamp M, Cantón R. Use of Calgary and microfluidic BioFlux systems to test the activity of fosfomicin and tobramycin alone and in combina-

- tion against cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62. doi:10.1128/AAC.01650-17.
52. Anderson GG, Kenney TF, Macleod DL, Henig NR, O'Toole G a. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on cultured airway cells by a fosfomicin/tobramycin antibiotic combination. *Pathog Dis* 2013;67:39–45. doi:10.1111/2049-632X.12015.
53. Field TR, White A, Elborn JS, Tunney MM. Effect of oxygen limitation on the in vitro antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* grown planktonically and as biofilms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:677–87. doi:10.1007/s10096-005-0031-9.
54. Yu W, Zhou K, Guo L, Ji J, Niu T, Xiao T, et al. In vitro pharmacokinetics/pharmacodynamics evaluation of fosfomicin combined with amikacin or colistin against KPC2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7. doi:10.3389/fcimb.2017.00246.
55. Wang J, He JT, Bai Y, Wang R, Cai Y. Synergistic activity of colistin/fosfomicin combination against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model. *Biomed Res Int* 2018;2018. doi:10.1155/2018/5720417.
56. Zhao M, Bulman ZP, Lenhard JR, Satlin MJ, Kreiswirth BN, Walsh TJ, et al. Pharmacodynamics of colistin and fosfomicin: A "treasure trove" combination combats KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1985–90. doi:10.1093/jac/dkx070.
57. Yu W, Shen P, Bao Z, Zhou K, Zheng B, Ji J, et al. In vitro antibacterial activity of fosfomicin combined with other antimicrobials against KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2017;50:237–41. doi:10.1016/j.ijantimicag.2017.03.011.
58. Ito R, Tomich AD, McElheny CL, Mettus RT, Sluis-Cremer N, Doi Y. Inhibition of fosfomicin resistance protein fosa by phosphonofornate (foscarnet) in multidrug-resistant gram-negative pathogens Ryota. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61. doi:10.1128/AAC.01424-17.
59. Berleur M, Guérin F, Massias L, Chau F, Poujade J, Cattoir V, et al. Activity of fosfomicin alone or combined with temocillin in vitro and in a murine model of peritonitis due to KPC-3- or OXA-48-producing *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2018. doi:10.1093/jac/dky283.
60. Hamou-Segarra M, Zamorano L, Vadlamani G, Chu M, Sanchez-Diener I, Juan C, et al. Synergistic activity of fosfomicin, β -lactams and peptidoglycan recycling inhibition against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2017;72:448–54. doi:10.1093/jac/dkw456.
61. Monogue ML, Nicolau DP. Antibacterial activity of ceftolozane/tazobactam alone and in combination with other antimicrobial agents against MDR *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:942–52. doi:10.1093/jac/dkx483.
62. Drusano GL, Neely M, Yamada W, Duncanson B, Brown D, Maynard M, et al. The combination of fosfomicin plus meropenem is synergistic for *Pseudomonas aeruginosa* PA01 in a Hollow Fiber Infection Model (HFIM). *Antimicrob Agents Chemother* 2018;70:60:1–32. doi:10.1128/AAC.00183-18.
63. Coronado-Álvarez NM, Parra D, Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomicin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018. doi:10.1016/j.eimc.2018.05.009.
64. García-De-La-Mària C, Gasch O, García-Gonzalez J, Soy D, Shaw E, Ambrosioni J. The combination of daptomycin and fosfomicin has of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:1–8.
65. Snyder ADH, Werth BJ, Nonejuie P, McRoberts JP, Pogliano J, Sakoulas G, et al. Fosfomicin enhances the activity of Daptomycin against Vancomycin-Resistant enterococci in an in Vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5716–23. doi:10.1128/AAC.00687-16.
66. Del Río A, García-de-la-Mària C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, Soy D, et al. Fosfomicin plus β -lactams as synergistic bactericidal combinations for experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:478–86. doi:10.1128/AAC.02139-15.
67. Xu-hong Y, Falagas ME, Dong W, Karageorgopoulos DE, De-feng L, Rui W. *In vitro* activity of fosfomicin in combination with linezolid against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot (Tokyo)* 2014;67:369–71. doi:10.1038/ja.2014.5.
68. Simonetti O, Morroni G, Ghiselli R, Orlando F, Brenciani A, Xhuvellaj L, et al. *In vitro* and in vivo activity of fosfomicin alone and in combination with rifampin and tigecycline against Gram-positive cocci isolated from surgical wound infections. *J Med Microbiol* 2018;67:139–43. doi:10.1099/jmm.0.000649.
69. Yu X-H, Song X-J, Cai Y, Liang B-B, Lin D-F, Wang R. *In vitro* activity of two old antibiotics against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot (Tokyo)* 2010;63:657–9. doi:10.1038/jja.2010.105.
70. Duez J-M, Adochitei A, Péchinot A, Siebor E, Sixt N, Neuwirth C. *In vitro* combinations of five intravenous antibiotics with dalfo-pristin-quinupristin against *Staphylococcus aureus* in a 3-Dimensional Model. *J Chemother* 2013;20:684–9. doi:10.1179/joc.2008.20.6.684.

Aspectos actuales en fosfomicina

Alicia Rodríguez-Gascón^{1,2}
Andrés Canut-Blasco^{3,4}

Descifrando la farmacocinética y farmacodinamia de fosfomicina

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

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

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

⁴Instituto 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

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

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

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

Población de estudio	Nº de pacientes	Dosis de fosfomicina	Parámetro farmacocinético				
			Vd (L)	t _{1/2} (h)	Cl (L/h)	C _{max} (mg/L)	AUC ₀₋₄ (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 ≤ 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 _{>MIC} >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 ^a	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	
CMI (mg/L)	Probabilidad AUC ₂₄ /CMI > 24 (para <i>Enterobacteriales</i>)				Probabilidad AUC ₂₄ /CMI > 15 (para <i>P. aeruginosa</i>)				
	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 ^a	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 _{ss} > 32 mg/L	100	100						
	Probabilidad C _{ss} > 64 mg/L	70	98						
	Probabilidad C _{ss} > 128 mg/L	0	4						

En gris, valores ≥90%, en negrita, valores ≥80 and <90%. ^aPunto 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 CMI₉₀ 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 CMI₉₀ 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 CMI₉₀ 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 CMI₉₀ 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 CMI₉₀ (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.ijac.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.



Aspectos actuales en fosfomicina

Javier Veganzones
Ana Montero
Emilio Maseda

Nuevas evidencias del uso de fosfomicina en la bacteriemia y endocarditis infecciosa

Servicio de Anestesia, Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid

RESUMEN

Existe una creciente preocupación por el aumento de las tasas de resistencia de múltiples patógenos y la limitada disponibilidad de nuevos antibióticos frente a ellos. En este contexto fosfomicina resulta de gran interés por su actividad frente a una amplia gama de estos microorganismos. En concreto en este tema repasaremos los alentadores datos en cuanto a su uso en el tratamiento de infecciones bacteriemias por gramnegativos, así como su papel frente a dos de los principales causantes de bacteriemias y endocarditis a nivel mundial, tanto de origen nosocomial como de la comunidad, como son los enterococos, cuya creciente resistencia a glucopéptidos y aminoglucósidos supone una seria amenaza, y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, cuya infección, a pesar de los esfuerzos, sigue asociándose a una elevada morbi-mortalidad y un alto riesgo de complicaciones. Fosfomicina por tanto, supone en este sentido, y gracias además a su gran capacidad sinérgica con diversos antibióticos, una herramienta en la ampliación del armamentario terapéutico frente a este tipo de infecciones.

Palabras clave: fosfomicina, bacteriemia, endocarditis infecciosa, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, gramnegativos.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe un preocupante aumento de las tasas de resistencia a antibióticos entre patógenos grampositivos y gramnegativos, lo que supone un incremento en la mortalidad y estancia hospitalaria. Todo ello impone la necesidad de búsqueda de estrategias de tratamiento alternativas. Dada la disponibilidad limitada de nuevos antimicrobianos, la

reevaluación de moléculas antiguas parece una opción interesante. En este sentido la fosfomicina ha suscitado gran interés, puesto que, pese a ser un antibiótico antiguo permanece activo frente a una amplia gama de patógenos problemáticos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), los enterococos resistentes a glucopéptidos, y las enterobacterias resistentes a múltiples antimicrobianos. Su mecanismo de acción único junto con su amplio espectro y su potencial sinérgico con otros antibióticos convierten a fosfomicina en un candidato prometedor para el tratamiento de pacientes con infecciones sistémicas complejas.

FOSFOMICINA

Fosfomicina, descubierta en España en 1969 [1], se trata de un fármaco bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular [2], impidiendo la formación del ácido N-acetilmurámico del peptidoglicano de la pared bacteriana. Esta acción inhibitoria tiene lugar en un paso anterior a la acción de betalactámicos o glucopéptidos. Fosfomicina es un agente hidrófilo, con un peso molecular bajo (PM 138) y una unión a proteínas muy baja, lo que le permite una elevada difusión tisular. También penetra y difunde adecuadamente en biopelículas, no solo actuando sobre los microorganismos sino también produciendo modificaciones en la estructura de la misma [3]. Se elimina casi exclusivamente mediante filtración glomerular. El parámetro de efectividad farmacocinético-farmacodinámico que hay que considerar para alcanzar el objetivo terapéutico es el área bajo la curva/CMI y presenta efecto postantibiótico.

El espectro de fosfomicina es amplio y abarca a la mayoría de las bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, incluyendo muchas variedades resistentes a antibióticos como: *Staphylococcus aureus*, incluso SARM [4], enterococos, incluso resistentes a vancomicina [5], *Enterobacteriaceae*, incluso productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) [6], *Pseudomonas aeruginosa* (con tasas variables de resistencia intrínseca) [7]. Fosfomicina ejerce efectos inmunomoduladores

Correspondencia:
Emilio Maseda
Servicio de Anestesia, Cuidados Críticos Quirúrgicos, Hospital Universitario La Paz,
Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid
Tfno.: 917277273
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

al alterar la función de linfocitos, monocitos y neutrófilos, así como la respuesta aguda de citoquinas inflamatorias *in vitro* e *in vivo*. Todo ello da como resultado una mayor capacidad bactericida a los neutrófilos en su presencia en comparación con otros antimicrobianos [8]. Su mecanismo de acción único hace que la resistencia cruzada sea poco común y permite la sinergia con otros antimicrobianos [9], como ponen de manifiesto numerosos trabajos en la literatura que expondremos a continuación. En general se considera un fármaco seguro. No obstante, se han comunicado casos de insuficiencia cardíaca secundaria a sobrecarga de sodio tras la administración de su formulación intravenosa [10].

BACTERIEMIA POR GRAMNEGATIVOS

La mayoría de los datos que apoyan el uso de fosfomicina en infecciones causadas por microorganismos gramnegativos multiresistentes tienen su origen en estudios observacionales que implican un número muy limitado de pacientes, en los cuales además, fosfomicina es generalmente empleada como parte de un régimen en combinación con otros agentes. Todo ello unido a la falta de un grupo comparador adicional limita las conclusiones que se pueden extraer de los datos disponibles.

Las infecciones bacteriémicas causadas por microorganismos gramnegativos multiresistentes tienen un mal pronóstico. El diagnóstico precoz y el inicio de la terapia antimicrobiana óptima resultan claves en la mejora de los resultados. Así en un estudio de cohorte realizado en un hospital español entre 2010 – 2012 que incluyó 40 pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48, la mortalidad observada fue del 65%. Los pacientes eran mayoritariamente ancianos con comorbilidades significativas (57,5% malignidad subyacente), expuestos a antibióticos y a procedimientos invasivos durante su ingreso. La fuente más frecuente de bacteriemia fue la urinaria. Amikacina, colistina y fosfomicina fueron los antibióticos que con mayor frecuencia se mantuvieron eficaces frente a los aislamientos de OXA-48, pero ninguno por sí solo fue activo de manera uniforme. Los pacientes fueron tratados mayoritariamente con combinaciones de antibióticos activos frente al patógeno implicado, empleando monoterapia solo en casos muy seleccionados (pacientes de menor gravedad y foco controlado). De los cinco pacientes que fueron tratados con fosfomicina intravenosa (cuatro recibieron terapia de combinación con colistina y uno con tigeciclina) el fallecimiento a causa de la infección fue comunicado en dos de los mismos [11].

Papel de fosfomicina. Los datos preliminares del uso de fosfomicina en combinación con otros agentes para el tratamiento de infecciones bacteriémicas por microorganismos gramnegativos multiresistentes son alentadores. Existe un ensayo clínico en curso, cuyo objetivo principal es demostrar la no inferioridad clínica de fosfomicina con respecto a meropenem en el tratamiento dirigido de infecciones bacteriémicas causadas por *Escherichia coli* productor de BLEE. En este

estudio multicéntrico se incluyen pacientes con bacteriemia secundaria a infección del tracto urinario causada por *E. coli* productor de BLEE y a continuación mediante un sistema de asignación al azar se incluye en una de las siguientes ramas de tratamiento: fosfomicina disódica intravenosa 4g/6h o meropenem intravenoso 1g/8h. Como objetivos secundarios se recogen entre otros la mortalidad hospitalaria y a los treinta días, la tasa de recurrencias, los días de estancia hospitalaria así como la seguridad y el desarrollo de resistencias a fosfomicina [12].

BACTERIEMIA / ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *S. AUREUS*

La bacteriemia estafilocócica es una entidad grave con una morbi-mortalidad elevada y un alto riesgo de complicaciones tales como la diseminación hematogena o la endocarditis. Es una de las principales causas de bacteriemia a nivel mundial tanto de origen nosocomial como de la comunidad, con una incidencia que varía desde 10 a 30 por 100.000 persona-año, y que a pesar de los esfuerzos en el manejo sigue presentando una elevada mortalidad tal y como demostraba un reciente estudio multinacional observacional que analizaba bases de datos de varios centros europeos mostrando una mortalidad del 29% a los 90 días, si bien este porcentaje varía con la edad, características del paciente y foco de infección [13]. Además de la mortalidad, son infecciones que se asocian a elevada morbilidad y costes sanitarios debido a ingresos hospitalarios y tratamientos antibióticos prolongados. Los factores que influyen en el pronóstico de la bacteriemia estafilocócica los podríamos dividir en 2 categorías:

En primer lugar aquellos no modificables y que incluirían los asociados al huésped (edad, comorbilidades), al patógeno (SARM) y al foco de infección, donde destaca especialmente la endocarditis infecciosa que tiene en la actualidad una mortalidad entre 16-25%, y donde *S. aureus* ha pasado a ser la primera causa en el mundo desarrollado [14]. De acuerdo con esto también es importante destacar el aumento global de la prevalencia de infecciones por SARM así como los cambios epidemiológicos a los que se asocia, que incluyen un aumento en la edad, presencia de más comorbilidades y adquisición relacionada con el medio sanitario principalmente. A esto se le añade el hecho de que la infección por SARM ha sido identificada en sí misma como factor de riesgo de mortalidad independiente tal y como se observa en un gran estudio multicéntrico observacional español que incluía más de 600 episodios de bacteriemia por SARM con una tasa de mortalidad >30% independientemente del tipo de tratamiento antibiótico administrado [15].

En segundo lugar, y en cuanto a los factores modificables, destacarían los relacionados con el manejo, diagnóstico precoz, control del foco y adecuado tratamiento antibiótico. En este sentido, circunstancias tales como la localización de la infección, una elevada carga bacteriana, o la presencia de material extraño, tal y como ocurre en las vegetaciones válvulas y abscesos, cobran especial importancia ya que pueden dificultar el manejo y la eficacia del tratamiento.

Papel de fosfomicina. Actualmente y según la recomendación de las últimas guías [16, 17] vancomicina se sigue considerando como primera opción terapéutica de la bacteriemia y endocarditis por SARM, junto con la daptomicina, ambas en monoterapia, a pesar de que se han descrito en la literatura fallos terapéuticos y la aparición de resistencias tanto a vancomicina como a daptomicina, que pueden llegar a ser de hasta el 15% [18, 19]. Concretamente las cepas de SARM con CMI para vancomicina mayores o iguales a 2 mg/L han aumentado de 5,6% en 2004 a 11,1% en 2009, asociándose además con unos peores resultados [20, 21].

En este contexto fosfomicina puede desempeñar un papel importante en la ampliación del armamentario terapéutico frente a este tipo de infecciones ya que presenta muy buena actividad frente a SASM y SARM, con tasas de sensibilidad superiores al 95%.

Terapia combinada. Varios estudios han analizado además la capacidad sinérgica de fosfomicina con diversos antibióticos [10]. En el caso concreto de SARM se ha visto como en presencia de fosfomicina SARM reduce la expresión de la PBP2A, aumentando así la sensibilidad a betalactámicos. Por ello en modelos experimentales de endocarditis (*in vitro* e *in vivo*) se ha evaluado la efectividad de fosfomicina combinada con diferentes betalactámicos contra SARM y cepas intermedias a glucopéptidos. De todas ellas, la combinación con imipenem en la más activa [22]. Este estudio multicéntrico evaluó la eficacia clínica y seguridad de fosfomicina asociada a imipenem como terapia de rescate para 16 pacientes con endocarditis por SARM o bacteriemia complicada. Los hemocultivos se negativizaron a las 72h después de la primera dosis en todos los casos, y la tasa de curación fue del 69% con sólo una muerte atribuible a SARM. La combinación fue segura en el 94% de los casos, aunque un paciente con cirrosis hepática falleció de fallo multiorgánico secundario a sobrecarga de sodio [23]. Más recientemente el mismo equipo ha realizado un ensayo clínico aleatorizado evaluando la eficacia y seguridad de imipenem asociado a fosfomicina en el tratamiento de bacteriemia por SARM y endocarditis, comparados con vancomicina sola. Aunque el estudio presentó defectos de reclutamiento y la muestra final no permitió un análisis robusto, proporciona una prueba de concepto que apoya futuras investigaciones [24].

Aunque la experiencia es limitada, se han observado también actividad sinérgica *in vitro* entre fosfomicina y daptomicina, y algunos casos han sido tratados con éxito [25,26]. Actualmente está en marcha un ensayo clínico [27] que aleatoriza pacientes con bacteriemia por SARM a tratamiento con daptomicina en monoterapia o combinado con fosfomicina. Existen también estudios acerca de la actividad sinérgica con linezolid con buenos resultados *in vitro* [28].

En 2013 la guía de la Sociedad Española de Quimioterapia sobre el tratamiento de la Infección Estafilocócica [29] situaba fosfomicina como opción terapéutica a tener en cuenta en la endocarditis por SARM sobre válvula nativa. Más recientemente otras guías [18, 30] han incluido su uso como alternativa en

combinación con cloxacilina, daptomicina o imipenem, en el tratamiento de las infecciones complicadas por SASM o SARM.

La bacteriemia por *S. aureus*, incluyendo endocarditis infecciosa, conlleva una elevada mortalidad y hasta un 50% de pacientes con fracaso de la terapia inicial con vancomicina y que requieren tratamiento de rescate. Por esta razón el empleo de nuevas estrategias, entre las cuales se incluye fosfomicina, es necesario para tratar efectivamente a estos pacientes y puede requerir terapias combinadas como terapia de rescate.

BACTERIEMIA / ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *ENTEROCOCCUS SPP*

Enterococcus spp se ha convertido en la tercera causa más frecuente de bacteriemia nosocomial, lo cual se asocia significativamente al riesgo de desarrollo de endocarditis infecciosa [15]. La endocarditis infecciosa enterocócica está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (90% de los casos) y, más raramente, por *E. faecium* (5%). El tratamiento médico de la endocarditis enterocócica supone un reto por dos motivos. Primero, los enterococos son altamente resistentes a la muerte inducida por antibióticos y suprimirlos requiere una administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones bactericidas sinérgicas de dos inhibidores de la pared celular (ampicilina más ceftriaxona) o un inhibidor de la pared celular con aminoglucósidos. En segundo lugar, debido a la resistencia de los enterococos a múltiples antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, y una creciente resistencia a glucopéptidos y aminoglucósidos [31]. La asociación de dosis altas de penicilina o ampicilina y un aminoglucósido (estreptomina o gentamicina) normalmente cura la endocarditis enterocócica, sin embargo la resistencia a aminoglucósidos supone un problema importante y una amenaza. Por ello se necesitan evaluar nuevas opciones terapéuticas tales como combinaciones sinérgicas [10]. Por estos motivos fosfomicina podría tener un papel útil y su asociación con ceftriaxona podría considerarse una opción terapéutica en el tratamiento antibiótico de la endocarditis por *E. faecalis*. [32]

BIBLIOGRAFÍA

1. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces. Science 1969; 166:122-123. doi:10.1126/science.166.3901.122.
2. Skarzynski T, Mistry A, Wonacott A, Hutchinson SE, Kelly VA, Duncan K. Estructura de UDP-N-acetilglucosamina enolpiruvil transferasa, una enzima esencial para la síntesis de peptidoglicano bacteriano, complejo con sustrato UDP-N-acetilglucosamina y la droga fosfomicina. Estructura 4 1996;1465-1474. doi: 10.1016/S0969-2126(96)00153-0.
3. Anderson GG, Kenney TF, Macleod DL, Henig NR, O'Toole GA. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on cultured airway cells by a fosfomicin/tobramycin antibiotic combination. Pathog Dis 2013; 67:39-45. doi:10.1111/2049-632X.12015.

4. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;18:921–944. doi:10.1517/13543780902967624.
5. Descourouez JL, Jorgenson MR, Wergin JE, Rose WE. Fosfomicin synergy in vitro with amoxicillin, daptomycin, and linezolid against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from renal transplant patients with infected urinary stents. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1518–1520. doi:10.1128/AAC.02099-12.
6. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:43–50. doi:10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
7. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:111–120. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009.
8. Krause R, Patruta S, Daxbock F, Fladerer P, Wenisch C. The effect of fosfomicin on neutrophil function. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:141–146. doi:10.1093/jac/47.2.141.
9. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:359–368. doi:10.1007/s00228-010-0794-5.
10. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:82–83. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.09.002.
11. Navarro-San Francisco, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Feb;19(2):E72–9. doi: 10.1111/1469-0691.12091.
12. Rosso-Fernández, Sojo-Dorado, Barriga et al. Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FO-REST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015 Mar 31;5(3):e007363. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007363.
13. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD et al. *Staphylococcus aureus* infection: a pooled analysis of five national prospective hospital-based cohort studies. *J Infect.* 2014 ; 68(3): 242–251. doi:10.1016/j.jinf.2013.10.015.
14. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435–1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
15. Gasch O et al. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1049–57. doi: 10.1111/1469-0691.12108
16. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18e55. Doi: 10.1093/cid/ciq146.
17. Habib G, Lancelotti P, Antunes MJ. ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): endorsed by European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
18. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:568–571. DOI: 10.1093/jac/dkt396.
19. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med* 2006; 355: 363. doi: 10.1056/NEJMoa053783
20. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2):193–200. Doi: 10.1086/524667
21. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(2):362–86. doi: 10.1128/CMR.05022-11
22. del Río A, García-de-la-Mària C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, Soy D, et al. Fosfomicin plus β -lactams as synergistic bactericidal combinations for experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60:478–486. doi:10.1128/AAC.02139-15.
23. del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59:1105–1112. Doi: 10.1093/cid/ciu580.
24. Pericàs JM, Moreno A, Almela M, García-de-la-Mària C, Marco F, Muñoz P et al. Efficacy and Safety of Fosfomicin Plus Imipenem vs. Vancomycin for Complicated Bacteremia and Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Randomized Clinical Trial. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(6):673–676. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.010.
25. Miró JM, Entenza JM, Del Río A et al. High-Dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating MSSA and MRSA endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511–5. doi:10.1128/AAC.06449-11.
26. Chen et al: High-dose daptomycin and fosfomicin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible

- Staphylococcus aureus: Case report. BMC Infectious Diseases 2011; 11:152. doi:10.1186/1471-2334-11-152.
27. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M et al. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. BMJ Open 2015;5:e006723. doi:10.1136/bmjopen-2014-006723.
 28. Yu Xu- hong et al. In vitro activity of fosfomicin in combination with linezolid against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antibiot (Tokyo). 2014 ;67(5):369-71. doi:10.1038/ja.2014.5.
 29. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M et al. Guidelines for antimicrobial treatment of the infection by *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter. 2013;26 Suppl 1:1-84. PMID: 23824510
 30. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin 2015; 33(9): 626-32. Doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.014.
 31. Habib G et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Rev Esp Cardiol. 2016;69(1):69.e1-e49. Doi:10.1016/j.recesp.2015.11.015.
 32. Farina C et al. In vitro Activity Effects of Twelve Antibiotics Alone and in Association against Twenty-Seven Enterococcus faecalis Strains Isolated from Italian Patients with Infective Endocarditis: High in vitro Synergistic Effect of the Association Ceftriaxone-Fosfomicin. Chemotherapy 2011;57:426-433. doi: 10.1159/000330458.

Aspectos actuales en fosfomicina

Laura Morata
Alex Soriano

Papel de la fosfomicina en la infección osteoarticular

Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Las infecciones osteoarticulares incluyen la artritis séptica y la osteomielitis, siendo los grampositivos los microorganismos aislados con mayor frecuencia. En los últimos años se ha observado un aumento del número de cepas resistentes en este tipo de infecciones lo que dificulta el tratamiento. Fosfomicina es activa frente a un elevado porcentaje de grampositivos y gramnegativos, incluyendo las cepas multirresistentes, y entre sus propiedades destacan una baja fijación proteica, bajo peso molecular y buena difusión al hueso. A continuación, se expondrán la actividad *in vitro*, parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de interés en las infecciones osteoarticulares, así como los modelos experimentales de osteomielitis e infección de cuerpo extraño y la experiencia clínica en este tipo de infecciones.

Palabras clave: fosfomicina, artritis, osteomielitis

INTRODUCCIÓN

Las infecciones osteoarticulares incluyen las siguientes entidades: artritis séptica y osteomielitis. En el caso de la artritis séptica, podemos distinguir entre las formas monoarticulares, siendo la rodilla la articulación más frecuentemente afectada y las formas poliarticulares que suelen implicar a pequeñas articulaciones periféricas. La osteomielitis se ha clasificado según el grado de afectación de la estructura anatómica del hueso (medular, superficial, localizada o difusa) o la fisiopatología de la infección. Esta última clasificación incluye las infecciones hematógenas, que afectan principalmente al esqueleto axial (columna vertebral) en el adulto y a los huesos largos en los

niños, que corresponderían a formas medulares de la clasificación anatómica. Las infecciones por contigüidad, que incluyen las osteomielitis secundarias a una exposición del hueso por pérdida de la integridad de la cobertura cutánea (pie diabético, úlcera por presión) y que se corresponden con formas anatómicas superficiales inicialmente aunque pueden progresar a formas localizadas o difusas si no se tratan de forma precoz. Por último, encontramos las osteomielitis por inoculación directa del microorganismo que engloban las infecciones secundarias a una fractura abierta o a la contaminación durante el acto quirúrgico. El riesgo de padecer una osteomielitis tras una fractura abierta depende del grado de la lesión, pero en formas graves, todavía >20% se complican con una osteomielitis. Sin embargo, la forma más frecuente de osteomielitis hoy en día es consecuencia de la contaminación bacteriana durante la cirugía de colocación de material ortopédico para sintetizar fracturas o de prótesis articulares para tratar la artrosis. La etiología de las infecciones osteoarticulares está dominada por los cocos grampositivos (CGP), aunque en los últimos años, particularmente en infecciones relacionadas con la colocación de material ortopédico, los bacilos gramnegativos (BGN) están en aumento [1-3].

Las infecciones sobre prótesis articulares (IPA) se producen en 1-3% de los casos según datos proporcionados por la encuesta de vigilancia epidemiológica de Cataluña (VINCAT), que incluye más de 7000 procedimientos anuales realizados en diferentes hospitales [4]. El envejecimiento de la población, con índices de comorbilidad elevados (diabetes mellitus, obesidad) y un incremento de microorganismos resistentes que potencialmente pueden contaminar la cirugía, hacen prever que la tasa de infección no se va a reducir y esto se acompaña de un coste económico importante [5]. Los CGP siguen siendo los patógenos aislados con mayor frecuencia, principalmente *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa-negativa (ECN). Datos recientes demuestran que la tasa de resistencia a la meticilina se sitúa en torno al 20% y >60%, respectivamente para *S. aureus* y ECN y para las fluoroquinolonas los porcentajes de

Correspondencia:
Alex Soriano
Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona
E-mail: asoriano@clinic.cat

resistencia son >30% en series de nuestro entorno [3,6]. Este dato es importante ya que los mejores resultados se han obtenido con la combinación de levofloxacino y rifampicina gracias a su mayor actividad frente a biopelículas bacterianas [7,8]. Por otro lado, un estudio de la epidemiología de estas infecciones en 19 hospitales españoles entre los años 2003 y 2012 demostró un incremento de los BGN y de su resistencia a fluoroquinolonas [3], hecho relevante ya que también en estos casos la inclusión de una quinolona en el tratamiento mejora el pronóstico, de nuevo gracias a su mayor actividad frente a biopelículas [9,10]. Pero el dato más preocupante del estudio es que un 16% de las infecciones estaban producidas por un microorganismo (grampositivo o gramnegativo) multirresistente. Esta situación requiere analizar alternativas terapéuticas entre las que destaca fosfomicina por su buena actividad frente a CGP [11] y BGN [12] multirresistentes, buena difusión al hueso y actividad frente a *S. aureus*, enterococo o BGN en diferentes modelos de infección sobre cuerpo extraño cuando se combina con otros antibióticos. Por este motivo, es interesante revisar las características de fosfomicina en términos de actividad *in vitro* e *in vivo*, así como la experiencia clínica en infecciones osteoarticulares con el fin de identificar sus indicaciones y formas de administración.

CARACTERÍSTICAS DE LA ACTIVIDAD *IN VITRO* DE FOSFOMICINA

Fosfomicina es un antibiótico bactericida tiempo dependiente de amplio espectro que actúa inhibiendo la síntesis de N-acetil-murámico y bloquea la síntesis de la pared bacteriana [13], aunque su actividad es menor frente a un inóculo elevado (10^8 UFC/mL) como el que podemos encontrar en algunas formas de osteomielitis [14] y que sugieren la necesidad de utilizar la fosfomicina en combinación. La CIM₉₀ frente a estafilococos, con independencia de la sensibilidad a meticilina, es <16 mg/L, <8 mg/L frente a *E. coli* y ≤ 32 -64 mg/L frente a un 50% de cepas de *K. pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia* o *Proteus* y un 20% de cepas de *P. aeruginosa*. Una de las particularidades de su actividad es que se mantiene a pH ácido [5-7] y en anaerobiosis. Los mecanismos que determinan la resistencia bacteriana en el seno de una biopelícula son múltiples, pero una característica de estas estructuras es que en los estratos más profundos el ambiente es ácido y pobre en O₂ [15]. Estos datos podrían explicar los buenos resultados obtenidos *in vitro* con fosfomicina frente a biopelículas de *S. aureus* y ECN [16,17]. Si bien no todos los modelos *in vitro* demuestran la eficacia de fosfomicina frente a biopelículas [18], si hay mayor unanimidad en la sinergia entre fosfomicina y vancomicina, teicoplanina, linezolid y ácido fusídico frente a biopelículas de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), e incluso en algunos modelos los resultados de la combinación con fosfomicina fueron superiores a los obtenidos con la combinación de estos antibióticos con rifampicina [19]. También podemos encontrar datos de sinergia frente a biopelículas de *P. aeruginosa* entre ciprofloxacino y fosfomicina ambos a concentraciones 3 x CMI [20]. Por otro lado, en la patogenia de la osteomielitis hay cada

vez más evidencia del papel de las formas intracelulares de *S. aureus* que se adaptan a esta ubicación mediante la formación de variantes de colonia pequeña que presentan tolerancia a múltiples antibióticos [21]. Fosfomicina ha demostrado eficacia frente a formas intracelulares de *S. aureus* a concentraciones terapéuticas, aunque no fue capaz de evitar la selección de variantes de colonia pequeña a diferencia de ofloxacino o rifampicina y sugiere la necesidad de utilizar combinaciones de fosfomicina en este tipo de infecciones [22]. Estos resultados se han trasladado a modelos animales de osteomielitis e infección sobre cuerpo extraño, con buenos resultados como se comenta más adelante.

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS DE FOSFOMICINA

Disponemos de 3 presentaciones de fosfomicina, la sal disódica para la administración intravenosa, la sal cálcica y el trometamol para administración oral. La biodisponibilidad oral de la sal cálcica es <20% y <40% para el trometamol, por lo que solo se recomienda el uso de la presentación intravenosa para el tratamiento de infecciones osteoarticulares. Con la administración intravenosa de 4-8 g se alcanza una concentración sérica de 200-400 mg/L y tiene una semivida de eliminación de 3h. Tiene una fijación protéica <5% y una masa molecular de 138 g/mol. Se ha determinado su concentración en hueso y tejido celular subcutáneo mediante la técnica de microdiálisis en 9 pacientes diabéticos con una osteomielitis que recibieron una dosis única de 100 mg/Kg y fueron sometidos a una cirugía para la exéresis de tejido necrótico, dejando la aguja de microdiálisis en la vecindad del tejido óseo infectado y el tejido celular subcutáneo [23]. El área bajo la curva (ABC) descrita por la concentración en el hueso y el tejido celular subcutáneo fue del 43% y 76% del ABC plasmática, respectivamente. La concentración máxima alcanzada en el hueso fue de 96 mg/L y en todos los casos la concentración a las 6h se mantuvo por encima de 32 mg/L. Teniendo en cuenta que el parámetro farmacodinámico que predice la eficacia de fosfomicina es un tiempo por encima de la CMI $\geq 50\%$, estos datos sugieren que la dosis de 100 mg/Kg (de acuerdo a peso ajustado) cada 8h es adecuada para microorganismos con CIM ≤ 32 mg/L. En caso de presencia de una colección supurada, especialmente si no se puede drenar inmediatamente, se recomienda una dosis de carga de 10 g para evitar el retraso en alcanzar la concentración deseada [24]. Estos datos pueden explicar, en parte, los resultados obtenidos en modelos experimentales de osteomielitis que se describen en un apartado posterior.

Clásicamente se ha considerado que fosfomicina selecciona con facilidad mutantes resistentes ya que en el laboratorio se ha determinado que la frecuencia de estas mutantes en *S. aureus* es relativamente elevada (10^{-5} - 10^{-6}) y la concentración que previene la mutante (CPM) se encuentra en 64 mg/L que, de acuerdo con los datos de difusión al hueso, sugieren que el riesgo de selección de mutantes es elevado. Sin embargo, un modelo *in vivo* de cuerpo extraño, exponiendo al animal a concentraciones entre la CMI y la CPM (ventana mutagén-

nica) no fue capaz de seleccionar mutantes resistentes [14], y de la misma forma no se seleccionaron mutantes durante el tratamiento de infecciones producidas por *E. coli* [25]. Los autores no identificaron una pérdida de competencia de las cepas resistentes y por tanto el motivo de este hallazgo debe buscarse en otra característica de fosfomicina. Recientemente, se ha demostrado que la actividad bactericida de neutrófilos y macrófagos no solo se lleva a cabo tras la fagocitosis en el interior de fagolisosomas mediante reacciones oxidativas, sino también a nivel extracelular mediante la liberación al medio de una malla de ADN y moléculas con acción antimicrobiana (elastasa, mieloperoxidasa) que atrapa a los microorganismos y tiene una acción bactericida [26]. Fosfomicina, ha demostrado *in vitro* que potencia ambas vías de actividad bactericida del sistema inmune [27] y ello podría explicar la no selección *In vivo* de mutantes resistentes incluso cuando la concentración se encuentra dentro de la ventana mutagénica.

EXPERIENCIA CON FOSFOMICINA EN MODELOS EXPERIMENTALES DE OSTEOMIELITIS E INFECCIÓN SOBRE CUERPO EXTRAÑO

Un modelo experimental de osteomielitis crónica por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) [28], mostró que la monoterapia con fosfomicina alcanza una tasa de curación >90% y fue más eficaz que daptomicina a una dosis que correspondería a 6 mg/kg/24h. En ningún caso se seleccionaron mutantes resistentes a fosfomicina. Entre los modelos de infección de cuerpo extraño, que pretenden simular la infección relacionada con implantes ortopédicos (material de osteosíntesis, prótesis articulares), podemos identificar uno que introduce una aguja de titanio en la tibia de una rata que posteriormente se contamina con un inóculo bacteriano elevado y un segundo modelo que se conoce como el modelo de la caja que consiste en colocar a nivel subcutáneo del animal una caja de teflón,

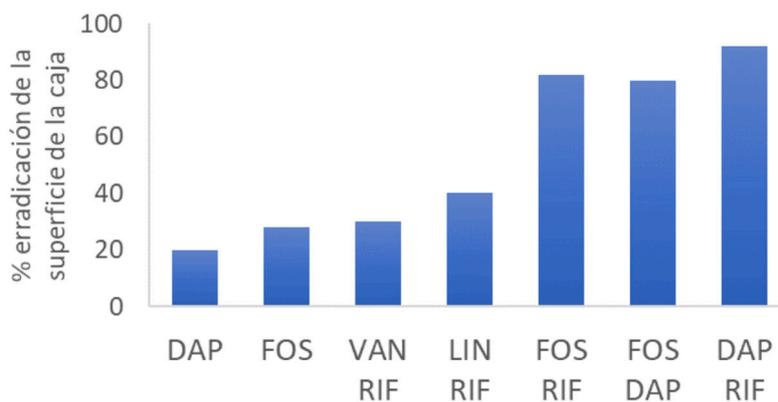


Figura 1 | Porcentaje de erradicación de un biopelícula de SARM en el modelo animal de infección de cuerpo extraño [32-38].

DAP: daptomicina; FOS: fosfomicina; VAN: vancomicina; RIF: rifampicina; LIN: linezolid.

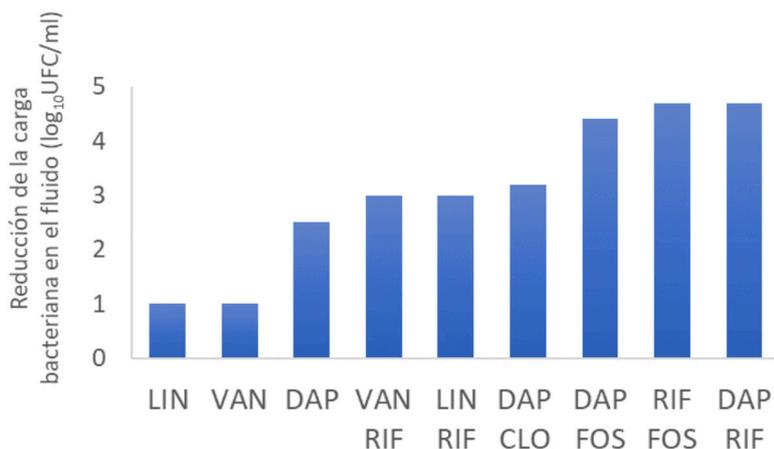


Figura 2 | Reducción de la carga bacteriana en el interior de la caja del modelo animal de cuerpo extraño por SARM [32-38].

DAP: daptomicina; FOS: fosfomicina; VAN: vancomicina; RIF: rifampicina; LIN: linezolid; CLO: cloxacilina.

Tabla 1 Resumen de la experiencia clínica con fosfomicina en la infección osteoarticular.

Autor/ año	Tipo de estudio	Nº de pacientes/ tipo de infección	Microorganismo aislado (%)	Dosis fosfomicina	Combinación	Duración antibiótico iv (media) Días	Seguimiento (media) Meses	Remisión n/ total evaluado (%)
Portier/ 1985 [38]	Prosp.	6 pacientes: 4 artritis 2 OM	SARM (100)	50 mg/kg, 6-8 horas	Cefotaxima	15	-	100
Meissner/ 1989 [39]	Prosp.	60 / OM crónica	<i>S. aureus</i> (56,7) ECN (25) <i>P. aeruginosa</i> (16,7)	5 g / 8 h (carga de 5 o 10 g)	-	13,9	37	73,6
Corti/2003 [40]	Retrosp.	103 niños / OM aguda	<i>S. aureus</i> (60,5) ^a ECN (15,8) <i>S. pyogenes</i> (7,9)	-	3 grupos:			23/23
					- fosfomicina (23)	17,5		
					- fosfomicina + otro antibiótico (47)	21,7	-	46/47 (98)
					- antibiotico no fosfomicina (33)	26,6		32/33 (97)
Luengo/2018 [41]	Retrosp.	1/ infección crónica de prótesis de cadera	<i>S. epidermidis</i> multirresistente	2 g / 6 h	Daptomicina 700 mg / día	42	24	100

Prosp: estudio prospectivo; Retrosp: estudio retrospectivo; OM: osteomielitis; ECN: *Staphylococcus coagulasa* negativo; ^aCalculado sobre los 38 pacientes con un aislamiento microbiológico.

multiperforada en cuyo interior se inocula el microorganismo a estudio. En el primer caso, tenemos dos estudios que evalúan la eficacia de fosfomicina, vancomicina, daptomicina y la combinación de daptomicina y fosfomicina frente a SARM [29,30]. En monoterapia, fosfomicina fue significativamente más eficaz que vancomicina y daptomicina y la combinación con daptomicina fue sinérgica. En ningún caso se seleccionaron mutantes resistentes a fosfomicina y cabe destacar que en todos los modelos aquí descritos utilizaron dosis de fosfomicina que en el animal comportaban niveles inferiores a los que podemos obtener en humanos con la dosis de 8 g/8h.

El modelo de la caja evalúa dos cosas, primero la reducción de microorganismos en el interior de la caja (población planctónica) y en segundo lugar el número de cajas esterilizadas o el número de microorganismos adheridos a la caja, en caso de no alcanzar la esterilización (población sénil). Frente a SARM, a diferencia de lo observado en los modelos de osteomielitis, la eficacia de fosfomicina en monoterapia fue limitada, sin embargo, la combinación con daptomicina y rifampicina fue muy sinérgica y ambas combinaciones se situaron como las más eficaces tanto en reducción de la población planctónica como sénil y con porcentajes de esterilización de la caja >70% [31,32]. Las figuras 1 y 2 resumen la actividad de diferentes antibióticos frente a SARM descrita en varios trabajos realizados con el modelo de la caja [32-38]. De nuevo, la selección de una mutante resistente fue excepcional.

El modelo de la caja, ha sido utilizado para estudiar la efi-

cacia de fosfomicina frente a *E. faecalis* y *E. coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Frente a *E. faecalis*, fosfomicina en monoterapia esterilizó el 43% de las cajas y aumentó de forma significativa con la asociación de gentamicina hasta el 58% [39]. Frente a *E. coli* productor de BLEE, fosfomicina en monoterapia fue más eficaz que tigeciclina, gentamicina o colistina, pero las combinaciones con fosfomicina mejoraron los resultados y en concreto la asociación de fosfomicina con colistina alcanzó la esterilización de la caja en el 67% de los casos [40]. Con este modelo no se han estudiado otros microorganismos con pocas alternativas terapéuticas como *E. faecium* resistente vancomicina (ERV), ECN resistente a metilina, otras enterobacterias productoras de BLEE/carbapenemasas o *P. aeruginosa*, en las que datos *in vitro* han mostrado resultados interesantes con fosfomicina en combinación con daptomicina frente a ERV [41] o con carbapenems frente a *P. aeruginosa* [42,43].

EXPERIENCIA CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES OSTEOARTICULARES CON FOSFOMICINA

La experiencia clínica del uso de fosfomicina en infección osteoarticular se limita a pequeñas series de casos que se describen en la tabla 1. En la primera [44], los autores estudiaron la actividad bactericida *in vitro* de varias cefalosporinas en combinación con netilmicina, amikacina, vancomicina y

fosfomicina en diez cepas de SARM. La combinación de cefotaxima con fosfomicina fue la más activa y fue evaluada en 6 pacientes con infección osteoarticular (4 artritis sépticas y 2 osteomielitis) por SARM. El tratamiento consistió en cefotaxima 25 mg / kg i.v y fosfomicina 50 mg / kg / 6-8 horas, durante una media de 15 días. Todos los pacientes toleraron bien el tratamiento y presentaron curación clínica y microbiológica sin recidiva posterior, aunque no especificaban la duración del seguimiento tras finalizar el antibiótico. Los autores confirmaron que la combinación fue sinérgica frente a las cepas aisladas en los 6 pacientes. Un segundo trabajo evaluó la adición de 5 g de fosfomicina cada 8 horas iv (con bolo inicial de 5 o 10 g) al tratamiento antibiótico de 60 pacientes con osteomielitis crónica post-traumática [45]. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *S. aureus* (56,7%), ECN (25%) y *P. aeruginosa* (16,7%), siendo todos ellos sensibles a fosfomicina. Tras una media de seguimiento de 37 meses, el 54,7% de los pacientes tuvo muy buena respuesta al tratamiento, mientras que el 26,4% fracasó. En 19 casos se pudo determinar la concentración de fosfomicina en el hueso y en todos ellos fue superior al valor de la CIM₉₀ del microorganismo aislado. Por último, Corti et al. [46] evaluó 103 niños con edades comprendidas entre 1 mes y 15 años con osteomielitis hematógenas agudas, producidas mayoritariamente por *S. aureus*. Los pacientes que recibieron tratamiento con fosfomicina en monoterapia (n=23) se compararon con los que recibieron fosfomicina en combinación con otro antibiótico (el 94% con un betalactámico) (n=47) y con los que recibieron cualquier otra pauta sin fosfomicina (n=33). La duración media del tratamiento endovenoso fue de 2,5, 3,1 y 3,8 semanas, respectivamente y sólo un paciente del grupo de fosfomicina requirió drenaje quirúrgico durante la hospitalización. Todos los pacientes presentaron una evolución favorable durante el tratamiento, con normalización de la proteína C-reactiva a las 2 semanas, excepto 1 paciente (2%) del grupo de combinación y 1 (3%) del grupo sin fosfomicina que recidivaron.

La experiencia clínica del uso de fosfomicina en infección de prótesis articulares se reduce a un solo caso descrito recientemente de infección por *S. epidermidis* multirresistente tratado con desbridamiento, daptomicina (10 mg/Kg) y fosfomicina (2g cada 6 horas) que presentó una evolución favorable a los dos años de seguimiento [47].

CONCLUSIONES

Fosfomicina mantiene una buena actividad frente a microorganismos grampositivos y gramnegativos, incluyendo un porcentaje elevado de cepas multirresistentes. Además, tiene una buena difusión al hueso y múltiples estudios *in vitro* y en modelo animal de infección de cuerpo extraño han demostrado su actividad frente a biopelículas. Destaca su actividad sinérgica con daptomicina, rifampicina, vancomicina, linezolid y ácido fusídico frente a biopelículas de grampositivos y colistina o ciprofloxacino en el caso de gramnegativos. Aunque la experiencia clínica es escasa, fosfomicina, empleada en combinación, puede ser eficaz en el tratamiento de infecciones osteoarticulares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lew DP1, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet. 2004;364(9431):369-79. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)16727-5
2. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. Lancet. 2010;375(9717):846-55. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)61595-6
3. Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. Clin Microbiol Infect. 2016;22(8):732.e1-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.05.004
4. <http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/vincat/documents/informes/informe-2017.pdf>
5. Moore AJ, Blom AW, Whitehouse MR, Goberman-Hill R. Deep prosthetic joint infection: a qualitative study of the impact on patients and their experiences of revision surgery. BMJ Open. 2015;5(12):e009495. Doi: 10.1136/bmjopen-2015-009495
6. Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, Zagra L, Romanò CL, Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. J Arthroplasty. 2017;32(8):2496-2500. Doi: 10.1016/j.arth.2017.03.005
7. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1395e401. Doi: 10.1093/jac/dkv481
8. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis. 2011;53: 334e40. Doi: 10.1093/cid/cir402
9. Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(11):4772-7. Doi: 10.1128/AAC.00188-09
10. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(11):0911-9. Doi: 10.1111/1469-0691.12649
11. Falagas ME, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Kastoris AC, Kapaskelis A, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomicin. Int J Antimicrob Agents. 2010;35(5):497-9. Doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.01.010
12. Tzouveleki LS, Markogiannakis A, Piperaki E, Souli M, Daikos GL. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Infect. 2014;20(9):862-72. Doi: 10.1111/1469-0691.12697
13. Gobernado M. Fosfomicin. Rev Esp Quimioter. 2003;16(1):15-40. PMID: 12750755
14. Mei Q, Ye Y, Zhu YL et al. Testing the mutant selection window hypothesis in vitro and in vivo with *Staphylococcus aureus* exposed to fosfomicin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2015;34(4):737-44. Doi: 10.1007/s10096-014-2285-6

15. Anderl JN, Zahller J, Roe F et al. Role of nutrient limitation and stationary-phase existence in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(4):1251-6. PMID: 12654654
16. Monzón M, Oteiza C, Leiva J et al. Biofilm testing of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: low performance of vancomycin in relation to other antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44(4):319-24. PMID: 12543535
17. Amorena B, Gracia E, Monzón M et al. Antibiotic susceptibility assay for *Staphylococcus aureus* in biofilms developed in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44(1):43-55. PMID: 10459809
18. Presterl E, Hajdu S, Lassnigg AM et al. Effects of azithromycin in combination with vancomycin, daptomycin, fosfomicin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(8):3205-10. Doi: 10.1128/AAC.01628-08
19. Tang HJ, Chen CC, Cheng KC et al. In vitro efficacy of fosfomicin-containing regimens against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in biofilms. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Apr;67(4):944-50. Doi: 10.1093/jac/dkr535
20. Kumon H, Ono N, Iida M et al. Combination effect of fosfomicin and ofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* growing in a biofilm. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(5):1038-44. PMID: 7625785
21. Tuchscher L, Kreis CA, Hoerr V. *Staphylococcus aureus* develops increased resistance to antibiotics by forming dynamic small colony variants during chronic osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):438-48. Doi: 10.1093/jac/dkv371
22. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N et al. Antimicrobial activity against intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):2029-36. Doi: 10.1128/AAC.04359-14
23. Schintler MV, Traummüller F, Metzler J et al. High fosfomicin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(3):574-8. Doi: 10.1093/jac/dkp230
24. Sauer mann R, Karch R, Langenberger H et al. Antibiotic abscess penetration: fosfomicin levels measured in pus and simulated concentration-time profiles. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(11):4448-54. Doi: 10.1128/AAC.49.11.4448-4454.2005
25. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH et al. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(2): 255-68. Doi: 10.1093/jac/dkr466
26. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004;303(5663):1532-5. Doi: 10.1126/science.1092385.
27. Shen F, Tang X, Cheng W et al. Fosfomicin enhances phagocyte-mediated killing of *Staphylococcus aureus* by extracellular traps and reactive oxygen species. *Sci Rep.* 2016;6:19262. Doi: 10.1038/srep19262.
28. Poepl W, Tobudic S, Lingscheid T et al. Efficacy of fosfomicin in experimental osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):931-3. Doi: 10.1128/AAC.00881-10.
29. Poepl W1, Lingscheid T1, Bernitzky D et al. Efficacy of fosfomicin compared to vancomycin in treatment of implant-associated chronic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5111-6. Doi: 10.1128/AAC.02720-13.
30. Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D et al. Daptomycin plus fosfomicin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):859-63. Doi: 10.1128/AAC.04246-14.
31. Mihailescu R, Furustrand T, Corvec S et al. High activity of Fosfomicin and Rifampin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(5):2547-53. Doi: 10.1128/AAC.02420-12.
32. Garrigós C, Murillo O, Lora-Tamayo J et al. Fosfomicin-daptomycin and other fosfomicin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(1):606-10. Doi: 10.1128/AAC.01570-12.
33. Murillo O, Doménech A, Garcia A et al. Efficacy of high doses of levofloxacin in experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(12):4011-7. PMID: 17015630
34. Murillo O, Doménech A, Euba G et al. Efficacy of linezolid alone and in combination with rifampin in staphylococcal experimental foreign-body infection. *J Infect.* 2008;57(3):229-35. doi: 10.1016/j.jinf.2008.07.003.
35. Murillo O, Garrigós C, Pachón ME et al. Efficacy of high doses of daptomycin versus alternative therapies against experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4252-7. doi: 10.1128/AAC.00208-09.
36. Garrigós C, Murillo O, Euba G et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(12):5251-6. doi: 10.1128/AAC.00226-10.
37. El Haj C, Murillo O, Ribera A et al. Comparative efficacies of cloxacillin-daptomycin and the standard cloxacillin-rifampin therapies against an experimental foreign-body infection by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(9):5576-80. doi: 10.1128/AAC.02681-14.
38. El Haj C, Murillo O, Ribera A et al. Daptomycin combinations as alternative therapies in experimental foreign-body infection caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;46(2):189-95. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.04.004.
39. Oliva A, Furustrand T, Maioli EM et al. Activities of fosfomicin and rifampin on planktonic and adherent *Enterococcus faecalis* strains in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1284-93. Doi: 10.1128/AAC.02583-12.

40. Corvec S, Furustrand T, Tafin U, Betrisey B et al. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(3):1421-7. Doi: 10.1128/AAC.01718-12.
41. Hall Snyder AD, Werth BJ, Nonejuie P et al. Fosfomicin Enhances the Activity of Daptomycin against Vancomycin-Resistant Enterococci in an In Vitro Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(10):5716-23. Doi: 10.1128/AAC.00687-16.
42. Drusano GL, Neely MN, Yamada WM et al. The Combination of Fosfomicin plus Meropenem Is Synergistic for *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in a Hollow-Fiber Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(12) pii: e01682-18. Doi: 10.1128/AAC.01682-18
43. Hamou-Segarra M, Zamorano L, Vadlamani G et al. Synergistic activity of fosfomicin, β -lactams and peptidoglycan recycling inhibition against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(2):448-454. Doi: 10.1093/jac/dkw456.
44. Portier H, Kazmierczak A, Lucht F et al. Cefotaxime in combination with other antibiotics for the treatment of severe methicillin-resistant staphylococcal infections. *Infection.* 1985;13 Suppl 1:S123-8. PMID: 3850854
45. Meissner A, Haag R, Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomicin medication in chronic osteomyelitis. *Infection.* 1989;17(3):146-51. PMID: 2661439
46. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG et al. Fosfomicin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child.* 2003;88(6):512-6. PMID: 12765918
47. Luengo G, Lora-Tamayo J, Paredes D et al. Daptomycin Plus Fosfomicin as Salvage Therapy in a Difficult-to-Treat Total Femoral Replacement Infection. *J Bone Jt Infect.* 2018;3(4):207-211. Doi: 10.7150/jbji.27811

Aspectos actuales en fosfomicina

Inmaculada López-Montesinos
Juan P. Horcajada

Fosfomicina oral e intravenosa en infecciones complicadas del tracto urinario

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar, Barcelona. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona

RESUMEN

La infección del tracto urinario es uno de los problemas más frecuentes y con mayor consumo de recursos de los sistemas de salud. Paralelamente, en los últimos años, debido al incremento de las resistencias a los antibióticos a nivel global, cada vez es más frecuente encontrar uropatógenos con múltiples mecanismos de resistencia, como las bacterias resistentes a quinolonas o las productoras de β -lactamasas de amplio espectro o de carbapenemasas. En este escenario, el rol de la fosfomicina ha cobrado una gran importancia dada su espectro de actividad frente a microorganismos multirresistentes tanto grampositivos como gramnegativos, convirtiéndose en una atractiva alternativa terapéutica. Con respecto a su uso en infección urinaria complicada, cada vez hay más experiencia clínica en pacientes con infecciones causada por gérmenes multirresistentes, infección urinaria recurrente o en poblaciones especiales como los trasplantados renales. Están en marcha estudios comparativos aleatorizados y series que aportarán mayor evidencia. No obstante, son necesarios más estudios para confirmar el enorme potencial de fosfomicina en la infección urinaria complicada en la era de la multirresistencia

Palabras clave: fosfomicina, infección del tracto urinario, multirresistencia, BLEE.

MAGNITUD DE LA INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA EN LA ERA DE LA MULTIRRESISTENCIA

La infección del tracto urinario (ITU) es uno de los problemas de salud que más frecuentemente afecta al ser humano, con una incidencia global estimada en torno a 18 episodios por 1.000 personas año, considerando sólo los casos de adquisición comunitaria [1]. No es de extrañar su alto impacto económico en los sistemas de salud con un coste estimado de entre 424 millones y 1,6 billones de dólares al año [2].

Se han propuesto diferentes formas de clasificar la ITU según el lugar de adquisición, el sitio anatómico de la infección o en función de la presencia de factores de riesgo del huésped, diferenciándose en este caso entre complicada (ITUc) vs no complicada. Se considera ITUc aquella que se da en pacientes de sexo masculino, edad avanzada, trasplantados renales (TR), con alteración funcional o anatómica del tracto urinario, presencia de catéteres urinarios y/o azoemia debida a enfermedad renal intrínseca [3, 4]. La ITU recurrente también se considera complicada. La importancia de diferenciar entre ITUc y no complicada radica en que la primera se asocia con aislamiento de gérmenes diferentes a *Escherichia coli* y relativamente más resistentes a los antibióticos [1] y, por ende, con una mayor probabilidad de recibir tratamiento inadecuado, de fracaso terapéutico, recurrencias, recaídas, complicaciones y mortalidad [5, 6]. Además, se caracterizan por recibir tratamientos más prolongados y de más amplio espectro que los pacientes con ITU no complicada [7, 8].

MICROBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

Aunque el espectro de los uropatógenos implicados en la ITUc puede variar entre otros aspectos con el patrón geográfico, el periodo o el tipo de sujeto a estudio, en general se ha observado que, aunque *E. coli* continúa siendo uno de los

Correspondencia:
Juan Pablo Horcajada
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital del Mar, Barcelona
E-mail: jhorcajada@psmar.cat

uropatógenos más frecuentes en la ITUc, cada vez es mayor el rol de otros microorganismos gramnegativos como *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, es frecuente aislar bacterias grampositivas como enterococos o *Staphylococcus* spp. así como *Candida* spp.. Por otra parte, el uso indiscriminado de antibióticos en los últimos años ha provocado un cambio en el perfil de sensibilidad de los antibióticos normalmente usados en el tratamiento de la ITU, como β -lactámicos y fluoroquinolonas. Diversos estudios han reportado una resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas que varía del 7 al 56%, así como un aumento de microorganismos productores de β -lactamasas de amplio espectro (BLEE) y AmpC, con la consiguiente resistencia o sensibilidad disminuida a β -lactámicos [9-13]. En el estudio multicéntrico español ITUBRAS-GEIH, el 13% de las ITU bacteriémicas relacionadas con los cuidados sanitarios eran causadas por enterobacterias productoras de BLEE y el 30% tenían sensibilidad reducida a amoxicilina-clavulánico [6]. Así, no es de extrañar que en los últimos años los llamados "antibióticos viejos" como polimixinas, aminoglucósidos o fosfomicina hayan ganado importancia en la práctica clínica.

FOSFOMICINA: CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

La fosfomicina es un antibiótico derivado del ácido fosfónico, aislado por primera vez en 1969 a través de cultivos de *Streptomyces* spp. [14]. Tiene una acción bactericida mediante de la inhibición de la enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferasa (MurA) en los primeros pasos de la síntesis de peptidoglucanos de la pared bacteriana [15]. Fosfomicina también actúa reduciendo la adherencia de las bacte-

rias a algunos epitelios, como el urinario [16]. Además, se ha demostrado que tiene un efecto inmunomodulador al suprimir la producción del factor de necrosis tubular α y algunas interleucinas (IL-1 β , IL-2, IL-8,...) así como mejorar la actividad fagocítica de los neutrófilos [17]. Con respecto a su acción sobre biofilms, estudios previos en modelos animales han demostrado que fosfomicina no sólo disminuye o erradica biofilms, sino que tiene capacidad para modificar su estructura per se. En este sentido, se ha estudiado sola o en combinación con otros antibióticos como vancomicina o quinolonas en el tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus* spp. [18] y *P. aeruginosa*, respectivamente [19].

Actualmente, fosfomicina está disponible en tres formulaciones, dos de ellas por vía oral en forma de fosfomicina trometamol (sobres granulados de 2 o 3 g) y fosfomicina cálcica (cápsulas de gelatina dura de 500 mg) y por intravenosa como fosfomicina disódica (de 1 a 8 g con ácido succínico como excipiente).

ESPECTRO DE ACTIVIDAD DE LA FOSFOMICINA FRENTE A UROPATÓGENOS

La actividad in vitro de fosfomicina se ha evaluado frente a una amplia gama de microorganismos tanto grampositivos como gramnegativos. Fosfomicina presenta gran actividad frente a *E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., y *Salmonella* spp [20-22]. Dada su ausencia de resistencia cruzada, fosfomicina es activa frente a enterobacterias multirresistentes, productoras de BLEE y carbapenemasas y también resistentes a quinolonas y cotrimoxazol (tabla 1). Esta propiedad la convierte en un

Tabla 1	Sensibilidad a fosfomicina en estudios realizados desde 2010.		
Perfil de resistencia	Microorganismo	Número de estudios (periodo de estudio)	Sensibilidad fosfomicina %
Enterobacterias productoras de BLEE	<i>E. coli</i>	30 (2010-2017)	81-100
	<i>K. pneumoniae</i>	13 (2011-2015)	40-95,2
	<i>Proteus</i> spp.	2 (2014)	50-72
	<i>E. cloacae</i>	1 (2010)	97
	<i>S. marcescens</i>	1 (2010)	84
	<i>C. freundii</i>	1 (2010)	95
Gramnegativos con resistencia o sensibilidad reducida a carbapenémicos	<i>K. pneumoniae</i> KPC	3 (2010-2015)	39,2-99
	<i>P. aeruginosa</i>	1 (2013)	80,6
Enterobacterias multirresistentes	<i>E. coli</i>	2 (2010-2012)	98,8-100
	<i>K. pneumoniae</i>	1 (2010)	90,5
Grampositivos	<i>S. aureus</i>	3 (2010-2013)	33,2-99,6; SARM 68,9-93,3
	<i>E. faecalis</i>	1 (2013)	96
	<i>E. faecium</i>	2 (2013)	76-100

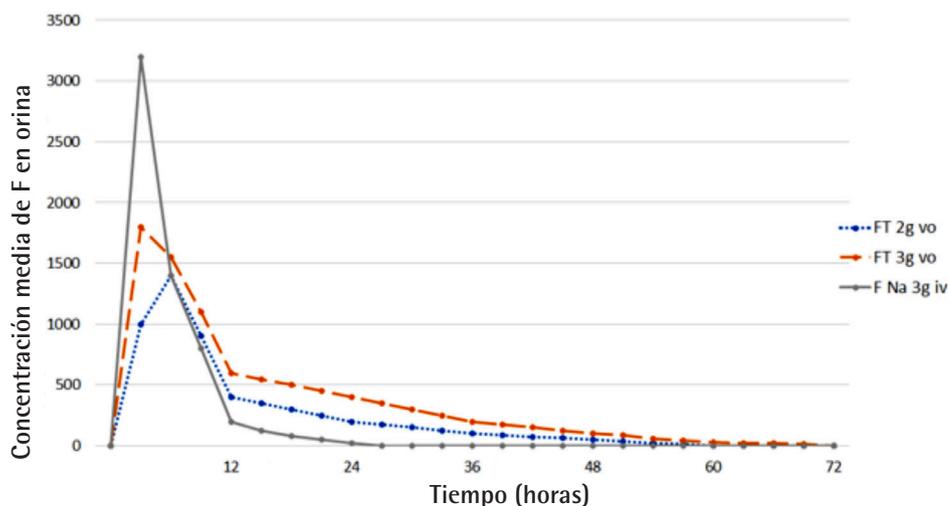


Figura 1 Concentración media en orina de fosfomicina tras 2 y 3 g de fosfomicina trometamol (FT) vía oral (vo) y 3g de fosfomicina disódica (F Na) intravenosa (iv). Adaptado de Bergan et al. [45].

fármaco muy útil y protagonista en la era de las multirresistencias. Estudios previos han mostrado que entre el 81 y 100% de cepas de *E. coli* productoras de BLEE siguen siendo sensibles a fosfomicina [23, 24]. En el caso de *Klebsiella* spp., la proporción en general es algo menor, aunque en algunos estudios data de hasta el 95,2% [25]. *Morganella morganii* es intrínsecamente resistente a fosfomicina [26]. Se considera activa frente a *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus* spp, independientemente de la resistencia a meticilina [20], excepto frente a *Staphylococcus capitis* y *Staphylococcus saprophyticus*, los cuales son intrínsecamente resistentes a fosfomicina. Tiene actividad frente a *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Aerococcus urinae* y *Helicobacter pylori* [27-30]. Con respecto a su actividad anaeróbica, ha demostrado eficacia frente a *Peptococcus* spp. y *Peptostreptococcus* spp., pero no contra *Bacteroides* spp. [31]. *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Mycobacterium tuberculosis* se consideran intrínsecamente resistentes a fosfomicina [32, 33]. Con respecto a la sensibilidad a fosfomicina de *P. aeruginosa*, aún no se ha establecido un punto de corte. Algunos estudios han considerado los aislados con CMI ≤ 64 mg/L como sensibles extrapolando los puntos de corte para enterobacterias de CLSI [33, 34]. La tabla 1 resume la sensibilidad a fosfomicina en los estudios más relevantes realizados desde 2010 hasta la fecha.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los mecanismos de resistencia a fosfomicina no suelen conferir resistencia cruzada a otros microorganismos. La resistencia intrínseca se basa en un cambio de aminoácidos en *murA* (ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*) [32] o en el reciclaje de peptidoglucano en la formación de la pared bacteriana en vez de la síntesis de novo a través de la enzima UDP-N-

acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferasa (*Pseudomonas* spp.) [35]. Por otra parte, la resistencia adquirida a fosfomicina suele desarrollarse a raíz de mutaciones en los genes que codifican los transportadores de fosfomicina (*glpT*, *uhpT*) de forma que se limita o, incluso bloquea, la entrada de fosfomicina en la célula [36]. Otros mecanismos menos frecuentes se basan en las enzimas modificadoras de la fosfomicina como FosA [37], FosB [38], FosC [39] o FosX [40], así como otros plásmidos que confieren co-resistencia a otros antibióticos como β -lactámicos, aminoglucósidos o quinolonas [25, 41, 42].

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LA FOSFOMICINA EN LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

La absorción de fosfomicina por vía oral se produce en el intestino delgado [43]. Fosfomicina trometamol presenta una biodisponibilidad oral que oscila entre el 34 y el 58% [20]. En el caso de la formulación cálcica, ésta se hidroliza con el pH gástrico, motivo por el cual su grado de absorción es significativamente menor que la formulada con trometamol: del 12 al 37% [44]. Fosfomicina se excreta de forma inalterada en orina en torno al 93-99% y apenas se une a proteínas plasmáticas, distribuyéndose ampliamente a tejidos como riñones, vejiga o próstata no inflamada [43].

Estudios previos han evaluado las concentraciones plasmáticas y urinarias de fosfomicina a diferentes dosis y formulaciones [45]. Así, por ejemplo, a las 2 horas de administrar una dosis de fosfomicina trometamol de 3 g por vía oral se alcanzan concentraciones máximas en orina que oscilan entre 1.053 mg/l y 3.749 mg/l, manteniéndose con una concentración media por encima de 128 mg/l (punto de corte estandarizado entre sensibilidad intermedia y completamente sensible) durante

al menos 36 h (figura 1). En la figura 1 se observa cómo las concentraciones urinarias de fosfomicina disódica caen por debajo de 128 mg/L en las primeras 12 horas de la administración iv, reflejando el largo período de absorción oral de fosfomicina trometamol. Con respecto a las concentraciones en plasma, a pesar de la mejoría en la biodisponibilidad oral con la formulación trometamol, las concentraciones máximas siguen siendo muy inferiores a las alcanzadas con la formulación intravenosa de fosfomicina disódica: a las 2,5 horas de la administración de 3g de fosfomicina trometamol la Cmax es de $21,8 \pm 4,8$ mg/l con un área bajo la curva (AUC) de $144,9 \pm 40,5$ mg×h/L. Los valores alcanzados con una dosis intravenosa de 3 g de fosfomicina disódica son Cmax de $370,6 \pm 92$ mg/L y AUC $443,6 \pm 48,9$ mg×h/L [45].

FOSFOMICINA EN MODELOS ANIMALES DE INFECCIÓN URINARIA

Fosfomicina se ha probado en algunos modelos murinos de infección urinaria. Recientemente se ha publicado un estudio que evaluaba los índices PK/PD de fosfomicina en modelos murinos con ITU ascendente por *E. coli* productora de BLEE, AmpC y carbapenemasas. En este estudio, se reducían de forma significativa el número de UFC/ml de *E. coli* sensibles a fosfomicina, incluyendo cepas multirresistentes [46]. El grupo de Lefort et al, evaluó en modelos murinos con ITU la combinación de fosfomicina con cefoxitina en cepas sensibles de *E. coli* BLEE CTX-M-15 vs. fosfomicina en monoterapia, encontrando que el tratamiento combinado era beneficioso en cuanto a reducción del recuento bacteriano y esterilización [47].

EXPERIENCIA CLÍNICA DE FOSFOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

Fosfomicina por vía oral. Fosfomicina trometamol 3g en monodosis se recomienda como uno de los tratamientos de primera línea de la infección urinaria no complicada, especialmente en mujeres y en infecciones producidas por *E. coli* [48]. Sin embargo, aunque la literatura es escasa y muy heterogénea, existe experiencia clínica en ITUc, no obstante, hasta la fecha no hay ensayos clínicos aleatorizados publicados que evalúen la eficacia de fosfomicina trometamol en ITUc. Está pendiente de iniciarse el estudio holandés FORECAST [49]. Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado y doble-ciego, de no inferioridad, que compara la secuenciación a vía oral (tras haber recibido al menos 48 horas de tratamiento endovenoso) con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas vs. fosfomicina trometamol 3 g cada 24h durante un total de 10 días en 240 mujeres con infección urinaria febril comunitaria causada por *E. coli*. El end point primario es la respuesta clínica a los 6-10 días post-tratamiento. También se evaluarán otros factores como la mortalidad, la erradicación microbiológica o los efectos adversos.

Diversos estudios han tratado de evaluar la eficacia de múltiples dosis de fosfomicina trometamol en ITUc, recurrente y/o causada por microorganismos multirresistentes. Con respecto a

estudios prospectivos, Mozdhan et al. evaluaron en mujeres posmenopáusicas diabéticas con ITU inferior recurrente, la eficacia de fosfomicina trometamol (3 g cada 30 días durante 12 meses) versus nitrofurantoina (administrada cada 12 horas durante 7 días y luego cada noche durante 12 meses), con 50 pacientes en cada grupo. A los tres meses el 89% y 91% estaban asintomáticas respectivamente, 90% y 92% a los 6 meses, y 88% y 88% a los 12 meses [50]. Lu-Dong Qiao et al. [51] evaluaron de forma prospectiva y multicéntrica la eficacia de 3 dosis de fosfomicina trometamol 3g administrada en los días 1,3 y 5 del estudio. Los pacientes eran evaluados clínica y microbiológicamente en los días 8 y 15. Se incluyeron 335 pacientes, de los cuales 105 (29%) eran hombres, 67 (20%) presentaban ITUc de vías bajas y 79 (23%) ITU recurrente; siendo la ratio de efectividad clínica del 73%, 63% y 77%, respectivamente. En cuanto a la erradicación microbiológica, esta se dio en el 77% de pacientes con ITUc y en el 63% con ITU recurrente. Un tercer estudio evaluó prospectivamente la eficacia de 3 dosis de 3g fosfomicina trometamol vs. carbapenémico iv durante 14 días en pacientes con ITUc de vía baja producida específicamente por *E. coli* BLEE. Incluyeron 47 pacientes, 27 tratados con fosfomicina y 20 con carbapenémicos, con similares características basales. Al menos el 76% de los pacientes presentaban más de una complicación, siendo los más frecuentes la presencia de catéter vesical, intervención previa y/o malignidad en la vía urinaria. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la curación clínica y microbiológica evaluada entre los 7-9 días desde el fin de tratamiento, ambas tasas fueron más bajas en el grupo tratado con fosfomicina con respecto a los tratados con carbapenémicos: 77,7% y 59,3% y 95% y 80%, respectivamente [52]. En esta línea, Pullukcu et al [53] también evaluaron el uso de dos o más dosis de fosfomicina trometamol en pacientes con ITU por *E. coli* BLEE. Incluyeron 52 pacientes de forma retrospectiva, de los cuales 36 tenía criterios de ITUc: catéter vesical, TR, anomalía en la vía urinaria (nefrolitiasis o malignidad) y/o manipulación reciente a este nivel; alcanzado la curación clínica y erradicación microbiológica en el 94,3 y 78,5% respectivamente, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a ITUc vs no complicada ($p>0,05$).

En relación al estudio de infecciones por otros microorganismos multirresistentes, Neuner et al [54] evaluaron la ratio de curación microbiológica en pacientes con ITUs por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa, *P. aeruginosa*, BLEEs y *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, tratados con fosfomicina trometamol. Incluyeron 41 pacientes retrospectivamente, presentado el 80% de ellos algún factor de riesgo de complicación: sonda, cirugía urológica reciente, ITU recurrente, vejiga neurógena y un importante número de trasplantados de órgano sólido (TOS) ($n=15$). Los pacientes recibieron de media $2,9 \pm 1,8$ dosis de 3 g de fosfomicina y un 27% recibió además otro tratamiento antibiótico en combinación con fosfomicina. Se observó un 59% de curación microbiológica global, siendo esta menos frecuente en los pacientes con TOS (21%, $p=0,02$). La tasa de erradicación microbiológica varió en función de la CIM de fosfomicina: 24/35 en aislados con $CMI \leq 128$ mg/L y 0/3 con $CMI \geq 256$ mg/L, observándose en los casos de ITU por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa y *P. aeruginosa* discordancia entre la sensibilidad *in vitro* y la curación microbiológica: 92 vs. 46% y 75 vs. 38%, respectivamente.

Sastry et al [55] realizaron un estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados que recibieron al menos una dosis de fosfomicina trometamol. Incluyeron 537 pacientes, de los cuales 286 tenían factores de ITUc: sexo masculino 81 (15%), portador de sonda urinaria 162 (30%) e inmunosupresión 124 (23%). No obstante, sólo 396 (74%) pacientes recibieron fosfomicina en el contexto de una ITU. El régimen más usado fue fosfomicina en monodosis, aunque 19 pacientes recibieron más de una dosis en intervalos de entre 24 y 72h. Se diferenciaron dos grupos en función de si el diagnóstico de ITU se realizó en base al criterio médico (n=239) o a las definiciones de la NHSN (n=89), encontrando una ratio de curación clínica entre el 74,8% y el 87,5%, respectivamente. En ambos grupos se encontró como factor asociado al fracaso clínico el antecedente de haber sido sometido a una cirugía en los 30 días previos a la administración de fosfomicina ($p < 0,005$) y, en el caso del grupo que cumplía definiciones de la NHSN, la presencia de un catéter urinario durante más de 48 h ($p < 0,04$).

En relación al uso de fosfomicina específicamente en el TR, recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo donde se evaluaron 53 episodios en esta población tratados con fosfomicina trometamol en monoterapia en el caso de ITU de vía baja (n= 33) o como secuenciación a vía oral en ITU de vía alta (n= 5). La ratio de curación clínica fue del 67% y del 80% respectivamente [56]. También, el grupo de Rosa et al [57] ha descrito el uso concomitante de fosfomicina trometamol con doble carbapenémico en pacientes trasplantados con ITUc por *K. pneumoniae* con metalo- β -lactamasa de tipo NDM en TR.

Fosfomicina oral ha mostrado eficacia en el tratamiento prolongado de prostatitis crónica en línea con una penetración prostática razonablemente buena [58]. Los Arcos et al. [59] publicaron 15 casos de prostatitis crónica con buena respuesta a fosfomicina trometamol por vía oral. 7 pacientes tuvieron respuesta clínica y 8 erradicación microbiológica persistente después de 6 semanas de fosfomicina trometamol oral 3 g cada 48 o 72 horas. En 4 de 5 pacientes que tenían infección por enterobacterias multirresistentes se logró la erradicación microbiológica. En otra publicación, 2 pacientes con prostatitis por microorganismos multirresistentes se curaron tras recibir una dosis diaria de 3 g de fosfomicina trometamol durante 12-16 semanas, con buena tolerancia [60]. En ambos casos se midieron las concentraciones de fosfomicina, siendo alrededor de 5 mg/L. La dosis de 3 g dos veces al día fueron intolerables por los efectos secundarios a nivel gastrointestinal [61].

En relación a la formulación fosfomicina cálcica, dada su reducida biodisponibilidad por vía oral [44], no está indicada en la infección urinaria complicada, y no hay experiencia publicada.

Fosfomicina por vía intravenosa. Hasta hace muy pocos años la evidencia sobre el uso de fosfomicina disódica se basaba en estudios heterogéneos, la mayoría retrospectivos o series de casos, realizados en Europa o Japón [62].

Recientemente se han publicado los resultados del estudio ZEUS: ensayo clínico multicéntrico fase II/III, aleatorizado y doble-ciego, comparó fosfomicina disódica 6 g cada 8 h vs

piperacilina/tazobactam 4,5g cada 8h (administradas ambas en 1 h de infusión) en pacientes con ITUc o pielonefritis. La secuenciación a vía oral no era posible y aquellos pacientes que presentaban bacteriemia concomitante debían cumplir 14 días de tratamiento. Se aleatorizaron 465 pacientes (fosfomicina 233 y piperacilina/tazobactam 231), siendo fosfomicina no inferior a piperacilina/tazobactam en la respuesta global (end point primario): 64,7% (119/184) vs 54,5% (97/178), respectivamente, con una diferencia del 10,2% (-0,4, 20,8, al 95% de confianza). La ratio de curación clínica y microbiológica fue similar entre grupos: fosfomicina 90,8% (167/184) vs piperacilina/tazobactam 91,6% (163/178) y fosfomicina 69% (127/184) vs piperacilina/tazobactam 57,3% (102/178), respectivamente [63]. Fosfomicina fue muy bien tolerada, siendo la mayoría de los efectos adversos leves y transitorios, a destacar hipopotasemia y elevación de transaminasas [63].

Actualmente, se está llevando a cabo, otro ensayo clínico de fase III, aleatorizado y abierto (FOREST; NCT02142751), que compara fosfomicina vs. meropenem en infecciones urinarias bacteriémicas por *E. coli* BLEE o resistentes a quinolonas. Los pacientes se aleatorizan a recibir 4 g de fosfomicina disódica iv cada 6h en 60 minutos de infusión, vs. meropenem 1g cada 8 horas en 15-30 minutos de infusión, pudiendo realizar la secuenciación a vía oral a partir del día 5 a fosfomicina trometamol 3 g cada 48h en el primer grupo y a ciprofloxacino, amoxicilina/clavulánico o cotrimoxazol, según antibiograma, en el segundo grupo. En ambos grupos se completan de 10 a 14 días de tratamiento [64].

Fosfomicina endovenosa en ITUc también podría ser útil en combinación con otros antimicrobianos, sobre todo para casos de infección por bacterias multirresistentes o extremadamente resistentes [65].

Se ha observado sinergia en 10 a 60% de las cepas de *P. aeruginosa* con ticarcilina, piperacilina, azlocilina, ceftazidima, aztreonam, imipenem, ciprofloxacino, pefloxacino y amikacina [66, 67]. Varios estudios han probado fosfomicina en combinación con meropenem, colistina, aztreonam y varios aminoglicósidos en enterobacterias productoras de carbapenemasas. Se demostró sinergia de fosfomicina con meropenem, colistina, gentamicina y plazomicina se contra algunas cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de metalo- β -lactamasas de tipo VIM o NDM. También se ha demostrado la prevención de la selección de resistencias en combinaciones con fosfomicina [68-71].

En resumen, los estudios actuales son heterogéneos, y faltan ensayos clínicos y estudios de mayor calidad, para confirmar el enorme potencial de fosfomicina en la era de las multirresistencias, especialmente en ITU complicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, Church DL, Gregson DB. Community-onset Urinary Tract Infections: A Population-based Assessment. *Infection* [Internet]. 2007;35(3):150-3. DOI: 10.1007/s15010-007-6180-2

2. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):227–41. DOI: 10.1016/S0891-5520(03)00005-9
3. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. GENERAL GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF NEW ANTI-INFECTIVE Evaluation of New Anti-Infective Drugs for the Treatment of Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 1992 Dec;15(6):1041–4. PMID: 1457636
4. Rubin, UHSE; Andriole, VT; Davis, RJ; Stamm W. European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. *Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;294–310.
5. Majdi N. Al-Hasan, MBBS, Jeanette E. Eckel-Passow, PhD, and Larry M. Baddour M. Bacteremia Complicating Gram-Negative Urinary Tract Infections: A Population-Based Study. 2011;60(4):278–85. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.01.007
6. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: A prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(10):962–8. DOI: 10.1111/1469-0691.12089
7. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Clin Infect Dis.* 2012;19(Suppl. 1):42–8. DOI: 10.1016/j.euus.2004.08.003
8. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Posgrado Med [Internet].* 2010;122(6):7–15. DOI: 10.1080/00325481.2017.1246055
9. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: A population-based study, 1998–2007. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):169–74. DOI: 10.1093/jac/dkp162
10. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, Battegay M, et al. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997–2007. *Infection.* 2009;37(6):534–9. DOI: 10.1007/s15010-009-8457-0
11. Nys S, Terporten PH, Hoogkamp-Korstanje JAA, Stobberingh EE. Trends in antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urology services in The Netherlands (1998–2005). *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):126–32. DOI: 10.1093/jac/dkn151
12. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother [Internet].* 2017;29(December):2–9. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1380395
13. Harris PNA, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC β -lactamase-producing Gram-negative bacilli: What are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(4):297–305. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.004
14. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a New Antibiotic Produced by Strains of *Streptomyces*. *Science (80-) [Internet].* 1969 Oct 3;166(3901):122 LP-123. PMID: 5809587
15. Skarzynski T, Mistry A, Wonacott A, Hutchinson SE, Kelly VA, Duncan K. Structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, an enzyme essential for the synthesis of bacterial peptidoglycan, complexed with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomicin. *Structure.* 1996;4(12):1465–74. DOI: 10.1016/S0969-2126(96)00153-0
16. Carlone NA, Borsotto M, Cuffini AM SD. Effect of fosfomicin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol.* 1987;13(Suppl 1):86–91. PMID: 3552703
17. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ, Matthew E. Falagas,. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321–47. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.
18. Hajdu S, Lassnigg A, Graninger W, Hirschl AM, Presterl E. Effects of vancomycin, daptomycin, fosfomicin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Orthop Res.* 2009;27(10):1361–5. DOI: 10.1002/jor.20902
19. Mikuniya T, Kato Y, Ida T, Maebashi K, Monden K, Kariyama R, et al. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with a combination of fluoroquinolones and fosfomicin in a rat urinary tract infection model. *J Infect Chemother.* 2007;13(5):285–90. DOI: 10.1007/s10156-007-0534-7
20. Patel S, Balfour J, Bryson H. Fosfomicin Tromethamine. *Drugs [Internet].* 1997;53(4):637–56. DOI: 10.2165/00003495-199753040-00007
21. Samonis G, Maraki S, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Kastoris AC, Falagas ME. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative nonurinary bacteria to fosfomicin and other antimicrobials. *Future Microbiol.* 2010;5(6):961–70. DOI: 10.2217/fmb.10.47
22. Stock I, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*, *Shigella*, *E. vulneris*, and *E. hermannii* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;33(3):187–99. DOI: 10.1016/S0732-8893(97)00243-5
23. Sahni RD, Balaji V, Varghese R, John J, Tansarli GS, Falagas ME. Evaluation of fosfomicin activity against uropathogens in a fosfomicin-naïve population in South India: a prospective study. *Future Microbiol [Internet].* 2013 May 1;8(5):675–80. DOI: 10.2217/fmb.13.31
24. Mezzatesta ML, La Rosa G, Maugeri G, Zingali T, Caio C, Novelli A, et al. In vitro activity of fosfomicin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2017 Jun 1;49(6):763–6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020
25. Lee SY, Park YJ, Yu JK, Jung S, Kim Y, Jeong SH, et al. Prevalence of acquired fosfomicin resistance among extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Korea and IS26-composite transposon surrounding *fosA3*. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2843–7. DOI: 10.1093/jac/dks319
26. Stock I, Wiedemann B. Identification and natural antibiotic susceptibility of *Morganella morganii*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;30(3):153–65. DOI: 10.1016/S0732-8893(97)00243-5
27. Lepe JA, Torres MJ, Smani Y, Parra-Millán R, Pachón J, Vazquez-Barba

- I, et al. In vitro and intracellular activities of fosfomicin against clinical strains of *Listeria monocytogenes*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014 Feb 1;43(2):135–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.10.018
28. 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 Mar 1;59(3):1605 LP–1611. DOI: 10.1128/AAC.04536-14
29. Hirzel C, Guilarte YN, Hirzberger L, Furrer H, Marschall J, Endimiani A. In vitro susceptibility of *Aerococcus urinae* isolates to antibiotics used for uncomplicated urinary tract infection. *J Infect*. 2015 Sep 1;71(3):395–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.04.020
30. Barahona-Garrido J, Quiñonez NF, Cerda-Contreras E, Maria Sarti H, Téllez-Ávila FI. Fosfomicin-Containing Second-Line Treatment For *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 May 6;108:858. DOI: 10.1038/ajg.2013.48
31. Piriz S, Cuenca R, Valle J, Vadillo S. Susceptibilities of anaerobic bacteria isolated from animals with ovine foot rot to 28 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Jan 1;36(1):198 LP–201. PMID: 1590689
32. De Smet KAL, Kempell KE, Gallagher A, Duncan K, Young DB. Alteration of a single amino acid residue reverses fosfomicin resistance of recombinant MurA from *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*. 1999;145(11):3177–84. DOI: 10.1099/00221287-145-11-3177
33. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25, 2015. [Cited 3 November 2018]. Available from: <http://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/CLSI2015.pdf>
34. 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(11):3042–50. DOI: 10.1093/jac/dkv221.
35. Borisova M, Gisin J, Mayer C. Blocking Peptidoglycan Recycling in *Pseudomonas aeruginosa* Attenuates Intrinsic Resistance to Fosfomicin. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2014;20(3):231–7. DOI: 10.1089/mdr.2014.0036
36. Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S, et al. Molecular mechanisms of fosfomicin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010 Apr 1;35(4):333–7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.011
37. Arca P, Reguera G, Hardisson C. Plasmid-encoded fosfomicin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(3):393–9. DOI: 10.1093/jac/40.3.393
38. Qu T, Shi K, Ji J, Yang Q, Du X, Wei Z, et al. Fosfomicin resistance among vancomycin-resistant enterococci owing to transfer of a plasmid harbouring the fosB gene. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Apr 1;43(4):361–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.11.003
39. García P, Arca P, Evaristo Suárez J. Product of fosC, a gene from *Pseudomonas syringae*, mediates fosfomicin resistance by using ATP as cosubstrate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jul 1;39(7):1569 LP–1573. PMID: 7492106
40. Fillgrove KL, Pakhomova S, Schaab MR, Newcomer ME, Armstrong RN. Structure and Mechanism of the Genomically Encoded Fosfomicin Resistance Protein, FosX, from *Listeria monocytogenes*. *Biochemistry* [Internet]. 2007 Jul 1;46(27):8110–20. DOI: 10.1021/bi700625p
41. Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomicin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015 Jan 1;45(1):66–70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010
42. Villa L, Guerra B, Schmogor S, Fischer J, Helmuth R, Zong Z, et al. IncA/C Plasmid Carrying blaNDM-1, blaCMY-16, and fosA3 in a *Salmonella enterica* Serovar Corvallis Strain Isolated from a Migratory Wild Bird in Germany. DOI: 10.1128/AAC.00944-15
43. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms E, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics*. 2017;6(4):24. DOI: 10.3390/antibiotics6040024
44. Bundgaard H. Acid-catalyzed hydrolysis of fosfomicin and its implication in oral absorption of the drug. *Int J Pharm*. 1980;6(1):1–9. DOI: 10.1016/0378-5173(80)90024-1
45. Bergan T, Thorsteinsson SB, Albin E. Pharmacokinetic Profile of Fosfomicin Trometamol. *Chemotherapy*. 1993;39(5):297–301. DOI: 10.1159/000239140
46. Zykov IN, Samuelsen Ø, Jakobsen L, Småbrekke L, Andersson DI, Sundsfjord A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomicin and its activity against extended-spectrum-lactamase-, plasmid-mediated AmpC-, and carbapenemase-producing *Escherichia coli* in a murine urinary tract infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6). DOI: 10.1128/AAC.02560-17
47. Lefort A, Chau F, Lepeule R, Dubée V, Kitzis MD, Dion S, et al. Activity of fosfomicin alone or combined with cefoxitin in vitro and in vivo in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* harbouring CTX-M-15-type extended-spectrum β -lactamase. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(4):366–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.001
48. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):e103–20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
49. van Mens SP, ten Doesschate T, Hoepelman AIM, Bonten MJM, van Nieuwkoop C, Geerlings SE. Oral fosfomicin versus ciprofloxacin in women with *E.coli* febrile urinary tract infection, a double-blind placebo-controlled randomized controlled non-inferiority trial (FORECAST). *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–8. DOI: 10.1186/s12879-018-3562-2
50. Mozdzan M, Ruxer J, Siejka A, Loba J ML. Efficacy of nitrofurantoin in the treatment of chronic urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pol Merkur Lek*. 2006;21(125):434–8. PMID: 17345835
51. Qiao LD, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo HF, et al. Evalua-

- tion of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: An uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open*. 2013;3(12):1–6. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004157
52. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem Versus Fosfomycin Tromethanol in the Treatment of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia Coli* -Related Complicated Lower Urinary Tract Infection. *J Chemother [Internet]*. 2010;22(5):355–7. DOI: 10.1179/joc.2010.22.5.355
53. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):62–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039
54. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, Van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5744–8. DOI: 10.1128/AAC.00402-12
55. Sastry S, Clarke LG, Alrowais H, Query AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical appraisal of fosfomycin in the era of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7355–61. DOI: 10.1128/AAC.01071-15
56. ten Doesschate T, van Werkhoven CH, Meijvis SC, Stalenhoef JE, van Zuilen AD, de Vries APJ, et al. Fosfomycin-Trometamol for Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018;1. DOI: 10.1097/TP.0000000000002427
57. Rosa R, Rudin SD, Rojas LJ, Hujer AM, Perez-Cardona A, Perez F, et al. "Double carbapenem" and oral fosfomycin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by bla NDM -harboring Enterobacteriaceae in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(1):e12795. DOI: 10.1111/tid.12795
58. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for Multidrug-Resistant Gram-Negative Prostatitis? *Clin Infect Dis [Internet]*. 2014 Feb 15;58(4):e101–5. DOI: 10.1093/cid/cit704
59. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, et al. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2016 Mar 1;60(3):1854 LP-1858. DOI: 10.1128/AAC.02611-15
60. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomycin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1;61(7):1141–3. DOI: 10.1093/cid/civ436
61. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomycin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct;61(7):1141–3. DOI: 10.1093/cid/civ436
62. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, 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
63. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Intravenous fosfomycin (ZTI-01) for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) including acute pyelonephritis (AP): results from a multi-center, randomized, double-blind phase 2/3 study in hospitalized adults (ZEUS). *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 6. pii: ciz181. DOI: 10.1093/cid/ciz181
64. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavin-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): Study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(3):1–10. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007363
65. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb 1;16(2):184–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x
66. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ, Caillon J, Navas D, Gras C, et al. Bactericidal effect of pefloxacin and fosfomycin against *Pseudomonas aeruginosa* in a rabbit endocarditis model with pharmacokinetics of pefloxacin in humans simulated in vivo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]*. 1997;16(8):575–80. DOI: 10.1007/BF02447919
67. Tessier F QC. In vitro activity of fosfomycin combined with cef-tazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]*. 1997;16(2):159–62. PMID: 9105845
68. Albur MS, Noel A, Bowker K, MacGowan A. The combination of colistin and fosfomycin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *Int J Antimicrob Agents [Internet]*. 2015 Nov;46(5):560–7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.019
69. Rodríguez-Avial I, Pena I, Picazo JJ, Rodríguez-Avial C, Culebras E. In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomycin or tigecycline against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains. *Int J Antimicrob Agents [Internet]*. 2015 Dec;46(6):616–21. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.021
70. Souli M, Galani I, Boukvalas S, Gourgoulis MG, Chryssoulis Z, Kanelakopoulou K, et al. In Vitro Interactions of Antimicrobial Combinations with Fosfomycin against KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* and Protection of Resistance Development. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2011 May 1;55(5):2395 LP-2397. DOI: 10.1128/AAC.01086-10
71. Tängdén T, Hickman RA, Forsberg P, Lagerbäck P, Giske CG, Cars O. Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2014 Mar 1;58(3):1757 LP-1762. DOI: 10.1128/AAC.00741-13

Aspectos actuales en fosfomicina

Jesús Ruiz Ramos¹
Miguel Salavert Lleti²

Fosfomicina en las infecciones producidas por gramnegativos multirresistentes

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica). Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

RESUMEN

El alarmante aumento en las tasas de resistencia a los antibióticos comunicado entre varios patógenos ha generado el empleo de políticas de tratamiento alternativas. Dado que la disponibilidad de nuevos fármacos antimicrobianos es bastante limitada, la reevaluación de los antibióticos más antiguos constituye ahora una opción interesante. La fosfomicina, un análogo bactericida del fosfoenolpiruvato, utilizado anteriormente como tratamiento oral para las infecciones del tracto urinario no complicadas, ha interesado recientemente a los médicos de todo el mundo. En general, la resistencia avanzada descrita en las bacterias gramnegativas sugiere que la fosfomicina puede servir como una opción de tratamiento adecuada en pacientes con infecciones microbianas altamente resistentes. En esta revisión, y en referencia a los datos clave disponibles, se centra la atención en la posible extensión del uso de fosfomicina más allá de las infecciones del tracto urinario y contra bacterias gram-negativas multirresistentes.

Palabras clave: Fosfomicina, bacterias Gram negativas, multirresistencia, tratamiento antibiótico.

SITUACIÓN DE FOSFOMICINA EN EL PANORAMA ACTUAL DE RESISTENCIA EN GRAMNEGATIVOS

Con el incremento en la prevalencia de resistencia en el mundo de las bacterias en general, se ha generado la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos y de recuperar antiguas sustancias cuando no se disponen de suficientes alternativas. Fosfomicina es un derivado del ácido fosfónico, inicialmente descrito y aislado a finales de los años sesenta a partir de cul-

tivos de especies de *Streptomyces*, que se comporta como un antibiótico bactericida análogo del fosfoenolpiruvato, de bajo peso molecular, amplio espectro y con actividad putativa frente a varias bacterias, incluyendo bastantes de las gramnegativas multirresistentes. Actúa mediante inhibición irreversible en una fase precoz de la síntesis de la pared celular, bloqueando el primer paso de la misma a nivel de la UDP-GlcNAc enolpiruvil-transferasa. Este mecanismo de acción único hace que la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos sea menos probable y permite retener una actividad *in vitro* significativa frente a muchas bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, incluyendo cepas con multirresistencia. De ahí que, recientemente, se halla incrementado en todo el mundo el interés de clínicos y microbiólogos por la fosfomicina en todas sus potenciales facetas de uso.

Resistencias en bacterias gramnegativas: posibilidades de tratamiento. Las resistencias de las bacterias gramnegativas se han convertido en la última década en una de las mayores amenazas para la salud pública a nivel mundial. La gravedad de las infecciones generadas por las mismas, su gran capacidad de transmisión y dispersión por el medio, la dificultad de utilizar un tratamiento empírico e incluso dirigido adecuado y la escasez de nuevos antibióticos frente a algunos bacilos gramnegativos (BGN) como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y determinadas enterobacterias con múltiples mecanismos de resistencia ha generado una enorme preocupación en los sistemas sanitarios de todo el mundo [1]. Aparte de las complicaciones y la morbimortalidad atribuible que conlleva implícitas la multirresistencia, se ha comprobado también la repercusión de esta carga de enfermedad en la calidad de vida, discapacidad, inducción de dependencia y, por ello, sobre la sostenibilidad del sistema social y sanitario.

Sin olvidar la producción de AmpC, la aparición y disseminación de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y de

Correspondencia:
Miguel Salavert Lleti.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.
Av. Fernando Abril Martorell, nº 106; Valencia 46026.
Tífono.: 961244000; extensión 440354.
E-mail: Salavert_mig@gva.es

carbapenemasas es, a día de hoy, el problema de resistencia antibiótica de mayor importancia tanto por su dificultad de tratamiento como por su aumento exponencial en la última década, siendo las cepas productoras de las mismas las principalmente involucradas en infecciones nosocomiales o relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). Un gran mayoría de ellas se caracterizan por presentar, además de la pérdida de actividad frente a agentes β -lactámicos, una notable resistencia a otras familias de antibióticos habitualmente empleados como las quinolonas o los aminoglucósidos, debido a la acumulación de múltiples mecanismos de resistencia o a la trasmisión de plásmidos que trasportan genes de resistencia adicionales [2-4].

La limitación de nuevas alternativas frente a este tipo de cepas bacterianas ha generado que, durante la última década, antibióticos como la fosfomicina hayan adquirido una gran importancia como estrategias de rescate o posibilidades de combinación para el tratamiento de infecciones causadas por estas bacterias multirresistentes [5]. No obstante, la recuperación de estos antiguos antibióticos para el manejo de infecciones complejas requiere un conocimiento y actualización de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas para optimizar su eficacia y minimizar los importantes eventos adversos asociados ocasionalmente a los mismos.

Espectro de acción de fosfomicina frente a bacterias gramnegativas. Fosfomicina presenta una buena actividad frente a bacterias gramnegativas como *Haemophilus influenzae* y la mayor parte de las enterobacterias (figura 1), incluyendo *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* y *Shigella* spp., [6-8] con una CMI entre 0,25 y 16 mg/L en la mayor

parte de los aislados, aunque se ha observado que algunas de ellas, pueden alcanzar valores de hasta 64 mg/L. Otras enterobacterias tales como *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp. o *Morganella morganii* presentan una sensibilidad menor a este antibiótico, con CMI situadas entre 16 y 64 mg/L.

Entre los BGN no fermentadores, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* presentan una sensibilidad moderada a fosfomicina, con unos valores de CMI también situados entre 16 y 64 mg/L [9]. Fosfomicina presenta así mismo actividad frente a cepas de *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica*. Frente a especies del género *Bordetella*, *Legionella*, *Pasteurella* o *Vibrio*, su actividad es moderada [10, 11]. Especies como *Burkholderia cepacea*, *S. maltophilia* o algunas especies del género *Acinetobacter* no son sensibles a fosfomicina [9], como se muestra en la figura 1.

Por otro lado, fosfomicina ha demostrado presentar una buena actividad para penetrar en el interior de los biofilm de bacterias gramnegativas, tanto en monoterapia como en terapia combinada, presentando una excelente actividad erradicadora [12-14].

Actividad de fosfomicina frente a gramnegativas multirresistentes. Como se ha comentado anteriormente, durante los últimos años hemos asistido a un incremento notable en las resistencias a fármacos habitualmente empleados para el manejo de infecciones diversas por bacterias gramnegativas, tales como quinolonas, β -lactámicos o aminoglucósidos. En este entorno de crecientes resistencias, antibióticos clásicos entre los que se encuentran la fosfomicina, cloranfenicol, cefamicinas, temocilina, polimixinas (colistina) y tetraciclinas (minociclina) o gliciliclinas (tigeciclina), continúan siendo una de las escasas alternativas disponibles.

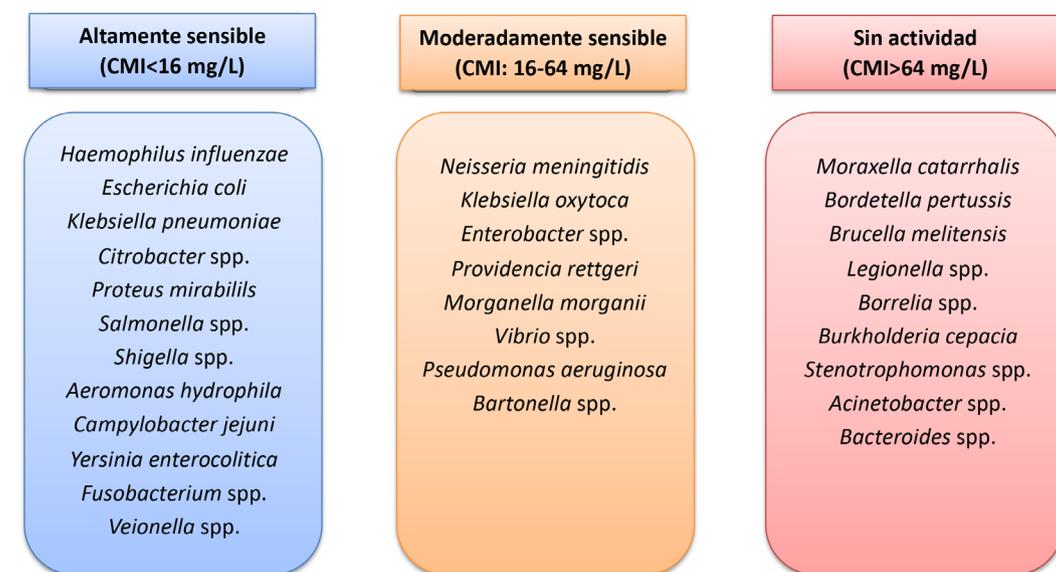


Figura 1 | Sensibilidad a fosfomicina de especies de bacterias gramnegativas

Fosfomicina ha demostrado presentar en múltiples estudios una buena actividad *in vitro* frente a enterobacterias productoras de BLEE. El valor de la CMI para inhibir el 90% de cepas de *E. coli* con BLEE (CMI₉₀) se encuentra habitualmente en 2-4 mg/L, aunque en países asiáticos se ha observado una mayor resistencia a la misma (CMI₉₀ hasta de 128 mg/L) [15]. Otras enterobacterias presentan de forma más evidente una disminución de su sensibilidad a fosfomicina tras la adquisición de BLEE. Así, las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE presentan un valor de CMI₉₀ que varía entre 32 y >1.024 mg/L [16], superiores a las cepas sin este mecanismo de resistencia.

Sin embargo, cabe destacar que se ha observado un incremento de la resistencia a fosfomicina entre las enterobacterias, cada vez con mayor multirresistencia, en ciertas regiones geográficas durante los últimos años. En su estudio, Rodríguez-Avial et al. mostraron en más de 16.000 cepas de *E. coli* productoras de BLEE un descenso significativo de la sensibilidad a fosfomicina desde el año 2005 al 2011. No obstante, la actividad de fosfomicina durante el último periodo se mantuvo por encima del 80% [17], mientras que la resistencia a ciprofloxacino fue del 78,2%, a cotrimoxazol del 62,3% y a amoxicilina-clavulánico del 55,3%. En otros estudios, fosfomicina muestra una buena actividad frente a las cepas de *E. coli* productoras de BLEE, con porcentajes de resistencia entre el 2,6% [18] y el 10%. Por tanto, fosfomicina sigue constituyendo una buena alternativa terapéutica en estos casos. La impresión que transmiten estos datos y los de otros estudios similares es que el fenómeno de co-resistencia en las enterobacterias productoras de BLEE en relación a las quinolonas y cotrimoxazol es mayor y más frecuente, y de mucho menor grado en asociación con fosfomicina.

Respecto a las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), la mayor parte de los datos proceden de estudios realizados con cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas de clase A, como las denominadas KPC. La sensibilidad de estas cepas a fosfomicina oscila entre el 39 y

el 100% de acuerdo a diferentes estudios [15, 19, 20]. Cabe destacar que fosfomicina también mantiene actividad frente a cepas de enterobacterias que presentan el plásmido *mcr-1*, elemento genético móvil conocido por generar resistencia a la colistina. Un estudio que identificó 19 cepas portadoras de este plásmido, entre 390 enterobacterias con resistencia a colistina, mostró que en todas ellas se mantenían la sensibilidad a la fosfomicina [21].

La actividad de fosfomicina frente a BGN no fermentadores como *P. aeruginosa* o *A. baumannii* en situación de multirresistencia es menos predecible y altamente variable en función de los fenotipos presentes en diferentes entornos epidemiológicos [15, 16]. El mecanismo de acción particular de este antibiótico le convierte en una alternativa muy atractiva para utilizarlo en combinación con otros agentes basados en la sinergia o adición observadas en estudios *in vitro*. De hecho, son múltiples los estudios que han demostrado la eficacia clínica de la combinación con antibióticos como carbapenémicos o colistina [22-24]. La terapia combinada con fosfomicina en el manejo de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes es consistente con las tendencias actuales del manejo de las infecciones causadas por estas cepas [25, 26].

USO CLÍNICO DE FOSFOMICINA EN EL MANEJO DE INFECCIONES POR GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Dada sus características farmacocinéticas (tabla 1), su particular mecanismo de acción y su conservado espectro frente a cepas multirresistentes, el interés en el uso de fosfomicina ha crecido de forma muy relevante más allá de su tradicional aplicación en el manejo de infección urinaria no complicada.

Infección por bacterias multirresistentes. Durante la última década se han publicado numerosas guías y consensos de manejo de infecciones por bacterias multirresistentes, que

Tabla 1	Propiedades farmacocinéticas y penetración en tejidos de fosfomicina y otros antibióticos utilizados en el manejo de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes			
	Fosfomicina	Meropenem	Tigeciclina	Amikacina
Vd (L/kg)	0,4-0,5	0,2-0,4	7-9	0,2-0,4
Unión a proteínas (%)	<5%	<5%	75-85%	<5%
Eliminación renal (%)	35-50%	75-80%	30%	>95%
Pulmón	30-50%	20-40%	5-30%	10-15%
Tejido subcutáneo	40%	70-80%	80-100%	20-30%
Humor acuoso	15%	5-8%	10%	8-10%
Hueso	20%	15-20%	350-450%	10%
LCR	65%	5-20%	10-52%	10-20%

Vd: volumen de distribución; (%) porcentaje de la propiedad, parámetro o grado de penetración tisular; LCR: líquido cefalorraquídeo.

plantean alternativas al uso de los antibióticos tradicionales. La Guía Española de manejo de infecciones por enterobacterias multirresistentes incluye a la fosfomicina como una alternativa relevante al tratamiento de este tipo de infecciones, al mismo nivel de fármacos como colistina, tigeciclina o aminoglucósidos (Nivel C-III) [27]. Pese a disponer de experiencia limitada, los autores de la misma concluyen que podría ser una opción adecuada, a dosis elevadas (4–6 g/6h u 8 g/8h) siempre en combinación con otros antibióticos.

Un revisión publicada por la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Enfermedades Infecciosas en el año 2014 concluyó que fosfomicina debería ser una alternativa válida en el manejo de infecciones por cepas multirresistentes, habiendo mostrado una buena tolerancia en los estudios publicados e insistiendo de nuevo en la necesidad de su uso en tratamiento combinado por su efecto sinérgico con otros antibióticos y para minimizar la generación de resistencias [28]

Recientemente se han publicado dos guías de manejo de infecciones causadas por *P. aeruginosa*. La guía de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) considera que fosfomicina podría ser una alternativa en tratamiento dirigido combinado frente a cepas resistentes a otros antibióticos, en dosis de 16 a 24 g/día [29]. Por otro lado, la revisión publicada por Bassetti et al. ofrece un paso más, indicando la fosfomicina como un posible tratamiento empírico junto a un β -lactámico potencialmente activo en pacientes con alta sospecha de infección *P. aeruginosa* [30].

Infección del tracto urinario. La infección del tracto urinario constituye la indicación más ampliamente extendida para fosfomicina, habiendo sido utilizada desde su comercialización para el manejo de infecciones urinarias complicadas agudas y crónicas, tanto en adultos como en población pediátrica. En el tratamiento de la cistitis no complicada, la formulación de fosfomicina-trometamol constituye el tratamiento de primera línea, junto a nitrofurantoína, en dosis de 3 g en adultos y 1 g en población pediátrica [31, 32].

No obstante, fosfomicina ha cobrado una especial importancia en los últimos años en el manejo de infecciones urinarias complicadas causadas por cepas de bacterias gramnegativas multirresistentes tanto por vía intravenosa como intramuscular, a dosis de 12 a 18 g/día. Su empleo ha sido aplicado con éxito tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros agentes, incluyendo aminoglucósidos, tigeciclina, colistina, piperacilina/tazobactam o carbapenémicos [33, 34], y mostrando una alta tasa de respuesta tanto frente a enterobacterias como ante *Pseudomonas* spp. De hecho, algunos autores recomiendan el uso de fosfomicina en las sepsis de origen urinario causadas por enterobacterias productoras de BLEE en las que el uso de carbapenémicos no esté indicado [32]. No obstante, las guías de práctica clínica aún no incluyen el uso de fosfomicina entre las alternativas de manejo empírico de sepsis urinarias con alta sospecha de BLEE [35–38]. A día de hoy están pendientes de su publicación los resultados del estudio FOREST [39], un interesante ensayo clínico en el que se

compara el uso de fosfomicina en monoterapia vs. meropenem en el manejo de las bacteriemias de origen urinario causadas por enterobacterias, cuyos resultados permitirán posicionar más claramente a la fosfomicina en el manejo de infecciones urinarias por gramnegativos multirresistentes.

Infección pulmonar. Fosfomicina ha mostrado una buena capacidad de penetración en el tejido pulmonar, con valores situados entre el 32 y el 53% (tabla 1) en pacientes con neumonía respecto a la dosis administrada y alcanzada en sangre [40]. Es por ello que se ha planteado como una alternativa en el manejo de neumonías predominantemente de origen nosocomial con resistencias a los antibióticos habitualmente empleados. Cabe destacar que en los casos publicados de infección pulmonar por gramnegativos multirresistente tratados con éxito con fosfomicina intravenosa, ésta se ha utilizado en combinación con otros antibióticos, incluyendo carbapenémicos, tigeciclina o colistina [41]. Existe igualmente experiencia en el uso de fosfomicina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos para el manejo de las exacerbaciones causadas por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, observando una buena respuesta y tolerancia al tratamiento [42]. Actualmente, fosfomicina no se encuentra presente en las guías de manejo de la neumonía nosocomial como tratamiento empírico [43], aunque las pequeñas experiencias publicadas podrían hacerla considerar en aquellos centros con alta tasa de neumonías por gramnegativos y elevadas resistencias a β -lactámicos cuando se mantenga una buena sensibilidad a este antibiótico.

Respecto a la terapia nebulizada adyuvante, actualmente se encuentran activos varios estudios para comprobar su eficacia en el manejo de la neumonía, principalmente junto a aminoglucósidos. En un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente en neumonía asociada a la ventilación mecánica por gramnegativos, su administración conjunta con amikacina mediante un sistema de inhalación especial no demostró beneficios, en cuanto a curación clínica y mortalidad, frente al brazo de placebo y tratamiento antibiótico intravenoso, pese a observarse una reducción de la carga bacteriana [44]. Es por ello que, dada la reducida y controvertida experiencia con esta vía, se debe reservar su uso para aquellas situaciones en las que exista una sospecha de alto inóculo pulmonar y sin otras alternativas disponibles.

Infección osteoarticular. Pese a que en la infección osteoarticular los microorganismos grampositivos suponen el mayor número de casos, las infecciones por gramnegativos han experimentado un notable incremento durante la última década [45], suponiendo una dificultad añadida a la antibioterapia por su facilidad para desarrollar resistencias en tratamientos prolongados y las dificultades de seleccionar antibióticos activos con una buena penetración en el tejido osteoarticular (tabla 1). Sirot et al. [46] determinaron la capacidad de fosfomicina para penetrar en tejido óseo en 20 pacientes, encontrando que las concentraciones alcanzadas tras la administración de

una dosis de 4 g eran de 19,6 y 10 mg/mL tras una y tres horas de administración, suponiendo un 15% de las concentraciones alcanzadas en sangre. Otros autores también han encontrado concentraciones elevadas de fosfomicina tanto en hueso como en líquido intersticial [47], poniendo de manifiesto la posibilidad de tratamiento con este fármaco. A ello debe sumarse la citada actividad de fosfomicina frente a bacterias que forman y viven en biofilms, el cual constituye el principal mecanismo de persistencia bacteriana en las prótesis articulares, siendo el causante del fracaso al tratamiento antimicrobiano.

Fosfomicina ha demostrado en estudios *in vitro* una actividad erradicadora superior a otros antibióticos como gentamicina, tigeciclina o colistina frente a cepas de *E. coli* productoras de BLEE en materiales protésicos [48], por lo que podría considerarse como una buena alternativa en el manejo de infecciones asociadas a prótesis osteoarticulares causadas por cepas multirresistentes, pese a que es necesaria una mayor evidencia clínica para recomendar su uso.

Endocarditis. Al igual que con otros fármacos, la información relativa al uso de fosfomicina en endocarditis causadas por gramnegativos es reducida, habiéndose demostrado su actividad únicamente en modelo animales [49]. Es por ello que las guías europeas (ESC) [50] y americanas (IDSA) [51] no incluyen este fármaco como un candidato en el manejo de este tipo de infecciones bacteriémicas de origen endovascular. No obstante, es conocida la actividad de este fármaco frente a grampositivos como *S. aureus* resistente a meticilina, donde se ha constatado su actividad sinérgica con antibióticos como imipenem [52]. Este hecho hace suponer que esta combinación pudiera tener fundamento en el manejo de la endocarditis por bacterias gramnegativas.

Infecciones en Sistema Nervioso Central (SNC). Pese a la corta experiencia publicada con fosfomicina en el manejo de infecciones en SNC, dos características del fármaco le hacen ser una alternativa atractiva para el manejo de infecciones del SNC de origen nosocomial, en las que predominan los BGN. En primer lugar y como se comentó anteriormente, presenta una buena actividad erradicadora de los biofilms, los cuales juegan un papel relevante en las infecciones persistentes de pacientes con drenajes ventriculares. De hecho, un estudio reciente en 1.642 muestras de LCR obtenidos a través de drenajes ventriculares, cerca del 7,5% presentaban un resultado positivo para aislados de bacilos gramnegativos, siendo la mitad de las cepas estudiadas productoras de biofilm [53]. Por otro lado, fosfomicina exhibe una buena capacidad de paso a través de la barrera hematoencefálica, con una penetración que se sitúa cerca del 30% [54], superior a la de los glicopéptidos, aminoglucósidos y a bastantes de los β -lactámicos. Así, su difusión en LCR y en colecciones cerebrales es buena, tanto con meninges inflamadas como no inflamadas, por lo que su C_{LCR} es superior a la CMI de las bacterias sensibles (tabla 1).

A pesar de que la experiencia descrita es limitada, existen series de casos de infecciones del SNC por enterobacterias produc-

toras de BLEE tratadas con éxito con fosfomicina [55], por lo que podría considerarse como una alternativa en el manejo de estas infecciones cuando existan escasas opciones terapéuticas.

Infecciones gastrointestinales. Fosfomicina presenta una buena actividad frente a los principales patógenos gramnegativos implicados en gastroenterocolitis, incluyendo aislados de *Campylobacter*, *E. coli*, *Salmonella* spp. y *Shigella* [56]. Por otro lado, su estructura facilita una buena difusión en el tejido digestivo tras su administración sistémica, por lo que ha sido ampliamente utilizada desde hace décadas para el tratamiento de estas infecciones [48]. De hecho, un estudio en 118 niños demostró que fosfomicina era capaz de erradicar de forma eficaz cepas de *E. coli* O157:H7, productoras de toxina Shiga-like y en consecuencia de cuadros clínicos enterohemorrágicos, por lo que su utilización en los primeros 5 días de la enfermedad podría reducir el riesgo y la aparición del *síndrome hemolítico urémico* [57]. Este carácter protector de fosfomicina adquiere aún más valor teniendo en cuenta la controversia existente en relación al papel no definido del tratamiento antibiótico en esta infección e incluso de que el uso previo de antibióticos pudiera ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo del citado síndrome.

Respecto a su aplicación en el manejo de infección intra-abdominal secundaria o terciaria, su actividad frente a enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas hacen que este fármaco pueda resultar una alternativa atractiva, a pesar de que la experiencia descrita hasta la fecha es aún reducida [58, 59].

FOSFOMICINA Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO COMBINADO

En una reciente encuesta realizada en el seno de un estudio europeo de opiniones expertas para explorar el manejo antibiótico contemporáneo de las infecciones hospitalarias causadas por bacterias gramnegativas resistentes a los carbapenémicos, la combinación de una polimixina junto a un carbapenem fue la asociación más utilizada en la mayoría de casos, aunque las combinaciones de polimixinas con tigeciclina, un aminoglucósido, fosfomicina y rifampicina fueron también frecuentes [60]. Se prescribió terapia de combinación al menos ocasionalmente en el 99,1% de los hospitales participantes (114 de 115) siendo considerada con mayor frecuencia al tratar bacteriemias, neumonías e infecciones del SNC, de forma similar entre enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. La monoterapia se usó para el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario, usualmente con un aminoglucósido o una polimixina, y menos frecuentemente con fosfomicina. El objetivo de la terapia de combinación fue mejorar la efectividad del tratamiento y prevenir el desarrollo de resistencia. En general, los encuestados compartieron la idea errónea de que la terapia de combinación, la estrategia preferida, estaba respaldada por evidencias científicas sólidas y de alta calidad [60].

En el tratamiento de las infecciones intraabdominales y en las de piel y tejidos blandos causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, las combinaciones dobles de tigeciclina con un carbapenem o un aminoglucósido fueron las más comunes y en el caso de las infecciones de tracto urinario complicadas lo fue la asociación de un aminoglucósido con fosfomicina (34/105, 32,4%). En el caso de infecciones causadas por *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos, el tratamiento combinado unió al cuerpo central de la polimixina (colistina) un carbapenem (54,7% en el caso de las bacteriemias), un aminoglucósido o fosfomicina. En terapia de combinación triple la polimixina se unió a un carbapenem y habitualmente más a fosfomicina que a un aminoglucósido para evitar nefrotoxicidad sumatoria [60].

El beneficio de las terapias de combinación en el caso de bacterias gramnegativas multirresistentes se ha visto también reforzado con los recientes resultados del estudio INCREMENT, un estudio de cohortes retrospectivas en el cual se pretendió investigar el efecto de la terapia más apropiada y del tratamiento de combinación más adecuado sobre la mortalidad de los pacientes con bacteriemia causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas [61]. El tratamiento apropiado se asoció con un efecto protector sobre la mortalidad y la terapia de combinación se relacionó con una mejoría en supervivencia, pero solo en el subgrupo de pacientes clasificado con un score de mortalidad elevado de inicio. Por ello, los autores concluían que en el manejo de la bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas los pacientes deben recibir un tratamiento apropiado precoz, lo más cercano al diagnóstico, y que la monoterapia debería reservarse para los episodios clasificados mediante el score en un estrato de baja mortalidad [61]. Las combinaciones más frecuentemente usadas fueron las de colistina más tigeciclina (31%), aminoglucósidos más tigeciclina (35%) y colistina más carbapenem (44%). La mortalidad global de las monoterapias fue del 41%, y la de las terapias de combinación en su conjunto del 35%, siendo del 33% para las combinaciones que incluyeron la fosfomicina, si bien este antibiótico sólo fue utilizado en 10 de los 343 episodios de bacteriemia con tratamiento apropiado (78% de la serie; 22% recibieron tratamiento inapropiado). La mortalidad en los casos de combinaciones con fosfomicina fue más elevada (40%) entre los pacientes con el score de alto riesgo (valor entre 8-15) respecto a los enfermos con score de bajo riesgo de mortalidad (valor entre 0-7). Debe tenerse en cuenta que en este estudio el microorganismo más frecuente fue *K. pneumoniae* (85% de las bacteriemias) y que el tipo más frecuente de carbapenemasa fue la KPC (aproximadamente en el 75%).

En una exhaustiva y reciente revisión sobre el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de AmpC, BLEE y carbapenemasas se incluyen valoraciones y posicionamientos muy detallados del papel de la fosfomicina en el manejo de las mismas [62]. De nuevo se resalta la posibilidad de tratamiento en monoterapia en sólo una serie de síndromes infecciosos, como las infecciones del tracto urinario, pero también se advierte de que hasta que no se disponga

de los resultados de una serie de estudios en marcha [39, 63], no se pueden hacer aún recomendaciones firmes acerca del tratamiento de las enterobacterias productoras de BLEE o de AmpC solo con fosfomicina. En el caso de las enterobacterias productoras de carbapenemasas se aboga por las terapias de combinación dado que la eficacia en monoterapia es dudosa para algunos de los fármacos activos *in vitro*, incluyendo aquí a las polimixinas, la tigeciclina y la fosfomicina. De ahí el interés en explorar los tratamientos de combinación para encontrar un potencial efecto sinérgico o aditivo entre algunos de estos antibióticos. Debido a la escasez de información, la fosfomicina no es una primera opción contra las infecciones graves por enterobacterias productoras de carbapenemasas cuando hay otros medicamentos activos disponibles, y menos en monoterapia, pero puede ser necesaria en algunos casos de pacientes con escasas opciones. Entre las recomendaciones expresas, fosfomicina se incluye entre los fármacos de acompañamiento para sumarse a combinaciones dobles o triples, tanto si el antibiótico principal es un β -lactámico como si se trata de colistina, según se mantenga o no la sensibilidad a los diversos agentes β -lactámicos de potencial uso (ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam; alternativamente, meropenem [si las CMI son ≤ 8 mg/L] o ceftazidima o aztreonam). En el caso de resistencia a β -lactámicos y colistina, fosfomicina acompañaría a un aminoglucósido y tigeciclina [62]. En tales casos se recomiendan dosis altas de fosfomicina, de 16 a 24 g por día, en combinación.

Las posibilidades de uso de fosfomicina en regímenes de combinación también se han contemplado e incluido en otras recientes guías sobre el manejo de las infecciones por BGN multirresistentes en receptores de trasplante de órgano sólido [64]. En concreto, fosfomicina es preferida para su empleo en tratamientos combinados triples, asociada a otros dos antibióticos activos (un carbapenem sólo cuando el valor de CMI ≤ 8 mg/L, administrado a dosis altas y en perfusión extendida) y sobre todo en infecciones de tracto urinario, aunque se pueda utilizar en otros síndromes infecciosos y bacteriemias de diverso origen [65]. Sólo en casos de infecciones menos invasivas o de menor gravedad, especialmente en las urinarias, el paciente se podría beneficiar de un tratamiento libre de carbapenémicos con colistina, aminoglucósidos o fosfomicina en monoterapia.

CONCLUSIONES

En un entorno creciente de resistencias entre las bacterias gramnegativas, fosfomicina se ha posicionado como una alternativa a considerar en el tratamiento de las mismas, tanto por su sostenida actividad frente a estas cepas como por sus propiedades farmacocinéticas y actividad frente a los biofilms [66]. Debe contemplarse siempre el riesgo de emergencia de subpoblaciones resistentes bajo monoterapia y prevenirse por ello. Aunque las tasas de sensibilidad son variables según regiones, las resistencias parecen incrementarse en contextos de alto uso de fosfomicina y junto a la exposición ante patógenos multirresistentes [67]. Más allá de las infecciones urinarias como principal foco de prescripción [68, 69], su excelente

capacidad de difusión a diferentes tejidos le otorga una gran versatilidad en el manejo de las infecciones por gramnegativos en otros variados tipos de síndromes infecciosos [70]. Todo ello hace a fosfomicina uno de los comodines clave de acompañamiento en la terapia combinada según diferentes guías y documentos de recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Curcio D. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: are you ready for the challenge? *Curr Clin Pharmacol* 2014; 9(1):27-38. PMID: 23489027.
2. Cubero M, Cuervo G, Dominguez MÁ, Tubau F, Martí S, Sevillano E, et al. Carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible isogenic isolates of *Klebsiella pneumoniae* ST101 causing infection in a tertiary hospital. *BMC Microbiol* 2015; 15:177. doi: 10.1186/s12866-015-0510-9. PMID: 26335352; PMCID: PMC4559076.
3. Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7:39. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039. eCollection 2017. PMID: 28261568; PMCID: PMC5310132.
4. Vaidya VK. Horizontal Transfer of Antimicrobial Resistance by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *J Lab Physicians* 2011; 3(1):37-42. doi: 10.4103/0974-2727.78563. PMID: 21701662; PMCID: PMC3118055.
5. Sastry S, Doi Y. Fosfomicin: Resurgence of An Old Companion. *J Infect Chemother* 2016; 22(5):273-80. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.010. PMID: 26923259.
6. Samonis G, Maraki S, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Kastoris AC, Falagas ME. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative nonurinary bacteria to fosfomicin and other antimicrobials. *Future Microbiol* 2010; 5(6):961-70. doi: 10.2217/fmb.10.47. PMID: 20521939.
7. Stock I, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*, *Shigella*, *E. vulneris*, and *E. hermannii* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33(3):187-99. PMID: 10092968.
8. Fukuyama M, Furuhashi K, Oonaka K, Hara T, Sunakawa K. [Antibacterial activity of fosfomicin against the causative bacteria isolated from bacterial enteritis]. *Jpn J Antibiot* 2000; 53(7):522-31. PMID: 11019386.
9. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(2):111-20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009. PMID: 19403273.
10. Reparaz J, Fernández C. Sensitivity of *Vibrio* spp. to fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 Suppl 1:58-62. PMID: 832545.
11. Gutiérrez Martín CB, Rodríguez Ferri EF. In vitro susceptibility of *Pasteurella multocida* subspecies *multocida* strains isolated from swine to 42 antimicrobial agents. *Zentralblatt Bakteriell Int J Med Microbiol* 1993; 279: 387-93. PMID: 8219509.
12. Cai Y, Fan Y, Wang R, An M-M, Liang B-B. Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomicin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(3):563-6. DOI: 10.1093/jac/dkp224. PMID: 19561148.
13. Anderson GG, Kenney TF, Macleod DL, Henig NR, O'Toole GA. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on cultured airway cells by a fosfomicin/tobramycin antibiotic combination. *Pathog Dis* 2013; 67(1):39-45. DOI: 10.1111/2049-632X.12015. PMID: 23620118; PMCID: PMC4939271.
14. Corvec S, Furustrand T, Tafin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(3):1421-7. DOI: 10.1128/AAC.01718-12. PMID: 23295934; PMCID: PMC3591882.
15. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomicin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 47(4): 269-85. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.001. PMID: 27013000.
16. Sastry S, Clarke LG, Alrowais H, Query AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical Appraisal of Fosfomicin in the Era of Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (12): 7355-61. doi: 10.1128/AAC.01071-15. PMID: 26369978; PMCID: PMC4649162.
17. Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomicin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26(1):43-6. PMID: 23546462.
18. 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(1):368-70. DOI: 10.1128/AAC.50.1.368-370.2006. PMID: 16377714; PMCID: PMC1346795
19. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(2): 321-47. DOI: 10.1128/CMR.00068-15. PMID: 26960938; PMCID: PMC4786888
20. Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomicin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45(1):66-70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010. PMID: 25450805.
21. Castanheira M, Griffin MA, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN, Flamm RK. Detection of mcr-1 among *Escherichia coli* Clinical Isolates Collected Worldwide as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in 2014 and 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(9):5623-4. DOI: 10.1128/AAC.01267-16. PMID: 27401568; PMCID: PMC4997847.
22. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomicin versus intravenous colistin plus fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(3):271-2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012. PMID: 22236455.
23. Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus

- colistin plus fosfomicin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(9): 5598-601. doi: 10.1128/AAC.02435-13; PMID: 24982065.
24. Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomicin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(3):182-9. doi: 10.3109/00365548.2011.616221; PMID: 22176655.
 25. Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(12): 1123-40. doi: 10.1080/14787210.2017.1410434; PMID: 29172792.
 26. Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, Wilson BM, Bonomo RA. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: can we apply «precision medicine» to antimicrobial chemotherapy? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(6):761-81. doi: 10.1517/14656566.2016.1145658. PMID: 26799840; PMID: PMC4970584.
 27. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(5):338-41. doi: 10.1016/j.eimc.2014.11.015. PMID: 25563393.
 28. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomicin for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2014; 34(8):845-57. doi: 10.1002/phar.1434. PMID: 24782335.
 29. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31(1):78-100. PMID: 29480677; PMID: PMC6159363.
 30. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context* 2018; 7: 212527. doi: 10.7573/dic.212527. PMID: 29872449; PMID: PMC5978525.
 31. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, et al. Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(10):679.e1-679.e21. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.024. PMID: 25976754.
 32. De Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA, et al. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(5):314-20. doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.005. PMID: 28017477.
 33. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(11):5744-8. doi: 10.1128/AAC.00402-12. PMID: 22926565; PMID: PMC3486602.
 34. Giancola SE, Mahoney MV, Hogan MD, Raux BR, McCoy C, Hirsch EB. Assessment of Fosfomicin for Complicated or Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections: Patient Characteristics and Outcomes. *Chemotherapy* 2017; 62(2):100-4. doi: 10.1159/000449422. PMID: 27788499.
 35. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941.
 36. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU)*. *Eur Urol* 2001; 40(5):576-88. PMID: 11752870.
 37. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(5):625-63. PMID: 20175247.
 38. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011; 52(5): e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257. PMID: 21292654.
 39. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavin-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015; 5(3):e007363. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007363>. PMID: 25829373; PMID: PMC4386243.
 40. 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(5):995-8. doi: 10.1093/jac/dkq070. PMID: 20228081.
 41. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(1): 52-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010. PMID: 24183799.
 42. Mirakhor A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomicin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2(1):19-24. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00143-1. PMID: 15463841.
 43. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: re-

- view of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist* 2013; 7:1-7. doi: 10.2147/IDR.S25985. PMID: 24379684; PMCID: PMC3872224.
44. Kollef MH, Ricard J-D, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomicin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest* 2017; 151(6):1239-46. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.026. PMID: 27890714.
 45. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Ribera A, Tubau F, et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(3):254.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.007. PMID: 25618436.
 46. Sirot J, Lopitiaux R, Dumont C, Rampon S, Cluzel R. [Diffusion of fosfomicin into bone tissue in man]. *Pathol Biol (Paris)* 1983; 31(6):522-4. PMID: 6348661.
 47. Meissner A, Haag R, Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomicin medication in chronic osteomyelitis. *Infection* 1989; 17(3):146-51. PMID: 2661439.
 48. Corvec S, Furustrand T, U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(3):1421-7. doi: 10.1128/AAC.01718-12. PMID: 23295934; PMCID: PMC3591882.
 49. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ, Caillon J, Navas D, Gras C, et al. Bactericidal effect of pefloxacin and fosfomicin against *Pseudomonas aeruginosa* in a rabbit endocarditis model with pharmacokinetics of pefloxacin in humans simulated in vivo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(8):575-80. PMID: 9323468.
 50. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015; 36(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319. PMID: 26320109.
 51. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.000000000000296. PMID: 26373316.
 52. Del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis* 2014; 59(8):1105-12. doi: 10.1093/cid/ciu580. PMID: 25048851.
 53. Benachinmardi KK, Ravikumar R, Indiradevi B. Role of Biofilm in Cerebrospinal Fluid Shunt Infections: A Study at Tertiary Neurocare Center from South India. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8(3):335-41. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_22_17. PMID: 28694609; PMCID: PMC5488550.
 54. Pfausler B1, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(5):848-52. DOI: 10.1093/jac/dkh158. PMID: 15056646.
 55. Tseng Y-C, Kan L-P, Huang L-Y, Yin T, Yang Y-S, Lin J-C, et al. Successful treatment of a patient with ventriculoperitoneal shunt-associated meningitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Tohoku J Exp Med* 2014; 233(4):301-5. PMID: 25142281.
 56. Gobernado M. Fosfomicin. *Rev Española Quimioter* 2003; 16(1):15-40. PMID: 12750755.
 57. Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, Shimizu T, Ishige T, Shimizu M, et al. A role for fosfomicin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(5):586-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.006. PMID: 26391378.
 58. Tobudic S, Matzneller P, Stoiser B, Wenisch JM, Zeitlinger M, Vychytil A, et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal and intravenous fosfomicin in automated peritoneal dialysis patients without peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(7):3992-5. doi: 10.1128/AAC.00126-12. PMID: 22564843; PMCID: PMC3393440.
 59. Gallardo A, Sáez JM, Enriquez G, Cobacho AR, Torronteras R, Recordan C, et al. Surgical suppurating infections and surgical abdominal infections treated with fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 Suppl 1:392-8. DOI: 10.1159/000222080. PMID: 832540.
 60. Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al.; ESGAP, ESGBIS, ESGIE and the CRGNB treatment survey study group. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(10):1070-1076. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.015. PMID: 29410094.
 61. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al., REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (INCREMENT): a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 726-34. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1. PMID: 28442293.
 62. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31:e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17. PMID: 29444952.
 63. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, Das A, Skarinsky D, Eckburg PB, Ellis-Grosse EJ. 2017. Intravenous fosfomicin (ZTI-01) for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) including acute pyelonephritis (AP): results from a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study in hospitalized adults (ZEUS), abstr 1845. IDWeek.
 64. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al.; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study

- of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)* 2018; 32(1):36-57. doi: 10.1016/j.tre.2017.07.001. PMID: 28811074.
65. Silva JT, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Multidrug-resistant Gram-negative infection in solid organ transplant recipients: implications for outcome and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2018; 31(6):499-505. doi:10.1097/QCO.000000000000488. PMID: 30299353.
 66. Alrowais H, McElheny CL, Spychala CN, Sastry S, Guo Q, Butt AA, et al. Fosfomicin Resistance in *Escherichia coli*, Pennsylvania, USA. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(11): 2045-7. doi: 10.3201/eid2111.150750. PMID: 26488485; PMCID: PMC4622254.
 67. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomicin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53(1): 22-28. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013. PMID: 30268576.
 68. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Athan E, Francis JR, Roberts MJ, et al. Fosfomicin: what was old is new again. *Intern Med J* 2018; 48(12): 1425-1429. doi: 10.1111/imj.14122. PMID: 30517987.
 69. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7): 1069-77. doi: 10.1086/527442. Re PMID: 18444827.
 70. 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(4). pii: E24. doi: 10.3390/antibiotics6040024. PMID: 29088073; PMCID: PMC5745467.

Aspectos actuales en fosfomicina

Fernando Baquero-Artigao
Teresa del Rosal Rabes

Fosfomicina en el ámbito pediátrico: Evidencia y posibles indicaciones

Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.
Red Española de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP).

RESUMEN

Hasta la fecha existe poca experiencia en el uso de fosfomicina en niños. Sin embargo, su amplio espectro de acción y excelente perfil de seguridad han renovado el interés por este antibiótico, especialmente para el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes. En la actualidad, su principal indicación en pediatría es la infección urinaria de vías bajas adquirida en la comunidad. Dada su buena actividad frente a enterobacterias puede ser también útil en infecciones urinarias producidas por bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. Fosfomicina presenta muy buena difusión a tejidos incluyendo hueso, por lo que es una alternativa en el tratamiento combinado de la osteomielitis, especialmente en casos producidos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o pacientes alérgicos a β -lactámicos. También puede emplearse en combinación en bacteriemia por gram negativos multirresistentes (especialmente enterobacterias productoras de carbapenemasas), *S. aureus* (si existe alta sospecha de SARM o infecciones complicadas) y *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina. Otras infecciones en las que podría formar parte de un tratamiento combinado incluyen la endocarditis estafilocócica (en caso de alergia a β -lactámicos o SARM), infecciones del SNC (principalmente por SARM, *S. epidermidis*, neumococo resistente y *Listeria*) y neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica.

Palabras clave: Fosfomicina, pediatría, niño, recién nacido, resistencia β -lactámicos

INTRODUCCIÓN

Fosfomicina es un antibiótico bactericida de amplio espectro, con actividad frente a grampositivos y gramnegativos, incluyendo bacterias multirresistentes. Presenta muy buena difusión a tejidos (piel y partes blandas, músculo, hueso, pulmón, sistema nervioso central), y ha mostrado eficacia en modelos experimentales de biofilm [1]. Su mecanismo de acción único hace que tenga un efecto sinérgico con muchos antimicrobianos y que la resistencia cruzada sea excepcional [1, 2]. Además, presenta un excelente perfil de seguridad en niños [3], incluso en tratamientos prolongados [4]. Todas estas características lo convierten un antibiótico muy atractivo, especialmente para el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes, aunque la experiencia en pediatría es aún muy escasa.

DOSIFICACIÓN DE FOSFOMICINA EN PEDIATRÍA

Las formulaciones disponibles y las dosis pediátricas se recogen en la tabla 1 [5, 6]. Las recomendaciones para su administración parenteral se basan en datos muy limitados, especialmente en recién nacidos. Aunque en ficha técnica se recoge la posibilidad de administración intravenosa cada 12 horas, los estudios farmacocinéticos realizados en niños muestran que son preferibles intervalos de cada 6-8 horas, a excepción de los recién nacidos pretérmino [7]. En prematuros se recomiendan 100 mg/kg/día divididos en dos dosis, y en recién nacidos a término 200 mg/kg/día en 3 dosis. A partir de los 12 años o 40 kg de peso, la dosis es igual que en el adulto [8]. En el caso de infecciones por microorganismos multirresistentes, no existen recomendaciones específicas para pediatría, mientras que en adultos se recomiendan 8-12 g/día para grampositivos, y 16-24 g/día en gramnegativos [9].

En adultos se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min, pero en niños no existen datos suficientes para poder hacer recomendaciones de dosis a pacientes con nefropatía [8].

Correspondencia:
Fernando Baquero-Artigao
Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Tfno.: 917277443.
E-mail: fbaqueroartigao@gmail.com

Tabla 1	Posología de fosfomicina en paciente pediátrico
VÍA ORAL	Sal cálcica (suspensión 250 mg/5ml, cápsulas 500 mg) Menor de un año: 150-300 mg cada 8 horas Mayor de un año: 250-500 mg cada 8 horas Sal trometamol (granulado para solución oral, 2 g ó 3 g) 6-11 años: 2 g dosis única ^a ≥ 12 años: 3 g dosis única ^a
VÍA PARENTERAL	Vía intramuscular (a partir de 2 años y medio): 500-1000 mg cada 8 horas ^b Vía intravenosa: 200-400 mg/kg/día en 3 dosis (máximo 4 g/dosis ^c)

^aEn infecciones recurrentes o microorganismos susceptibles a dosis más altas, pueden ser necesarias dos dosis, con un intervalo de 24 horas.

^bSi se precisa una dosis superior, debe emplearse vía intravenosa.

^cEn niños >12 años (>40 kg), pueden considerarse dosis de hasta 8g cada 8 horas en el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos con sensibilidad disminuida.

INFECCIÓN URINARIA

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pediatría [10]. Se estima que entre el 7-8% de las niñas y el 2% de los niños tendrá al menos una ITU antes de los 8 años. Las ITU febriles afectan principalmente a lactantes (de ambos sexos), mientras que las cistitis ocurren principalmente en niñas mayores de 3 años [11, 12]. La pielonefritis aguda es especialmente grave en lactantes pequeños, que presentan mayor riesgo de bacteriemia y sepsis [13].

En todos los grupos de edad, el principal agente etiológico es *Escherichia coli* [14]. Tras la introducción de las vacunas conjugadas frente a neumococo, *E. coli* representa la causa más frecuente de bacteriemia en lactantes, ocurriendo más del 90% en niños con ITU [15]. En España se han realizado en los últimos años diferentes estudios epidemiológicos en población pediátrica, en los que *E. coli* es el agente causal del 60-80% de las infecciones urinarias, tanto en pacientes procedentes de Atención Primaria o Urgencias como en pacientes hospitalizados. Otros patógenos gramnegativos incluyen *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* y *Citrobacter*. Entre las bacterias grampositivas encontramos *Enterococcus* (especialmente en lactantes pequeños y niños con patología nefrourológica previa), *Staphylococcus saprophyticus* (adolescentes), y, raramente, *Staphylococcus aureus* [16-18].

El perfil de resistencias de las enterobacterias presenta variaciones debidas a múltiples factores, como las características del paciente o su procedencia geográfica, por lo que es necesario conocer las tasas de resistencia locales para realizar unas recomendaciones adecuadas sobre el tratamiento empírico de estos microorganismos [19]. En España, los estudios más recientes en población pediátrica muestran que hasta el 50-60% de *E. coli* son resistentes a ampicilina y el 20-30% a cotrimoxazol, por lo que no deben utilizarse como tratamiento empírico [16-18]. Las resistencias a amoxicilina-clavulánico parecen es-

tar aumentando, aunque con importantes variaciones locales [16-18], por lo que sería recomendable utilizar este antibiótico con precaución, especialmente en aquellas zonas en las que la sensibilidad sea inferior al 85-90%. Por el contrario, las resistencias se mantienen por debajo del 10% para las cefalosporinas de segunda y tercera generación, aminoglucósidos y fosfomicina [16-18].

El tratamiento con fosfomicina presenta múltiples ventajas para su uso en niños con ITU: es fácil de dosificar, alcanza concentraciones elevadas en orina, los efectos adversos son poco frecuentes y no afecta a la flora intestinal. Además, debido al excelente patrón de sensibilidad de *E. coli* y otras enterobacterias, se considera uno de los tratamientos de elección para las ITU afebriles, especialmente en su forma trometamol [16]. En el caso de la ITU febril, no se recomienda de momento su utilización en monoterapia por el potencial desarrollo de resistencias intra-tratamiento [20]. No obstante, aunque la tasa de aparición de mutantes resistentes *in vitro* es alta, es muy inferior en estudios clínicos y especialmente en el caso de ITU por *E. coli*, al existir alta concentración de antibiótico y pH ácido en el tracto urinario. Además, el desarrollo de resistencias podría conllevar un coste biológico para la bacteria, con menor tasa de crecimiento y adherencia a las células del epitelio urinario. Para establecer el papel de la fosfomicina en ITU grave, serán de gran ayuda los datos de los estudios FOREST y ZEUS realizados recientemente en adultos. El primero se ha llevado a cabo en nuestro país en 2014-2017, y compara la eficacia de fosfomicina frente a meropenem en el tratamiento de la infección urinaria bacteriémica por *E. coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido [21]. El segundo comenzó en EEUU en 2017 y compara la seguridad y la eficacia de fosfomicina frente a piperacilina-tazobactam en infección complicada del tracto urinario [22].

Aunque aún son poco frecuentes en pediatría, en los últimos años estamos observando un aumento de infecciones por

E. coli productor de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de la comunidad, en muchas ocasiones en combinación con otros mecanismos de resistencia antibiótica [19]. En la actualidad, se estima que en nuestro medio aparecen en el 1-4% de las ITU pediátricas [16-18, 23], y se asocian con mayor frecuencia a ITU recurrente [23]. Estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con fosfomicina [24], ya que se han demostrado sensibilidades muy altas en enterobacterias productoras de BLEE en infección urinaria [25]. Sin embargo, apenas se dispone de datos pediátricos [26].

Enterococcus faecalis presenta en nuestro medio alta susceptibilidad a fosfomicina [16-18], por lo que podría ser una excelente opción en el tratamiento de la ITU de vías bajas por este microorganismo.

INFECCIÓN OSTEOARTICULAR

La infección osteoarticular es más frecuente en la población pediátrica que en adultos, apareciendo el 50% de los casos en menores de 5 años. El microorganismo más frecuente en todas las edades es *S. aureus*. En recién nacidos y lactantes menores de 3 meses otros patógenos importantes son *Streptococcus agalactiae* y enterobacterias, y en los menores de 2 años *Kingella kingae*. La importancia fundamental de estas infecciones radica en la potencial afectación del cartilago o la epífisis, que podrían alterar el crecimiento del hueso produciendo secuelas [27]. En España, más del 90% de las infecciones en niños están causadas por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) [27], aunque en los últimos años se ha observado la emergencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) adquirido en la comunidad en diferentes países del mundo [28, 29]. Los SARM adquiridos en la comunidad son habitualmente sensibles a otros antibióticos no β -lactámicos, existiendo diferentes alternativas para su uso en pediatría: clindamicina, cotrimoxazol, glucopéptidos, rifampicina, linezolid y daptomicina [30]. Respecto a la sensibilidad a fosfomicina de *S. aureus*, se han publicado nueve estudios entre 2010 y 2015, mostrando sensibilidades superiores al 90% en siete de ellos y con datos similares en SASM y SARM [31]. Por otro lado, la fosfomicina presenta muy buena penetración en tejidos incluyendo hueso [32].

En Francia, una de las pautas de tratamiento empírico más utilizadas en la osteomielitis pediátrica es la combinación de cefalosporina de tercera generación y fosfomicina [33, 34]. Los resultados del tratamiento con fosfomicina de la osteomielitis aguda hematógena son muy favorables, por lo que podría considerarse como alternativa en tratamiento combinado, especialmente en casos producidos por SARM o en pacientes alérgicos [35].

BACTERIEMIA Y SEPSIS

Neonatos. La sepsis neonatal continúa siendo una causa de importante morbimortalidad. Según en el momento de presentación, se divide en sepsis precoz y tardía. La sepsis precoz

habitualmente ocurre en las primeras 72 horas de vida y se produce por transmisión vertical, antes o durante el parto. Los microorganismos más frecuentemente implicados son *S. agalactiae* y *E. coli*. Las infecciones tardías ocurren a partir de los 3 días de vida, en la mayoría de casos por transmisión horizontal. Además de los microorganismos anteriores, están implicados estafilococos coagulasa negativos (causa más frecuente de sepsis en los pacientes de UCI neonatal), *S. aureus* y bacilos gramnegativos, entre otros [36]. La prematuridad y el bajo peso al nacimiento son los principales factores de riesgo de sepsis neonatal. Los recién nacidos pretérmino presentan una disfunción del sistema inmune y suelen requerir ingresos prolongados, precisar accesos venosos y ventilación mecánica, lo que contribuye a un mayor riesgo de infección [36]. La exposición a múltiples ciclos antibióticos durante su ingreso aumenta el riesgo de colonización e infección por bacterias multirresistentes [37]. Los estafilococos coagulasa negativos continúan siendo las bacterias más frecuentes en la sepsis tardía nosocomial del recién nacido prematuro y presentan una alta tasa de resistencias. Sin embargo, en los últimos años se ha objetivado una emergencia de bacterias gramnegativas resistentes, especialmente enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido [37, 38]. Estas infecciones presentan mayor gravedad y se asocian a mayor morbimortalidad que las producidas por estafilococos coagulasa negativos.

Distintos estudios han confirmado la relación entre los patógenos aislados en los programas de detección de colonización y los aislamientos posteriores en hemocultivos, especialmente en los niños colonizados por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens* [39]. La elección de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado en un paciente colonizado por una bacteria gramnegativa multirresistente puede condicionar ingresos más prolongados, mayor mortalidad y peor evolución neurológica [39]. Ante el limitado arsenal terapéutico en estos casos, algunos autores han propuesto evaluar el uso de fosfomicina en tratamiento combinado [40]. Actualmente existen muy pocos datos sobre la farmacocinética en el recién nacido, y son necesarios estudios en prematuros para valorar el efecto de la maduración renal en el aclaramiento del fármaco, lo que podría modificar el intervalo de administración. Tampoco se han realizado estudios específicos sobre la toxicidad del fármaco en neonatos, aunque hasta el momento actual no se han comunicado efectos adversos en los pacientes tratados por sepsis neonatal. En futuros estudios se deberá valorar el riesgo de hipernatremia, dado el aporte de sodio que conlleva la administración de fosfomicina [40].

Hasta la fecha se han publicado dos series sobre el uso de fosfomicina en sepsis neonatal por gramnegativos: una de 11 recién nacidos (de un total de 24 pacientes) con sepsis por *S. marcescens*, la mayoría tratados con fosfomicina y gentamicina [4] y otra de 21 pacientes con tratamiento combinado con aminoglucósido en sepsis neonatal e ITU [41]. En ambos trabajos, el 90% de los pacientes evolucionó favorablemente.

Lactantes y niños. La sepsis en la edad pediátrica se asocia a un importante consumo de recursos sanitarios. Su incidencia es mayor en lactantes y en niños con enfermedades de base, especialmente con patología inmunológica, hematológica y oncológica [42]. La mortalidad general es del 6%, incrementándose hasta el 23% en los casos producidos por gram negativos multirresistentes [43, 44]. Las causas más frecuentes de bacteriemia en niños hospitalizados son los estafilococos coagulasa negativos, bacilos gramnegativos y *S. aureus* [45].

Existen muy pocos datos sobre la bacteriemia por bacilos gramnegativos multirresistentes en la población pediátrica. Un estudio reciente realizado en Italia dentro del proyecto ARPEC (*Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*) ha analizado más de 1.000 episodios de bacteriemia, de los cuales el 26% estaban producidos por gramnegativos, siendo un 39% de ellos multirresistentes [44]. En estas infecciones existe sinergia en la asociación de fosfomicina con carbapenémicos y colistina [1] por lo que se propone el uso de fosfomicina dentro de un tratamiento combinado, siendo de primera elección en el caso de enterobacterias productoras de carbapenemasas [46].

No disponemos de guías pediátricas sobre el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*. Sin embargo, las guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomiendan como una de las posibles alternativas el tratamiento combinado con fosfomicina y daptomicina en la sospecha de bacteriemia por *S. aureus* con alta probabilidad de SARM y/o paciente inestable, bacteriemia secundaria o complicada [47].

En los últimos años se ha producido un aumento de la bacteriemia nosocomial por *Enterococcus* spp., especialmente en unidades de cuidados intensivos (neonatales y pediátricas) y pacientes hematooncológicos [48]. En infecciones graves por cepas resistentes a vancomicina, puede considerarse su uso en combinación con daptomicina o linezolid [49].

ENDOCARDITIS

La endocarditis es poco frecuente en pediatría y afecta fundamentalmente a lactantes y niños mayores y adolescentes con patología cardíaca. Respecto a las bacterias más frecuentemente implicadas, encontramos estreptococos del grupo *viridans* en niños con cardiopatía y *S. aureus* en los niños sin enfermedad cardíaca previa [50]. La mortalidad de la endocarditis en la infancia es del 5-10% [51]. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomienda pautas similares de tratamiento en adultos y niños, y recoge la indicación de fosfomicina (en combinación con daptomicina) como tratamiento alternativo en endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa en pacientes alérgicos a β -lactámicos o infección por SARM [52]. La guía de la SEIMC recomienda la combinación daptomicina y fosfomicina como tratamiento empírico de elección en todos los casos de endocarditis (válvula nativa y protésica) en pacientes alérgicos a β -lactámicos, y también como tratamiento definitivo en endocarditis sobre válvula nativa en caso

de alergia a β -lactámicos o SARM [47], por lo que en pediatría podría valorarse su uso en las mismas situaciones.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Debido a su bajo peso molecular y su baja unión a proteínas, la penetración de fosfomicina en LCR es alta [53], por lo que también podría emplearse en infecciones del SNC. Se ha comunicado su uso en infecciones por SARM y por *S. epidermidis*, habitualmente dentro de tratamiento combinado [54]. Respecto a neumococo, la monoterapia con fosfomicina ha fracasado en modelos experimentales de meningitis [55], mientras que el tratamiento combinado sí puede ser útil en cepas con alta resistencia a cefalosporinas [56]. En pediatría se ha comunicado su uso en combinación con cefalosporinas de tercera generación en dos pacientes con meningitis por neumococo con susceptibilidad intermedia a cefalosporinas [57]. Además, recientemente se ha publicado el caso de un lactante con abscesos cerebrales múltiples por *Citrobacter koseri*, que se resolvieron con tratamiento combinado con meropenem y fosfomicina y drenaje quirúrgico [58]. *Listeria monocytogenes* es resistente *in vitro* pero susceptible *in vivo* a fosfomicina, por lo que se podría valorar su uso en combinación con β -lactámicos en la meningoencefalitis complicada por esta bacteria [59].

OTRAS INFECCIONES

El uso de fosfomicina en infección respiratoria está poco documentado, a pesar de su buena difusión a pulmón. Actualmente, su uso en neumonía adquirida en la comunidad no está justificado dada la alta susceptibilidad de neumococo a penicilina y cefotaxima [60]. Sí podría ser útil dentro de un tratamiento combinado en la neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica. También se ha utilizado por vía inhalada en fibrosis quística, en combinación con tobramicina [61].

En gastroenteritis aguda, especialmente en prematuros, también se ha utilizado fosfomicina con buena tolerancia [62, 63]. Actualmente el tratamiento antibiótico de estas infecciones se reserva para casos muy concretos (lactantes pequeños, inmunodeprimidos, síntomas graves), y algunos autores proponen también el tratamiento antibiótico en aquellas situaciones en las que sea necesario prevenir la transmisión de la infección, como pacientes ingresados o en instituciones cerradas [64]. Dado el buen patrón de sensibilidad a fosfomicina de las principales bacterias causantes de gastroenteritis, también podría valorarse su uso en esta indicación.

REFERENCIAS

1. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. Clin Microbiol Rev 2016;29:321-47. doi:10.1128/CMR.00068-15.
2. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:359-68. doi:10.1007/s00228-010-0794-5.

3. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:363-72. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.005.
4. Baquero F, Hortelano JG, Navarro M, Scarpellini A, Jara P, Cañedo T, et al. Antibiotherapy of *Serratia marcescens* septicemia in children. *Chemotherapy* 1977;23 Suppl 1:416-22. doi:10.1159/000222084.
5. Fosfomicina. *Pediamécum* 2013. <http://pediamecum.es/fosfomicina/> (accessed November 3, 2018).
6. Fosfomicina intravenosa 1 g inyectable. Ficha técnica. Centro de Información on Line de Medicamentos de La AEMPS n.d. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html> (accessed October 20, 2018).
7. Traunmüller F, Popovic M, Konz K-H, Vavken P, Leithner A, Joukhardar C. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous fosfomycin in children and neonates. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:493-503. doi:10.2165/11592670-000000000-00000.
8. Fomicyt 40mg/ml Powder for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) n.d. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5439/smpc> (accessed November 3, 2018).
9. Candel FJ, Cantón R. Uso actual de la fosfomicina: del laboratorio a la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018. doi:10.1016/j.eimc.2018.10.002.
10. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365:239-50. doi:10.1056/NEJMra1007755.
11. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmsås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;66:232-4.
12. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;87:549-52.
13. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311-6.
14. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1253-65. doi:10.1007/s00467-015-3168-5.
15. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics* 2017;139. doi:10.1542/peds.2016-2098.
16. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Cano ME, de la Rubia L, Wallmann R, Martínez-Martínez L, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36:417-22. doi:10.1016/j.eimc.2017.08.003.
17. Sorlózano-Puerto A, Gómez-Luque JM, Luna-Del-Castillo J de D, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children. *Biomed Res Int* 2017;2017:4909452. doi:10.1155/2017/4909452.
18. Moya-Dionisio V, Díaz-Zabala M, Ibáñez-Fernández A, Suárez-Leiva P, Martínez-Suárez V, Ordóñez-Álvarez FA, et al. Patrón de aislamiento bacteriano y sensibilidad antimicrobiana en urocultivos positivos obtenidos de una población pediátrica. *Rev Esp Quimioter* 2016;29:146-50.
19. Martínez-Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2010;28:25-31. doi:10.1016/S0213-005X(10)70027-6.
20. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X-H, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:255-68. doi:10.1093/jac/dkr466.
21. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavín-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015;5:e007363. doi:10.1136/bmjopen-2014-007363.
22. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Intravenous Fosfomycin (ZTI-01) for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections (cUTI) Including Acute Pyelonephritis (AP): Results from a Multi-center, Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study in Hospitalized Adults (ZEUS). *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4:S528-S528. doi:10.1093/ofid/ofx163.1375.
23. Hernández Marco R, Guillén Olmos E, Bretón-Martínez JR, Giner Pérez L, Casado Sánchez B, Fújkova J, et al. Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35:287-92. doi:10.1016/j.eimc.2016.01.012.
24. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43-50. doi:10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
25. Aris P, Boroumand MA, Rahbar M, Douraghi M. The Activity of Fosfomycin Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Isolates of Enterobacteriaceae Recovered from Urinary Tract Infections: A Single-Center Study Over a Period of 12 Years. *Microb Drug Resist* 2018;24:607-12. doi:10.1089/mdr.2017.0097.
26. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect* 2016;72 Suppl:S41-49. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.021.
27. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de Consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. *Anales de Pediatría* 2015;83:216.e1-216.e10. doi:10.1016/j.anpedi.2014.08.006.
28. Kaplan SL. *Staphylococcus aureus* Infections in Children: The Implications of Changing Trends. *Pediatrics* 2016;137. doi:10.1542/peds.2016-0101.
29. Sutter DE, Milburn E, Chukwuma U, Dzialowy N, Maranich AM, Hoshenthal DR. Changing Susceptibility of *Staphylococcus aureus*

- in a US Pediatric Population. *Pediatrics* 2016;137. doi:10.1542/peds.2015-3099.
30. Sopena N, Sabrià M. *Staphylococcus aureus* meticilín resistente. *Med Clin (Barc)* 2002;118:671-6.
 31. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomicin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:269-85. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.02.001.
 32. 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. doi:10.3390/antibiotics6040024.
 33. Milcent K, Guitton C, Koné-Paut I. [French nationwide survey about management of acute osteomyelitis in children]. *Arch Pediatr* 2009;16:7-13. doi:10.1016/j.arcped.2008.10.016.
 34. Fitoussi F, Litzelmann E, Ilharberorde B, Morel E, Mazda K, Penneçot GF. Hematogenous osteomyelitis of the wrist in children. *J Pediatr Orthop* 2007;27:810-3. doi:10.1097/BPO.0b013e3181558a9a.
 35. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomicin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2003;88:512-6.
 36. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;390:1770-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
 37. Cailles B, Vergnano S, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M. The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance. *Early Human Development* 2015;91:613-8. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.012.
 38. Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e322-329. doi:10.1542/peds.2013-1248.
 39. Simon A, Tenenbaum T. Surveillance of multidrug-resistant Gram-negative pathogens in high-risk neonates--does it make a difference? *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:407-9. doi:10.1097/INF.0b013e3182875227.
 40. Li G, Standing JF, Bielicki J, Hope W, van den Anker J, Heath PT, et al. The Potential Role of Fosfomicin in Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. *Drugs* 2017;77:941-50. doi:10.1007/s40265-017-0745-x.
 41. Rossignol S, Regnier C. [Fosfomicin in severe infection in neonatology]. *Ann Pediatr (Paris)* 1984;31:437-44.
 42. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701. doi:10.1164/rccm.200207-6820C.
 43. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebery-López M, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care* 2018;22:143. doi:10.1186/s13054-018-2052-7.
 44. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:929-32. doi:10.1097/INF.0000000000000339.
 45. Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan KV, Localio R, Zaoutis TE, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:507-10. doi:10.1097/INF.000000000000105.
 46. Lutsar I, Telling K, Metsvaht T. Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1237-52. doi:10.1586/147872.10.2014.956093.
 47. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Dominguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:625.e1-625.e23. doi:10.1016/j.eimc.2015.03.015.
 48. Butler KM. Enterococcal infection in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:128-39. doi:10.1053/j.spid.2006.06.006
 49. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:979-92. doi:10.1080/14656566.2018.1479397.
 50. Gupta S, Sakhuja A, McGrath E, Asmar B. Trends, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in children during 2000-2010 in the United States. *Congenit Heart Dis* 2017;12:196-201. doi:10.1111/chd.12425.
 51. Dixon G, Christov G. Infective endocarditis in children: an update. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2017;30:257-67. doi:10.1097/QCO.0000000000000370.
 52. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
 53. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;15:93-117. doi:10.1007/s40272-013-0017-5.
 54. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:921-44. doi:10.1517/13543780902967624.
 55. Nau R, Zysk G, Reinert RR, Mergeryan H, Eiffert H, Prange HW. Activity of fosfomicin in a rabbit model of experimental pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:997-1004.
 56. Ribes S, Taberner F, Domenech A, Cabellos C, Tubau F, Linares J, et al. Evaluation of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or vancomycin in an experimental model of meningitis caused by two strains of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:931-6. doi:10.1093/jac/dkl047

57. Olivier C, Cohen R, Begué P, Floret D. Bacteriologic outcome of children with cefotaxime- or ceftriaxone-susceptible and -nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1015-7.
58. Aljubaisi S, Bühler C, Thomale U-W, Spors B. Favorable outcome in cerebral abscesses caused by *Citrobacter koseri* in a newborn infant. *IDCases* 2015;2:22-4. doi:10.1016/j.idcr.2014.11.004.
59. Scortti M, Lacharme-Lora L, Wagner M, Chico-Calero I, Losito P, Vázquez-Boland JA. Coexpression of virulence and fosfomicin susceptibility in *Listeria*: molecular basis of an antimicrobial in vitro-in vivo paradox. *Nat Med* 2006;12:515-7. doi:10.1038/nm1396.
60. Albañil Ballesteros MR, Ruiz Contreras J. Resistencias de los patógenos más comunes en procesos bacterianos de manejo ambulatorio y tratamiento antibiótico de elección. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl.* 2018;(27):23-31.
61. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKevitt M, et al. Fosfomicin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with pseudomonas airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:171-8. doi:10.1164/rccm.201105-0924OC.
62. Taylor CG, Mascarós E, Román J, Paz M, Santos M, Muñoz A, et al. Enteropathogenic *E. coli* gastroenterocolitis in neonates treated with fosfomicin. *Chemotherapy* 1977;23 Suppl 1:310-4. doi:10.1159/000222068.
63. Baquero F, Canedo E, Rodriguez A, Jaso E. Enteropathogenic *Esch. coli* gastroenteritis in premature infants and children treated with fosfomicin. *Arch Dis Child* 1975;50:367-72.
64. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res* 2018;7:193. doi:10.12688/f1000research.12328.1.

Aspectos actuales en fosfomicina

Elena Múñez Rubio
Antonio Ramos Martínez
Ana Fernández Cruz

Fosfomicina en los programas PROA

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. Majadahonda (Madrid)

RESUMEN

Debido al aumento de las resistencias bacterianas se han desarrollado estrategias, como los programas de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA), para mejorar los resultados clínicos, disminuir los efectos adversos, el desarrollo de resistencias y garantizar terapias coste-efectivas. La fosfomicina tiene un único mecanismo de acción frente a bacterias grampositivas y gramnegativas, siendo la resistencia cruzada poco frecuente, aunque en infecciones graves es necesaria su utilización en combinación para evitar la selección de mutantes resistentes. Su formulación oral facilita el tratamiento secuencial y tiene escasa toxicidad. Tiene una alta penetración en tejidos, incluyendo SNC y hueso. Presenta actividad frente a bacterias grampositivas resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina, y bacterias gramnegativas resistentes como enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido y carbapenemasas. Por lo tanto, es útil en casos de bacteriemia persistente, infecciones de piel y partes blandas, como fármaco ahorrador de glicopéptidos y carbapenémicos en infecciones asociadas a cuidados sanitarios o para infecciones polimicrobianas. Se han publicado estudios que demuestran la sinergia entre fosfomicina y β -lactámicos, daptomicina o glicopéptidos frente a SASM y SARM y con linezolid en infecciones asociadas a biopelículas, y aminoglucósidos y colistina frente a gramnegativos con un efecto nefroprotector.

Palabras clave: fosfomicina, PROA, microorganismos multirresistentes, sinergia antibiótica.

Correspondencia:
Antonio Ramos Martínez.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro - Segovia de Arana. C/ Joaquín Rodrigo nº 2. 28222 Majadahonda (Madrid).
E-mail: aramos220@gmail.com

El aumento de las infecciones por microorganismos multirresistentes (MDR) es uno de los mayores retos de la medicina en la actualidad. De hecho, la resistencia antimicrobiana está considerada por la Organización Mundial de la Salud como una de las mayores amenazas para la salud mundial. El problema se ve agravado porque no ha habido un aumento paralelo de nuevos antibióticos, fundamentalmente de agentes que ofrezcan una ventaja relevante en el tratamiento de las bacterias multirresistentes [1]. Mientras que se desarrollan nuevas moléculas (un proceso largo y costoso), algunos "viejos antibióticos" desarrollados hace décadas y cuyo uso fue abandonado por diferentes razones están siendo utilizados de nuevo, con nuevas indicaciones [2]. Esta situación ha motivado el diseño e implantación de diferentes estrategias para paliar el problema. Una de ellas es la implementación de programas institucionales de optimización de tratamientos antimicrobianos (PROA), cuyos objetivos son mejorar los resultados clínicos, reducir los efectos adversos relacionados con la utilización de antibióticos, incluyendo la resistencia, y garantizar una terapia coste-efectiva [3].

Una de las líneas de actuación en los PROA es la selección de antibióticos que no favorezcan la aparición de microorganismos multirresistentes. En ese sentido, cefalosporinas, quinolonas y carbapenémicos se han asociado con la selección de enterobacterias β -lactamasas de espectro extendido (BLEE), *Pseudomonas* multirresistente y *Clostridium difficile* [3]. Por otro lado, es necesario encontrar alternativas para el tratamiento de microorganismos cada vez más resistentes.

Fosfomicina tiene un único mecanismo de acción frente a bacterias grampositivas y negativas, mediante la inhibición de la síntesis del peptidoglicano. Este único mecanismo de acción hace que la resistencia cruzada sea muy poco frecuente [4]. Sin embargo, su uso en monoterapia selecciona mutantes resistentes, por lo que es necesario su utilización en combinación con otros agentes para el tratamiento de infecciones graves. Fosfomicina ofrece la ventaja de su escasa toxicidad y la facilidad de administración por vía oral en el tratamiento secuencial

(ITU) a diferencia de alternativas como colistina o tigeciclina. Sin embargo, al igual que otros antibióticos antiguos, fosfomicina no estuvo sujeta a un programa de desarrollo tan estricto como los actuales para su autorización, de manera que la información farmacológica necesaria para desarrollar regímenes de dosificación óptimos (maximizando la eficacia y minimizando la toxicidad) es limitada [5]. Dado su potencial, es necesario llevar a cabo estudios que determinen su eficacia en nuevos contextos y definan su PK/PD óptimo [6, 7].

FOSFOMICINA EN EL PROA EN INFECCIONES POR GRAMPOSITIVOS

Fosfomicina puede ser útil en el tratamiento de infecciones por bacterias grampositivas resistentes, ya que tiene actividad frente a *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM), enterococos resistentes a vancomicina y *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina [8, 9]. Este espectro de acción le confiere utilidad para casos de bacteriemia persistente, como tratamiento inicial o secuencial de infecciones de piel y partes blandas, como fármaco ahorrador de glicopéptidos en infecciones asociadas a cuidados sanitarios o para infecciones polimicrobianas por enterococos o gramnegativos y SARM. También es una opción de tratamiento para infecciones nosocomiales por enterococos resistentes a vancomicina como bacteriemia, neumonía o infecciones intraabdominales [6].

El uso combinado reduce el riesgo de desarrollar resistencias a fosfomicina durante su uso. Varios estudios de sinergia han demostrado que la fosfomicina puede disminuir el nivel de resistencia a penicilina en los neumococos o la resistencia a meticilina en los estafilococos modificando el grado de expresión de las proteínas de unión a penicilina. Se han publicado además estudios que demuestran, *in vitro*, la sinergia entre fosfomicina y β -lactámicos contra *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) [10]. Por lo que esta combinación puede ser una alternativa en casos de bacteriemia persistente [11, 12], aunque son necesarios estudios aleatorizados para demostrar el impacto de esta combinación en el tratamiento de la bacteriemia por SASM. Algunos estudios experimentales han demostrado la sinergia entre fosfomicina y diferentes antibióticos contra cepas de SARM. En modelos experimentales de endocarditis, tanto *in vitro* con *in vivo*, en los que se ha evaluado la sinergia de fosfomicina combinada con diferentes β -lactámicos contra SARM y cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia a glicopéptidos, la combinación de fosfomicina e imipenem resultó la más activa. Un estudio multicéntrico evaluó la eficacia clínica y seguridad del tratamiento con fosfomicina e imipenem como terapia de rescate en 16 pacientes con endocarditis o bacteriemia complicada por SARM. Los hemocultivos se negativizaron en las primeras 72 horas desde la primera dosis, la tasa de curación fue de 69% con sólo una muerte atribuible a la infección, y la combinación demostró ser segura en el 94% de los pacientes [13]. El mismo equipo ha puesto en marcha un ensayo clínico aleatorizado comparando vancomicina frente a la combinación de imipenem y fosfomicina en endocarditis infecciosa

por SARM con CMI de vancomicina <2 mg/L [14], cuyos resultados pueden demostrar que esta combinación es efectiva y segura en pacientes con bacteriemia complicada por SARM y puede ser una terapia alternativa que permita ahorrar tratamientos con glicopéptidos cuyo uso se ha asociado a una peor respuesta a nuevos fármacos (como daptomicina).

Se ha estudiado la sinergia entre fosfomicina y daptomicina *in vitro* y aunque la experiencia es limitada, hay casos descritos de bacteriemia por SARM tratados con éxito con esta combinación [15, 16]. Para evaluar la eficacia y seguridad de esta combinación se está desarrollando en nuestro país un estudio abierto aleatorizado multicéntrico que la compara con daptomicina en monoterapia en pacientes con bacteriemia por SARM [17]. Estas combinaciones pueden por lo tanto considerarse en casos de bacteriemia persistente o con riesgo de complicación (ancianos, con comorbilidad importante, bacteriemia de foco desconocido...) [18]. En el caso de infecciones graves por *S. epidermidis* resistente a meticilina, sobre todo aquellas con un gran inóculo (como las endocarditis), el uso de antibióticos en monoterapia, incluso vancomicina a dosis subóptimas, puede favorecer la selección de mutantes resistentes, por lo que se recomienda el uso de combinaciones. El uso de vancomicina y fosfomicina es la mejor alternativa [19].

La formulación oral de fosfomicina es un valor añadido en el tratamiento de las infecciones adquiridas en la comunidad, como las infecciones de piel y partes blandas por SARM. También es útil para favorecer la terapia secuencial en pacientes infectados por bacterias resistentes en que las otras alternativas de tratamiento son de administración intravenosa. La disminución de los días de hospitalización puede ser muy importante en algunos casos. Las altas concentraciones que este fármaco alcanza en orina permiten su uso en monoterapia frente a infecciones por enterococo resistente a vancomicina en esta localización [9]. Fosfomicina es una molécula de bajo peso molecular y con escasa unión a proteínas lo que favorece su penetración en el líquido intersticial del tejido celular subcutáneo de sujetos sanos, diabéticos y enfermos críticos. Además, debido a su similitud estructural con la hidroxapatita, penetra en el hueso en concentraciones adecuadas para tratar SARM y otros patógenos. Por lo tanto es una alternativa para el tratamiento de las infecciones del pie diabético y osteomielitis [20] incluso como tratamiento de rescate en casos de fracaso clínico o desarrollo de resistencias [21]. Su uso en combinación tiene un efecto inmunomodulador y nefroprotector cuando se utiliza junto a fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos y vancomicina, al parecer, según se desprende de estudios en modelos animales, por inhibición de la liberación de histamina que se produce tras la destrucción de los mastocitos [7, 22], incluso hay publicaciones de casos de tratamientos prolongados con la combinación de vancomicina, aminoglucósido y fosfomicina sin deterioro de la función renal [23].

En el tratamiento de las infecciones asociadas a biopelículas, son necesarias altas dosis de antibióticos y por tiempo prolongado para su tratamiento. La combinación de linezolid y fosfomicina ha demostrado sinergia, lo que podría permitir

disminuir la dosis de ambos fármacos y reducir el riesgo de efectos adversos como la trombopenia y neuropatía periférica asociada a linezolid [24].

FOSFOMICINA EN EL PROA EN INFECCIONES POR GRAMNEGATIVOS

El objetivo de los programas PROA de utilización de optimización del uso de antibióticos en las infecciones por gramnegativos es fundamentalmente evitar la aparición de resistencias aún mayores y un uso más eficaz y más eficiente de los antibióticos disponibles. El déficit de antibióticos efectivos ante el aumento de la resistencia es especialmente importante en las infecciones por gramnegativos.

El aumento de las infecciones por microorganismos multirresistentes nos obliga a utilizar antibióticos empíricos de muy amplio espectro como los carbapenémicos, sin que existan en muchas ocasiones alternativas para desescalar. Algunos de los antibióticos antiguos que se están reutilizando en nuevas indicaciones tienen importantes toxicidades, no siendo éste el caso de fosfomicina. Veamos el potencial papel de fosfomicina en este contexto.

1) Evitar la aparición de microorganismos multirresistentes

Fosfomicina, a diferencia de los carbapenémicos, no se ha sobreutilizado, con lo que su uso puede contribuir a disminuir la presión selectiva de otros antibióticos de amplio espectro, al no favorecer la aparición de microorganismos multirresistentes, y reservar antibióticos potentes como carbapenémicos para cuando no hay otras opciones. Además, no parece favorecer tampoco la selección de *C. difficile* [25]. La alergia a penicilina motiva en ocasiones la elección de un carbapenem para el tratamiento. Un valor añadido de fosfomicina es la posibilidad de utilizarla como alternativa los carbapenémicos en pacientes alérgicos a penicilina.

La mayoría de los estudios de eficacia de fosfomicina se han realizado en infección urinaria, ya que pese a que su biodisponibilidad oral no es óptima (mejorada en la formulación trometamol), alcanza elevadas concentraciones en orina. Sin embargo, fosfomicina presenta buena penetración en tejidos como SNC, pulmón, abscesos, hueso y partes blandas, además de la orina. Dado que la formulación intravenosa no está disponible en USA, aunque ha estado disponible en Europa y en Japón, las publicaciones que documentan su eficacia son series de casos o case-reports [26]. Está en marcha un ensayo clínico (ZEUS) para evaluar la eficacia de fosfomicina intravenosa frente a piperacilina/tazobactam en la infección urinaria complicada (Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02753946>).

La evidencia a favor de la eficacia y seguridad de fosfomicina iv en el tratamiento de otras infecciones sistémicas, incluso en paciente crítico e inmunodeprimido, va en aumento [27-29].

2) Tratamiento de microorganismos multirresistentes

La escasez de nuevos fármacos para tratar microorganismos multirresistentes es un problema de salud pública y es urgente encontrar alternativas. La utilización de fármacos antiguos como fosfomicina puede ofrecer una solución a corto plazo [7]. Fosfomicina frecuentemente es activa contra enterobacterias multirresistentes e incluso extremadamente resistentes, siendo mayor su actividad mayor contra *E. coli* que contra *Klebsiella*, *Enterobacter* o *Pseudomonas*.

Para evaluar su potencial como fármaco ahorrador de carbapenémicos, está en marcha actualmente un ensayo clínico [30] que pretende además subsanar la falta de datos en cuanto al desarrollo de resistencia a fosfomicina intratratamiento y su impacto en la colonización por bacilos gramnegativos multirresistentes. Este estudio comparará la eficacia de fosfomicina iv frente a meropenem en el tratamiento de la infección urinaria bacteriémica por *E. coli* BLEE. Existe además la posibilidad de tratamiento secuencial oral con fosfomicina trometamol (una vez controlado el foco y eliminada la bacteriemia) proporcionando una base para utilizar fosfomicina como alternativa a meropenem en este tipo de infecciones.

Los datos sobre la eficacia clínica de fosfomicina en el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de carbapenemasa son limitados [28, 31]. La sensibilidad a fosfomicina varía con la geografía [32], aunque el hecho de que el punto de corte de CMI no esté universalmente aceptado contribuye a la confusión. La resistencia a fosfomicina es aún escasa en Europa, sin embargo notable algunos países asiáticos [33]. Es interesante el hecho de que hasta un 94% de las cepas productoras de carbapenemasa tipo NDM, para las que el arsenal terapéutico es especialmente escaso, sean sensibles a fosfomicina [34, 35]. También ha demostrado ser eficaz contra cepas productoras de mcr-1, el plásmido que codifica el gen de resistencia a colistina. La sensibilidad es mayor en *E. coli* que en *Klebsiella* [36]. Para tratar infecciones urinarias por bacterias productoras de carbapenemasa se ha utilizado fosfomicina trometamol por vo a altas dosis (3 g/48h x 3 d) [37].

Debido al riesgo de aparición de resistencias intratratamiento, en general no se recomienda su uso en monoterapia, sin embargo la sinergia de fosfomicina con antibióticos de otras familias permite la administración de estos últimos a dosis más bajas y menos tóxicas (especialmente aminoglucósidos, glucopeptidos y polimixina B) [5]; asimismo supone una alternativa a ellos no nefrotóxica dado que también presenta sinergia con carbapenémicos (incluso en algunas cepas resistentes a carbapenémicos). Además, al igual que se ha referido más arriba para grampositivos, fosfomicina protege de la toxicidad renal de los aminoglucósidos en modelos animales [38]. En cualquier caso, cuando se plantee su utilización en combinación, se deben realizar test de sinergia, ya que se han dado también casos de antagonismo no predecibles [39].

La aparición de resistencias a fosfomicina en *Pseudomonas aeruginosa* es más frecuente que en *E. coli*, incluso en tratamientos combinados, y a diferencia de ésta, no conlleva una disminución de la fitness bacteriana [40] por lo que al-

gunos autores no recomiendan su uso en infecciones por este microorganismo. Sin embargo, el serotipo O12, que suele asociarse a un fenotipo resistente, es más sensible que otros a fosfomicina. Hay experiencias clínicas favorables en el tratamiento de infecciones respiratorias por *Pseudomonas* multirresistentes, especialmente en pacientes con exacerbaciones respiratorias de fibrosis quística, en las que contribuye la eficacia de fosfomicina en la biopelícula ya comentada [41], y en neumonía asociada a ventilación mecánica, aunque no hay ensayos clínicos randomizados [42].

En resumen, fosfomicina es un antibiótico con potencial para ser utilizado en los programas PROA dada su actividad bactericida, su buena tolerancia, su buena penetración en tejidos, su ausencia de inducción de microorganismos multirresistentes junto con su actividad contra enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas, incluyendo algunos tipos contra los que ya no disponemos de otros antibióticos eficaces, y de forma sinérgica con otros antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1-12. DOI: 10.1086/595011
- Theuretzbacher U, Paul M. Revival of old antibiotics: structuring the re-development process to optimize usage. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):878-80. DOI: 10.1016/j.cmi.2015.06.019
- Rodríguez-Bano J, Pano-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, et al. [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(1):22 e1- e3. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.09.018
- Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C. Fosfomicin: an old, new friend? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29(2):127-42. DOI: 10.1007/s10096-009-0833-2
- 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(4). DOI: 10.3390/antibiotics6040024
- Zayyad H, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Revival of old antibiotics: needs, the state of evidence and expectations. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(5):536-41. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.021
- 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(5):542-8. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.020
- Michalopoulos AS, Livaditis IG, Gougoutas V. The revival of fosfomicin. *Int J Infect Dis*. 2011;15(11):e732-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2011.07.007
- Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(7):921-44. DOI: 10.1517/13543780902967624
- Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010;66(4):359-68. DOI: 10.1007/s00228-010-0794-5
- Portier H, Tremeaux JC, Chavanet P, Gouyon JB, Duez JM, Kazmierczak A. Treatment of severe staphylococcal infections with cefotaxime and fosfomicin in combination. *J Antimicrob Chemother*. 1984;14 Suppl B:277-84.
- Rieg S, Joost I, Weiss V, Peyerl-Hoffmann G, Schneider C, Hellmich M, et al. Combination antimicrobial therapy in patients with *Staphylococcus aureus* bacteraemia—a post hoc analysis in 964 prospectively evaluated patients. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):406 e1- e8. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.08.026
- del Rio A, Gasch O, Moreno A, Pena C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomicin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59(8):1105-12. DOI: 10.1093/cid/ciu580
- del Rio A, Garcia-de-la-Maria C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, Soy D, et al. Fosfomicin plus beta-Lactams as Synergistic Bactericidal Combinations for Experimental Endocarditis Due to Methicillin-Resistant and Glycopeptide-Intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(1):478-86. DOI: 10.1128/AAC.02139-15
- Miro JM, Entenza JM, Del Rio A, Velasco M, Castaneda X, Garcia de la Maria 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(8):4511-5. DOI: 10.1128/AAC.06449-11
- Chen LY, Huang CH, Kuo SC, Hsiao CY, Lin ML, Wang FD, et al. High-dose daptomycin and fosfomicin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible *Staphylococcus aureus*: case report. *BMC Infect Dis*. 2011;11:152. DOI: 10.1186/1471-2334-11-152
- Shaw E, Miro JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open*. 2015;5(3):e006723. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006723
- Gudiol C, Cuervo G, Shaw E, Pujol M, Carratala J. Pharmacotherapeutic options for treating *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(18):1947-63. DOI: 10.1080/14656566.2017.1403585
- Liu LG, Zhu YL, Hu LF, Cheng J, Ye Y, Li JB. Comparative study of the mutant prevention concentrations of vancomycin alone and in combination with levofloxacin, rifampicin and fosfomicin against methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. *J Antibiot (Tokyo)*. 2013;66(12):709-12. DOI: 10.1038/ja.2013.87
- Schintler MV, Traunmuller F, Metzler J, Kreuzwirt G, Spindel S, Mauric O, et al. High fosfomicin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *J Antimicrob Chemother*. 2009;64(3):574-8. DOI:

- 10.1093/jac/dkp230
21. Lee WS, Chen YC, Chen HP, Chen TH, Cheng CY. Vertebral osteomyelitis caused by vancomycin-tolerant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Experience with teicoplanin plus fosfomicin combination therapy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(4):600-3. DOI: 10.1016/j.jmii.2013.09.002
 22. Yanagida C, Ito K, Komiya I, Horie T. Protective effect of fosfomicin on gentamicin-induced lipid peroxidation of rat renal tissue. *Chem Biol Interact*. 2004;148(3):139-47. DOI: 10.1016/j.cbi.2004.05.005
 23. Vergara-Lopez S, Dominguez MC, Conejo MC, Pascual A, Rodriguez-Bano J. Prolonged treatment with large doses of fosfomicin plus vancomycin and amikacin in a case of bacteraemia due to methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and IMP-8 metallo-beta-lactamase-producing *Klebsiella oxytoca*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):313-5. DOI: 10.1093/jac/dku341
 24. Chai D, Liu X, Wang R, Bai Y, Cai Y. Efficacy of Linezolid and Fosfomicin in Catheter-Related Biofilm Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6413982. DOI: 10.1155/2016/6413982
 25. Knothe H, Schafer V, Sammann A, Shah PM. Influence of fosfomicin on the intestinal and pharyngeal flora of man. *Infection*. 1991;19(1):18-20.
 26. Iarikov D, Wassel R, Farley J, Nambiar S. Adverse Events Associated with Fosfomicin Use: Review of the Literature and Analyses of the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Infect Dis Ther*. 2015;4(4):433-58. DOI: 10.1007/s40121-015-0092-8
 27. Shorr AF, Pogue JM, Mohr JF. Intravenous fosfomicin for the treatment of hospitalized patients with serious infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(10):935-45. DOI: 10.1080/14787210.2017.1379897
 28. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(1):52-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
 29. Loethen AA, Kerstenetzky L, Descourouez JL, Leveson GE, Smith JA, Jorgenson MR. Fosfomicin for the Treatment of Cystitis in the Abdominal Solid Organ Transplant Population. *Pharmacotherapy*. 2017;37(5):599-606. DOI: 10.1002/phar.1924
 30. Rosso-Fernandez C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavin-Alconero L, Palacios Z, Lopez-Hernandez I, et al. Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(3):e007363. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007363
 31. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(2):184-6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x
 32. Thaden JT, Pogue JM, Kaye KS. Role of newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):403-16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1207834
 33. Sherry N, Howden B. Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomicin, colistin and ceftazidime-avibactam - epidemiology, laboratory detection and treatment implications. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(4):289-306. DOI: 10.1080/14787210.2018.1453807
 34. Perry JD, Naqvi SH, Mirza IA, Alizai SA, Hussain A, Ghirardi S, et al. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(10):2288-94. DOI: 10.1093/jac/dkr299
 35. Albur MS, Noel A, Bowker K, MacGowan A. The combination of colistin and fosfomicin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(5):560-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.019
 36. Sahu M, Saseedharan S, Bhalekar P. In vitro fosfomicin susceptibility against carbapenem-resistant or extended-spectrum beta-lactamase-producing gram-negative fosfomicin-naive uropathogens: An alluring option or an illusion. *Indian J Med Microbiol*. 2017;35(3):437-8. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_16_126
 37. Nagel JL, Washer L, Kunapuli A, Heidmann J, Pisani J, Gandhi T. Clinical Efficacy of Fosfomicin for the Treatment of Complicated Lower Tract and Uncomplicated Urinary Tract Infections. *International Archives of Medicine*. 2015;8. DOI: 10.3823/1750
 38. Bendirdjian JP, Morin JP, Foucher B, Fillastre JP. [The effect of fosfomicin on the respiration of rat kidney mitochondria]. *Minerva Med*. 1978;69(59):4079-86.
 39. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1069-77. DOI: 10.1086/527442
 40. Pan AJ, Mei Q, Ye Y, Li HR, Liu B, Li JB. Validation of the mutant selection window hypothesis with fosfomicin against *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*: an in vitro and in vivo comparative study. *J Antibiot (Tokyo)*. 2017;70(2):166-73. DOI: 10.1038/ja.2016.124
 41. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;34(2):111-20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009
 42. Kidd JM, Kuti JL, Nicolau DP. Novel pharmacotherapy for the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by resistant gram-negative bacteria. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(4):397-408. DOI: 10.1080/14656566.2018.1438408