

Fosfomicina

Tratamiento de enfermedades por enterobacterias multiresistentes.

Mayo 2013

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital El Cruce)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Fosfomicina

Indicación clínica solicitada: Infecciones severas (meningitis, bacteriemias, infección de piel y partes blandas) por enterobacterias multiresistentes.

Autores / Revisores: Débora Nör, Juan Cruz Ferre, Nicolás Mendy, Geraldine Raspanti, Ramón Hernández.

Declaración Conflicto de Interés de los autores: no se declaran conflictos de interés

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN:

Facultativo que efectuó la solicitud: Sandra Lambert

Servicio: Infectología

Justificación de la solicitud: Infecciones severas por enterobacterias multiresistentes, con una prevalencia estimada de 2 a 3 casos mensuales.

Fecha recepción de la solicitud: noviembre de 2012

Petición a título: Servicio de Infectología

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

Nombre genérico: Fosfomicina

Nombre comercial: Fosfomicina Luar

Laboratorio: Quimica Luar SRL.

Grupo terapéutico: Otros antibacterianos

Código ATC: J01XX01

Vía de administración: endovenoso

Tipo de dispensación: uso hospitalario

Tabla 1

Presentacion y precio					
Forma farmacéutica y dosis	Nombre comercial	Envase	Laboratorio	Presentación	Coste por unidad PVP
Ampollas 1g	Fosfomicina Luar	100	Quimica Luar SRL	ampollas	\$ 63

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

La fosfomicina es un antibiótico de amplio espectro derivado del ácido fosfónico (cis-1,2- epoxi-propyl ácido fosfónico). Fue descubierto hace ya mas de 25 años (1969), y debido a su actividad *in vitro* contra enterobacterias multiresistentes, en el último tiempo se ha incrementado su utilidad clínica.

La fosfomicina actúa interfiriendo en la síntesis de la pared bacteriana, inhibiendo uno de los pasos iniciales para la elaboración del peptidoglicano. La fosfomicina penetra en las bacterias a través de un sistema de permeasas y, una vez adentro, inhibe la enzima piruviltransferasa, encargada de la primera etapa de la biosíntesis del heteropolímero del péptidoglicano. Su acción la ejerce a nivel citoplasmático e ingresa a la célula mediante transporte activo.

La fosfomicina es activa contra gérmenes Gram-positivos y Gram-negativos, incluidos microorganismos productores de penicilasas y de carbapenemerasas.

Existen dos formulaciones para su administración: la forma disódica, que es de uso endovenoso (existente en la argentina), y la fosfomicina trometamina, para uso oral (no disponible en nuestro país)

Es considerado un antibiótico de tipo bactericida, aunque aún no se conoce claramente si su actividad es tiempo o dosis dependiente.

Mecanismos adicionales: Se cree que la fosfomicina además de ejercer una acción antimicrobiana directa presentaría otras propiedades farmacológicas cuya relevancia clínica aún están en discusión. Se postula que inhibiría la adhesión de las bacterias a nivel epitelial, disminuyendo la producción de hemolisina y la hidrofobicidad de E coli a nivel de las células uroteliales, lo cual explicaría su eficacia en el tratamiento de las infecciones urinarias. Además tendría capacidad de favorecer la fagocitosis, poseería una acción o efecto inmunomodulador y se ha demostrado cierta protección a nivel renal, contrarrestando a nivel de las células tubulares la toxicidad generada por cisplatino, aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina, ciclosporina y polimixinas.

4.2 Farmacocinética

La fosfomicina es una molécula hidrofílica de bajo peso molecular, con escasa o nula unión a las proteínas plasmáticas (0-2%). Su comportamiento por vía intravenosa lenta responde a un modelo bicompartimental. Difunde ampliamente a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, logrando concentraciones adecuadas en líquido intersticial, válvulas cardíacas, sistema respiratorio, hueso y líquido cefalorraquídeo, donde la penetración es mayor en condiciones de inflamación.

Como expresamos anteriormente existen dos formulaciones de sales de fosfomicina, una para uso endovenoso y otra para administración oral, que presentan diferencias farmacocinéticas. Dados los alcances del informe nos limitaremos a describir la formulación endovenosa.

Tabla 2

FORMULACION	Bd	Vd	Metabolización-Eliminación	Vida ½ plasmática
EV	100.00%	0,34 l/kg	90% sin cambios por orina Filtración Glomerular* Sin metabolitos activos	1,5- 2hs

* Ajustar dosis con clearance de creatinina <40ml/min. La concentración de fosfomicina y su eliminación renal, presentan buena correlación con el nivel de falla renal cuantificado con la creatinina plasmática. Se elimina completamente por hemodiálisis.

Posee eliminación renal, por lo que es necesario ajustar las dosis en casos de disminución del clearance de creatinina.ⁱ Se elimina eficazmente en hemodiálisis.ⁱⁱ

4.3 Espectro de actividad antimicrobiana

La Fosfomicina se considera un antimicrobiano de amplio espectro, con acción bactericida contra patógenos gram positivos y negativos. Presenta actividad in vitro contra *S. aureus* (CIM50, 8 mg/L; CIM90, 16mg/L)ⁱⁱⁱ, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *E. faecalis*. La *Listeria monocytogenes* es resistente a la fosfomicina, en tanto que otras especies de *Listeria* (por ej., *Listeria ivanovii*) podrían ser sensibles.^{iv}

La fosfomicina muestra muy buena actividad frente a bacterias gram negativas como *E. coli*, *Proteus species*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter species*, *Serratia marcescens* y *Salmonella typhi*, y en menor medida para *Pseudomona aeruginosa*.

Acinetobacter baumannii es resistente a la fosfomicina^v, aunque combinaciones in vitro con aminoglucósidos podrían lograr sinergismo^{vi}. *Bacteroides fragilis* es resistente a la fosfomicina.

4.4 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas

ANMAT:

Fosfomicina disódica (EV)^{vii}: Aprobado para el tratamiento de infecciones complicadas o graves; urinarias, dermatológicas, ginecológicas, respiratorias, del aparato locomotor, quirúrgicas, septicemias, endocarditis, meningitis entre otras; causadas por gérmenes sensibles a este antibiótico.

En caso de infecciones hospitalarias graves (septicemia, endocarditis, meningitis) es indispensable la utilización de fosfomicina en asociación con otro antimicrobiano a fin de evitar la selección de cepas resistentes (resistencia adquirida de tipo cromosómico). La asociación de fosfomicina con penicilina, cefalosporinas, colistin, aminoglucósidos o vancomicina ha demostrado ser sinérgica sin producirse antagonismo o resistencia cruzada.

La fosfomicina puede usarse en el tratamiento de meningitis causadas por STF-MR (*stafilococcus resistente a meticilina*) en combinación con otro antibiótico.

FDA: Solo aprobada la VO

AEMPS:

Fosfomicina disódica (parenteral)^{viii}: La fosfomicina por vía intramuscular está indicada en infecciones del tracto genitourinario (pielitis, pielonefritis, anexitis, endometritis y prostatitis), del tracto respiratorio (agudización de broncopatías crónicas) y en infecciones de tejidos blandos producidas por gérmenes sensibles a este antibiótico (abscesos perianales, otros) y profilaxis en exploraciones radiológicas con sondajes o catéteres. La fosfomicina por vía intravenosa está indicada en infecciones urinarias complicadas o graves, dermatológicas, ginecológicas, respiratorias, del aparato digestivo, del aparato locomotor, postquirúrgicas, septicemias, endocarditis y meningitis producidas por gérmenes sensibles a este antibiótico. Como profilaxis en Unidades de Cuidados Intensivos, hemodiálisis o diálisis peritoneal y en grandes quemados.

4.5 Posología

La fosfomicina tiene dos presentaciones: endovenosa y vía oral. La primera tiene su indicación en infecciones severas causadas por gérmenes resistentes mientras que la segunda (no disponible en la argentina) tiene un único rol en infecciones del tracto urinario bajo.

En general dosis habituales de fosfomicina EV son:

Paciente	Dosis	Intervalo de dosis
Adultos	12 - 16 g / día	3 o 4 tomas
Niños	25 – 50 mg/Kg/día	3 o 4 tomas

4.5.2. Posología en poblaciones especiales:

Pacientes con insuficiencia renal: En estos pacientes se deberá ajustar el intervalo de dosis en función del clearance de creatinina (CICr) A continuación se detallan las formas de administración según el clearance calculado.

Tabla 4

Ajuste de la dosificación de la Fosfomicina en función del grado de insuficiencia renal.	
CICr (ml/min)	Dosis de Fosfomicina
>50	Sin modificaciones
49-30	Cada 12hs
29-10	Cada 24hs
<10	Cada 48hs
En hemodiálisis	Adm: 2-4g posdiálisis

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha investigado la seguridad y eficacia de la fosfomicina pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada: En ancianos es recomendable comenzar con dosis bajas debido a la alta prevalencia de enfermedad renal, hepática o cardíaca en este grupo etario.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

Estrategia de búsqueda: Se realizaron búsquedas en la base de datos MEDLINE (Pubmed), y LILACS en febrero del 2013.

Considerando que la era de los microorganismos gram negativos panresistentes es una posibilidad en el futuro cercano, y la velocidad de desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos dista de lo ideal, impera la identificación de nuevas opciones terapéuticas dentro de los antibióticos disponibles a la fecha.^{ix} La fosfomicina parece haber mantenido la actividad antibacteriana contra enterobacterias con patrones de resistencia avanzados^x, particularmente *Escherichia coli* productora de beta lactamasa de espectro extendido (BLEE), y aún ante *Klebsiella pneumoniae* resistentes a los carbapenems.^{xi} La fosfomicina también podría tener una menor pero significativa actividad antimicrobiana frente a *Pseudomona aureginosa* multiresistente.

La principal preocupación que concierne al uso de fosfomicina para infecciones sistémicas refiere a la aparición de resistencias intratratamiento debido a la alta frecuencia de mutaciones observadas in vitro.^{xii} Esto podría superarse mediante el uso de fosfomicina en combinación con otras drogas lo cual, a su vez, permite un potencial sinergismo entre los agentes utilizados.^{xiii}

Actualmente existe una recomendación sostenida por numerosos autores e instituciones recomiendan la utilización de antibióticos viejos caídos en desuso para tratar infecciones por bacilos gram negativos mutiresistentes sensibles.^{xiv xv xvi xvii}

5.1 Eficacia Antimicrobiana para bacilos gram negativos multiresistentes

Con respecto a los bacilos gram negativos *multiresistentes*(BGN-MR), se ha demostrado la utilidad in vitro de la fosfomicina para tratar *E. coli* y *K. Pneumoniae* productoras de B-lactamasas de espectro extendido (BLEE)^{xviii} Un estudio español, evaluó la tasa de resistencia a fosfomicina de *E. coli* productoras de BLEE, siendo esta de 9,1%.^{xix}

Endimiani et al. Analizaron la sensibilidad de 68 cepas de *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasas (KpKPC) incluyendo 23 cepas resistentes a tigeciclina y/o colistin. El 93% y el 87% respectivamente, fue sensible a fosfomicina.^{xx}

La Pseudomona aeruginosa^{xxi} presenta importantes tasas de resistencia. De todos modos, la combinación de fosfomicina y otro antibiótico (cefepime, aztreonam o meropenem) fue efectiva en estudios in vitro de menor calidad con cepas de *P. aeruginosa aisladas de esputo, orina y sangre*.^{xxii}

De Cueto et al. Analizaron la resistencia a fosfomicina de 428 cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE. Los resultados de este estudio fueron categóricos, demostrando tasas de resistencia de 0,3% para *E. coli* y del 7,2% para *K pneumoniae*, ambas productoras de BLEE.

Referencia: De Cueto M, Hernández J, López-Cerero L, Morillo C y Pascual A. Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido; *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):613-6

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Estudio descriptivo español en el que se determinó la actividad de fosfomicina in vitro frente a 428 cepas productoras de BLEE, 290 (68%) *Escherichia coli* y 138 (32%) *Klebsiella pneumoniae*, comparándola con la de amoxicilina-ácido clavulánico, ciprofloxacina y cotrimoxazol.

-Resultados: Entre las 428 cepas estudiadas, **417 (97,4%) resultaron sensibles a Fosfomicina**. La tasa de resistencia de *E. coli* fue del 0,3%, muy inferior a la de Amoxicilina-Ácido Clavulánico (11,7%); mientras que en *K. pneumoniae* la tasa de resistencia a fosfomicina fue del 7,2%, igual que a Amoxicilina-Ácido Clavulánico. Las tasas de resistencia a Ciprofloxacina y Cotrimoxazol fueron en ambos casos próximas al 50%. No se encontraron diferencias en la actividad de fosfomicina frente a cepas que expresaban diferentes familias y tipos de BLEE.

-**Conclusión:** Fosfomicina mantiene su actividad frente a cepas productoras de BLEE y no presenta

resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

Casal et al. Por su parte, evaluaron la resistencia de *Pseudomona aeruginosa* frente a fosfomicina, entre otros antibióticos. En este caso, la susceptibilidad a fosfomicina fue sólo del 24,63% para fosfomicina.

Referencia: Casal M, Causse M, Rodríguez-López F, Casal M, Resistencia antimicrobiana en aislados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*, *Rev Esp Quimioter* 2012;25(1):37-41

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Se llevó a cabo un estudio de resistencias a antimicrobianos

de 3.029 aislamientos de *P. aeruginosa* de enfermos intra y extrahospitalarios en el periodo 2005-2010.

- Objetivos: Evaluar la resistencia de pseudomona *in vitro* a distintos antibióticos.

-Métodos: Se estudió la resistencia de *P. aeruginosa* a los siguientes antimicrobianos: ticarcilina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, imipenem, meropenem, amikacina, gentamicina, tobramicina, fosfomicina, y ciprofloxacina con el sistema automático Wider de Soria Melguizo.

- Resultados: La **media de sensibilidad** de *P. aeruginosa* a los antibióticos estudiados fue del 92,97% para ticarcilina, del 93,55% para piperacilina-tazobactam, del 93,37% para ceftazidima, del 87,84% para cefepima, del 89,7% para imipenem, del 92,98% para meropenem, del 89,5% para amikacina, del 83,79% para gentamicina, del 95,42% para tobramicina, **del 24,63% para fosfomicina** y del 80,05% para ciprofloxacina.

Discusión: Los resultados de este estudio marcan una sensibilidad muy baja de *P aeruginosa* a fosfomicina en la población estudiada. Sin embargo, se trata de un estudio realizado en España, y por lo tanto no del todo válido para nuestro medio.

Samonis et al. Evaluaron el uso combinado de fosfomicina y el sinergismo que se logra al combinarlo a otros antibióticos. En este estudio se concluyó que existe un buen sinergismo entre fosfomicina y carbapenems^{xxiii}.

Referencia: Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos D, et al. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2012) 31:695–701

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Estudio griego, descriptivo, que incluye 100 muestras clínicas de bacilos gram negativos multiresistentes, y evalúa *in vitro* el sinergismo obtenido con las distintas combinaciones de antibióticos. Se consideró multiresistente a los gémenes que presentaban resistencia a al menos 3 clases de antibióticos considerados activos contra cepas salvajes. Se define sinergismo como un índice de CIM menor a 0,5.

Resultados:

ATB combinado con fosfomicina	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , todas las muestras (N=65)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de BLEE (N=14)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> productora de carbapenemasa (N=50)	<i>Escherichia coli</i> productora de BLEE (N=20)	<i>Pseudomona aureaginosa</i> multi-resistente
Muestras que presentan sinergismo, n (%)					
Imipenem	49 (75,4)	11 (78,6)	37 (74,0)	11 (55,0)	7 (46,7)
Meropenem	41 (63,1)	6 (42,9)	35 (70,0)	5 (25,0)	8 (53,3)
Doripenem	43 (66,2)	6 (42,9)	37 (74,0)	6 (30,0)	11 (73,3)
Colistin	19 (29,2)	1 (7,1)	18 (36,0)	3 (15,0)	2 (13,3)
Netilmicin	27 (41,5)	6 (42,9)	21 (42,0)	5 (25,0)	2 (13,3)
Tigeciclina	18 (27,7)	3 (21,4)	15 (30,0)	5 (25,0)	2 (13,3)

Discusión: La combinación de fosfomicina con un carbapenem puede lograr sinergismo frente a una proporción sustancial de *K. pneumoniae* y *P. aureaginosa* multiresistentes y *E. coli* productora de BLEE. Puntualmente la combinación con carbapenems demuestra sinergismo contra más de dos tercios de las *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas.

5.2 Evidencias sobre KPC en el medio local

El informe emitido por el INEI en 2010 manifiesta que debido la multiresistencia asociada a cepas productoras de KPC, tigeciclina, colistina y fosfomicina i.v. resultan los antimicrobianos con mayor actividad *in vitro*. En Argentina, el análisis de la sensibilidad a estos agentes en 72

cepas de Enterobacterias productoras de KPC-2, demostró que tigeciclina fue la droga más activa (98% de sensibilidad), seguido de fosfomicina i.v. (90%), colistina (86%), minociclina (68%), ampicacina (20%), ciprofloxacina, gentamicina y nitrofuranos (10%), rifampicina (2%) y cloranfenicol (0%). Fosfomicina i.v. y tigeciclina resultan con equivalente actividad (98% de sensibilidad) frente a *K.pneumoniae* perteneciente al clon ST258 (cepa epidémica) circulante en Argentina.^{xxiv}

Gigena et al. En 2012, evaluaron muestras de KPC obtenidas en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires de 32 pacientes infectados y 6 colonizados. Las muestra correspondieron a hemocultivos 21%, urocultivos 60%, aspirados traqueales 18%, muestras quirúrgicas 10 % y catéteres 8%.

Los aislamientos solo presentaron sensibilidad a los siguientes antimicrobianos: Colistin 97 % (37/38), Tigeciclina 96 % (25/26) y Fosfomicina 92% (11/12).^{xxv}

Daher et al. Presentaron las cepas halladas en Chubut y sus características de diseminación. Adicionalmente informaron que Todas las cepas aisladas fueron resistentes a amikacina, aztreonam, cefepime, cefotaxima, ciprofloxacina, ertapenem, gentamicina, meropenem, nitrofuranos, cotrimoxazol, amoxicilina-ác. clavulánico, cefoxitina, cloranfenicol, imipenem, piperacilina-tazobactam, rifampicina y **sensibles a tetraciclina, fosfomicina, tigeciclina y minociclina**. Los sitios de aislamiento fueron urocultivos (45%), hemocultivos (22%), abdominal (22%) y piel y partes blandas (11%)^{xxvi}

5.3 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

Estrategia de búsqueda: Se realizaron búsquedas en la base de datos MEDLINE (Pubmed), y LILACS en febrero del 2013. Sólo se incluyeron aquellos estudios que evaluaban el uso de fosfomicina en infecciones por bacilos gram negativos. Se excluyeron los ensayos clínicos realizados antes de 1990 dado que la resistencia antimicrobiana ha cambiado sustancialmente. Además se excluyeron los estudios que evaluaban fosfomicina vía oral para uso ambulatorio

La evidencia disponible con respecto a la eficacia clínica de fosfomicina en infecciones por bacilos gramnegativos multi-resistentes es muy escasa. Existen algunos pocos estudios de baja calidad y con muestras de pacientes pequeñas.

Ribes et al. Compararon la eficacia *in vivo e in vitro* de fosfomicina sola y en combinación con ceftriaxona o vancomicina en pacientes con meningitis producida por dos cepas distintas de *S Pneumoniae* resistente a cefalosporinas. Se demostró que el antibiótico alcanza concentraciones bactericidas en LCR y acción sinérgica en combinación, pero sin diferencias significativas comparado con la combinación de ceftriaxona y vancomicina. Su uso como monoterapia generó resistencia intratratamiento, por lo cual no es una opción recomendable. Los autores concluyen que la combinación con fosfomicina podría ser una alternativa en pacientes alérgicos o con intolerancia a los agentes antimicrobianos de primera elección o en los raros casos de resistencia a cefalosporinas.

Referencia: Ribes et al. Evaluation of fosfomycin alone and in combination with ceftriaxone or vancomicina in an experimental model of meningitis caused by two strains of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 57, 931-936.

Breve descripción del estudio:

-Diseño: ECC, comparó la eficacia de la fosfomicina tanto *in vitro* como *in vivo*, sola o en combinación con ceftriaxona o vancomicina en modelos experimentales de meningitis, utilizando dos cepas de *S pneumoniae* resistentes a penicilinas y a cefalosporinas, aisladas de pacientes con diagnóstico de meningitis.

Materiales y métodos: Se midieron las concentraciones alcanzadas en LCR tanto de fosfomicina sola como en combinación a las 0, 6 y 24 hs de incubación. El efecto bactericida fue definido como la disminución en el inóculo inicial mayor o igual a 3 log cfu/mL. El sinergismo de la combinación fue definido como la reducción mayor a 2 log cfu/mL comparado con el antimicrobiano más activo solo. El efecto aditivo fue definido como una reducción de entre 1 a 2 log ufc/mL y el efecto indiferente cuando fue menor a una reducción de un log ufc/mL.

Resultados:

	Cepa HUB 2349 Esterilización del LCR a las 24 hs (n de sujetos)	Cepa ATCC 51916 Esterilización del LCR a las 24 hs (n de sujetos)	Diferencia estadísticamente significativa vs monoterapia con fosfomicina
Fosfomicina	5/9	9/9	x

Ceftriaxona	8/9	0/8	no
Vancomicina	10/10	6/8	no
Fosf - Ceftriaxona	8/8	8/8	sí
Fosf - Van	8/8	8/8	sí
Van - Ceftriaxona	8/8	8/8	sí

Discusión: El estudio concluye que la fosfomicina resultó ser bactericida sólo para una de las cepas de neumococo. La combinación con ceftriaxona mostró sinergismo sólo en cepas con CIM elevada para fosfomicina. La adición de fosfomicina a vancomicina no mostró efecto aditivo versus vancomicina sola. La combinación fosfomicina más ceftriaxona versus ceftriaxona más vancomicina no mostró diferencias significativas. El empleo de ambas combinaciones resultó ser más eficaz que las tres drogas por separado. El empleo de fosfomicina como monoterapia generó resistencia intratamiento, por lo cual los autores desaconsejan su uso como único antimicrobiano.

Stengel et al. Realizaron un estudio observacional con 52 pacientes diabéticos con infección del pie a quienes les administraron fosfomicina en combinación con un betalactámico, además del tratamiento local de la úlcera (debridación y/o curaciones). Los resultados de este estudio son difíciles de interpretar ya que no existe grupo control y la muestra es pequeña.^{xxvii} De la misma forma, se realizó un estudio prospectivo observacional en pacientes con fibrosis quística colonizados con pseudomona multirresistente. La falta de un grupo control, una vez más, impide llegar a resultados concluyentes.^{xxviii}

El uso de fosfomicina ha estado limitado tradicionalmente por la dificultad de llegar al sitio de acción, hipótesis basada en la alteración de la microcirculación y el flujo trascapilar del paciente séptico. Las infecciones severas de partes blandas causadas por *S Aureus* y *S pyogenes* cursan con una mortalidad que oscila entre el 20 y el 100%. Shintler y col. demostraron que la concentración de fosfomicina en hueso y en tejido espacio subcutáneo son adecuados. En un estudio británico publicado en 2003, *Joukhadar y cols* demostraron que las concentraciones en tejidos blandos son equivalentes al 80% de las concentraciones plasmáticas en pacientes críticos.^{xxix}

Referencia: Schintler et al. High fosfomycin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2009) 64, 574-578.

Breve descripción del estudio:

-Diseño: se estudiaron 9 pacientes con DBT tipo 2 que presentaban infección severa del pie. Todos los pacientes requirieron debridación quirúrgica y tratamiento antibiótico sistémico.

-Criterios de inclusión: pacientes con DBT tipo 2 que presentaban infección severa del pie con rescate de SAMR

-Criterios de exclusión: antecedentes de alergia a fosfomicina, tratamiento previo con fosfomicina, embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática e insuficiencia cardíaca.

-Variable final: se evaluó la penetración de la fosfomicina en tejido óseo mediante técnica de microdiálisis durante la cirugía y se comparó con las concentraciones logradas en plasma y tejidos blandos no afectados por la infección.

Resultados: los autores demuestran que la fosfomicina tiene buena penetrancia en tejido óseo y en tejido celular subcutáneo.

Discusión: es un estudio que mide una variable subrogada como lo es concentración en determinado tejido, sin demostrar eficacia clínica ni efecto bactericida de la fosfomicina.

Michalopoulos et al. Evaluaron los resultados del uso de fosfomicina en pacientes adultos internados en una unidad de cuidados intensivos (UTI) con diagnóstico de infección por KPC. Si bien los resultados fueron favorables, se deben tomar con precaución, ya que la muestra fue muy pequeña y además, de nuevo, no existió un grupo control.

Referencia: Michalopoulos et al. 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; 16: 184-185

Breve descripción del estudio:

-Diseño: estudio descriptivo. Se estudiaron 11 pacientes adultos internados en UTI con diagnóstico de infección por KPC.

-N: 11 pacientes

-Objetivos: demostrar la eficacia y seguridad de la administración de fosfomicina.

-Métodos: se administró una dosis diaria de 4g de fosfomicina por catéter central, repartidas en cuatro administraciones por día. En pacientes mayores de 70 años, se administró una dosis menor, de 2g/día. Siempre en combinación con otros agentes (colistin, gentamicina y piperacilina tazobactam) Se recolectó información sobre la dosis, días de tratamiento y seguridad.

Resultados: Todos los pacientes toleraron bien la administración de fosfomicina, sin desarrollar insuficiencia renal ni hepática. El tiempo medio de duración del tratamiento fue de 14 días. Ninguno desarrollo hipersensibilidad ni colitis

pseudomenbranosa. Ningun paciente tuvo reinfección por KPC. La mortalidad total fue del 20%.
Discusión: este estudio tiene varias limitaciones. Por un lado, es de tipo descriptivo y el numero de pacientes es pequeño. Tampoco compara resultados entre las diferentes combinaciones de antibióticos. Sólo describe la experiencia en una unidad de cuidados intensivos. No es suficiente para evaluar la eficacia de fosfomicina.

El tratamiento ambulatorio de la ITU no complicada excede los propósitos de este informe.

5.4 Resultados de metaanálisis y revisiones sistemáticas

Referencia: Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE (2010) Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 10:43–50

Breve descripción del estudio:

-Diseño: Revisión sistemática con búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Cochrane.

Criterios de búsqueda: Fosfomicina y bacterias multirresistentes, actividad antimicrobiana y efectividad clínica.

Materiales y métodos: Se encontraron 21 estudios, la mayoría de ellos realizados después del año 2000, llevados a cabo en España, Francia, Reino Unido, Tailandia y otros países.

Resultados: Diecisiete estudios evaluaron actividad antimicrobiana de fosfomicina, llegando a 5057 aislamientos. , mientras que hubo 4 que evaluaron efectividad clínica. De estos últimos, 2 estudios evaluaron la eficacia de fosfomicina por VO para infección urinaria no complicada, y los otros 2 fueron reportes de caso de infecciones por *salmonella spp.* en los que se utilizó con éxito fosfomicina por vía EV.

	Estudios que demostraron susceptibilidad a la fosfomicina mayor al 90%	Susceptibilidad acumulada a fosfomicina de acuerdo a los criterios CLSI*
Todas las enterobacterias	11 de 17 (64·7%)	3891 de 4478 (86·9%)
E. Coli	11 de 12 (91·7%)	1672 de 1725 (96·9%)
Klebsiella pneumoniae	3 de 6 (50·0%)	608 de 748 (81·3%)

*CLSI=Clinical and Laboratory Standards Institute

Conclusiones: Fosfomicina es una opción confiable de tratamiento en infecciones por bacterias productoras de BLEE, sobre todo en el caso de E. coli.

Discusión: Aunque en el objetivo de la revisión es recopilar datos de actividad antimicrobiana y eficacia clínica, los datos son suficientes solamente para documentar su eficacia antimicrobiana. No existen datos suficientes para sostener que fosfomicina tiene eficacia clínica demostrada en este tipo de infecciones.

Nabin et al. Publicaron en el año 2001 una revisión sobre fosfomicina. La misma está dirigida fundamentalmente al uso de la fosfomicina trometanol por vía oral ya que al momento la fosfomicina para uso endovenoso no se encontraba disponible en los Estados Unidos y a la escasa información clínica disponible respecto a esta indicación.^{xxx}

5.5 Evaluación de fuentes secundarias.

En un consenso de la SATI (Sociedad Argentina de Terapia Intensiva) sobre infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenems se recomienda, además de extremar las medidas de bioseguridad para controlar la diseminación de dichos microorganismos intranosocomio, el uso de fosfomicina como alternativa terapéutica en los casos donde se aísle *Enterobacterias resistentes a carbapenems (ERC)* o *Klebsiella Pneumoniae productora de carbapenemasas (KPC)*.

- Guías para el Control de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenems o productoras de carbapenemasas. COMITÉ DE INFECTOLOGIA CRITICA. SATI. 2011.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Clasificación órgano/sistema	Reacciones adversas
Reacciones de hipersensibilidad	Raramente se han observado casos de exantema, urticaria y angioedema y reacciones de hipersensibilidad graves (anafilaxia)
Trastornos digestivos	Raramente, vómitos, diarrea, dispepsia, náuseas.
Alteraciones de la función hepática.	Incrementos transitorios de aminotransferasas y de la fosfatasa alcalina en plasma.
Alteraciones hematológicas.	Se han descrito raros casos de ligeros aumentos de eosinófilos y plaquetas, así como alguna reacción petequial leve. Raramente se ha descrito anemia aplásica.
Otras reacciones adversas	Se han comunicado casos de alteraciones visuales, inapetencia, flebitis, disnea, broncoespasmo y cefalea. En ocasiones, se han descrito sobreinfecciones por bacterias resistentes.
Reacciones locales	Dolor/incomodidad en el lugar de la inyección.

En la forma endovenosa y sobre todo a dosis altas, la formulación aporta por cada gramo de fosfomicina 14,4 mEq/l de sodio, por lo que puede provocar sobrecarga hemodinámica, y por lo tanto, debe tenerse especial precaución en pacientes en los que la mayor ingesta de sodio pueda ser perjudicial (HTA, ICC, IRC).^{xxxí}

Se contraindica en casos de hipersensibilidad a la droga.

6.2 Fuentes secundarias sobre seguridad

Florent et al. Realizaron un estudio con 72 pacientes, en el que demostraron una alta incidencia de hipopotasemia (26%), seguido en frecuencia por la incidencia de flebitis (4%) y luego hipertensión o insuficiencia cardíaca (3%).^{xxxii}

6.3 Precauciones

Pacientes con insuficiencia renal: En estos pacientes se deberá ajustar el intervalo de dosis en función del clearance de creatinina (ClCr). (Ver posología.)

Pacientes con insuficiencia hepática y de edad avanzada: No se ha investigado la seguridad y eficacia de la fosfomicina en estos pacientes. En ancianos es recomendable comenzar con dosis bajas debido a la alta prevalencia de enfermedad renal, hepática o cardíaca en este grupo etario.

Embarazo y lactancia la FDA coloca la fosfomicina como droga de **categoría B** en pacientes embarazadas: sólo está indicada en el tratamiento de bacteriuria asintomática. En otras situaciones clínicas no tiene indicaciones precisas. Debe valorarse riesgo/beneficio en situaciones que ameriten su uso. No se ha reportado fetotoxicidad. Atraviesa la placenta y se encuentra en cantidades considerables en la leche materna.

Interacciones medicamentosas En caso de usar fosfomicina asociada a otros antibióticos hay que tener en cuenta su incompatibilidad química con ampicilina, cefalotina, cefalexina, eritromicina, estreptomina, gentamicina, kanamicina, oxitetraciclina, rifampicina y probablemente otros antibióticos, por lo que debe administrarse de manera independiente.^{xxxiii}

7. AREA ECONÓMICA

Para el costo de la fosfomicina en el tratamiento de enfermedades por enterobacterias multiresistentes, se calcula estimando el uso con dosis máxima/ diaria (16g) y una duración del tratamiento de una semana, siempre que exista una sensibilidad documentada.

Precios del mercados, consultados en abril del 2013

Droga y presentación	PVP + IVA (Alfabeta.net)	PVL + IVA (última compra)	PVL + IVA (justiprecio Qca Luar)
Fosfomicina Luar 1g (ampolla)	\$ 63	\$61.49	\$ 42

Costos del tratamiento evaluado	
	medicamento
	Fosfomicina Ampollas 1 g
Precio unitario (PVL+IVA) *	\$ 42
Posología	16g/día
Coste día	\$ 672
Coste tratamiento completo o tratamiento/semana	\$ 4704
Costes asociados al tratamiento	--
Coste global o coste global tratamiento/semana	\$ 4704
* justiprecio Quimica Luar (consultado 4/13)	

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

Actualmente hay un incremento de la incidencia de infecciones producidas por enterobacterias resistentes a los antibióticos a los que anteriormente eran susceptibles. Entre ellas encontramos *Klebsiella pneumoniae productora de carbapenemasas (KPC)* y *Escherichia coli* y *Pseudomona aeruginosa* productoras de BLEE. Habitualmente estos microorganismos son aislados en pacientes con infecciones severas que se encuentran en salas de cuidados intensivos (UTI). Fosfomicina ha demostrado ser segura en pacientes adultos. Su eficacia antibacteriana ha sido demostrada. Hay consenso en que debe utilizarse siempre en combinación con otro antibiótico para evitar la emergencia de resistencia. Existen pocos datos con respecto a la eficacia clínica. Sin embargo, los datos epidemiológicos, el contexto de emergencia de cepas multiresistentes, y la penetración documentada en distintos tejidos, sugiere que fosfomicina es una buena alternativa en infecciones por gérmenes multiresistentes, en especial KPC.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

-Resumen de los aspectos más significativos:

Eficacia. Existe abundante evidencia que sustenta la eficacia antimicrobiana de fosfomicina. Ha demostrado ser activa frente a cepas multi-resistentes tanto de *E coli* como de *KPC*, y, en mucha menor medida, de *P aeruginosa*. No existe evidencia suficiente de su eficacia clínica.

Seguridad. El tratamiento con fosfomicina se ha asociado a un riesgo bajo de efectos adversos, que habitualmente son bien tolerados.

Costo. Si bien el costo de la fosfomicina en pacientes con enfermedades por enterobacterias multiresistentes es significativo (\$ 4704 / semana), estaría justificado por la complejidad de la enfermedad del paciente.

Propuesta

Por todo lo expuesto, la propuesta de los autores de este informe es que **se incorpore** fosfomicina disódica (EV) al formulario terapéutico del hospital.

Asimismo, **proponemos** que se restrinja su uso a los casos de infecciones por gérmenes multiresistentes con sensibilidad **documentada** a fosfomicina.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Referencias empleadas para redactar el informe.

- i Gobernado, M. *Revisión Fosfomicina*. Rev Esp Quimioterap, Marzo 2003; Vol 16 (N°1): 15-40
- ii Dalet, F., Bade, G., Roda, M. *Pharmacokinetics of fosfomicin during hemodialysis*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 210-216
- iii Bogdanovich T, Ednie LM, Shapiro S, Appelbaum PC. Antistaphylococcal activity of ceftobiprole, a new broad-spectrum cephalosporin. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:4210-9.
- iv MacGowan AP, Holt HA, Bywater MJ, Reeves DS. In vitro antimicrobial susceptibility of *Listeria monocytogenes* isolated in the UK and other *Listeria* species. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:767-70.
- v García-Rodríguez JA, Trujillano Martín I, Baquero F, et al. In vitro activity of fosfomicin trometamol against pathogens from urinary tract infections: a Spanish multicenter study. J Chemother 1997; 9: 394-402.
- vi Martínez-Martínez L, Rodríguez G, Pascual A, Suárez AI, Perea EJ. In vitro activity of antimicrobial agent combinations against multiresistant *Acinetobacter baumannii*. J Antimicrob Chemother 1996; 38:1107-8.
- vii ANMAT. Disposición N° 5144. 29 de agosto de 2012.
- viii AEMPS. Registro N° 54165. Ficha Técnica Fosfomicina Disodica. Autorizado 01/03/79
- ix Maviglia R, Nestorini R, Pennisi M (2009) Role of old antibiotics in multidrug resistant bacterial infections. Curr Drug Targets 10:895-905
- x Popovic M, Steinort D, Pillai S, Joukhadar C (2010) Fosfomicin: an old, new friend? Eur J Clin Microbiol Infect Dis 29:127-142
- xi Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE (2010) Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis 10:43-50
- xii Nilsson AI, Berg OG, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI (2003) Biological costs and mechanisms of fosfomicin resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 47:2850-2858
- xiii Rodríguez-Rojas A, Maciá MD, Couce A, Gómez C, Castañeda-García A, Oliver A, Blázquez J (2010) Assessing the emergence of resistance: the absence of biological cost in vivo may compromise fosfomicin treatments for *P. aeruginosa* infections. PLoS One 5:e10193
- xiv Popovic M, Steinort D, Peillai S, Fosfomicin: and old, new friend? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010; 29: 127-142.
- xv Raz R, Fosfomicin: an old—new antibiotic. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 4-7
- xvi Michalopoulos A, Livaditis I, Gougoutas V, The revival of fosfomicin; International Journal of Infectious Diseases 15 (2011) e732-e739
- xvii Bergen P, Landersdorfer C, Lee H, Li J, Nation R et al. Old antibiotics for emerging multi-drug resistant bacteria. Curr Opin Infect Dis. 2012, 25:626-633.
- xviii De Cueto, M. Lopez, L., Hernandez, JL et col. In Vitro Activity of Fosfomicin against Extended-Spectrum--Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Comparison of Susceptibility Testing Procedures. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Jan. 2006, p. 368-370
- xix Oteo, J., Bautista, V. et col. *Parallel increase in community use of fosfomicin and resistance to fosfomicin in extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2459-2463
- xx Endimiani A, Patel G, Hujer KM et col. *In vitro activity of fosfomicin against blaKPC-containing Klebsiella pneumoniae isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin*. Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jan;54(1):526-9. Epub 2009 Nov 9.
- xxi Barry AL, Brown SD. Antibacterial spectrum of fosfomicin trometamol. J Antimicrob Chemother 1995; 35:228-30.
- xxii Okazaki M, Suzuki K, Asano N, et al. Effectiveness of fosfomicin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates using the efficacy time index assay. J Infect Chemother 2002; 8:37-42.
- xxiii Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos D, et al. Synergy of fosfomicin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:695-701
- xxiv Gomez, SA, Pasteran FG, Faccone D, Tijet N, Rapoport M, Lucero C, Lastovetska O, Albornoz E, Galas M, Melano RG, Corso A, and Petroni A, *Clonal dissemination of Klebsiella pneumoniae ST258 harbouring KPC-2 in Argentina*. Clin Microbiol Infect, 2011. 17(10): p. 1520-4.
- xxv Gigena, D; Ricco, C; Margalejo Raffin, S. CARACTERISTICAS CLINICAS Y EPIDEMIOLOGICAS DE UN BROTE NOSOCOMIAL POR *Klebsiella pneumoniae* PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS – KPC. XII Congreso Argentino de la Sociedad Argentina de Infectología – SADI, Córdoba, Mayo 2012.
- xxvi O Daher, M Bischoff, J Nazar. *Klebsiella pneumoniae PRODUCTORA DE CARBAPENEMASAS TIPO KPC. INFORMACION DE CEPAS AISLADAS EN CHUBUT*. POSTER-52nd ICAAC 9 al 12 septiembre 2012; San Francisco.
- xxvii Stengel D, Gorzer E, Schintler M, Legat FJ, Amann W, Pieber T, Ekkernkamp A, Graninger W. Second-line treatment of limb-threatening diabetic foot infections with intravenous fosfomicin. J Chemother 2005; 17:527-35.
- xxviii Mirakhor A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomicin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2003; 2:19-24.
- xxix Joukhadar C, Klein N, Dittich P, Zeitlinger M, Geppert A, Skhirtladze K, Frossard M, Heinz G, Müller M; Target site penetration of fosfomicin in critically ill patients, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2003) 51, 1247-1252
- xxx Nabin K Shrestha, Walton Tomford J. Fosfomicin: A Review. Infectious Diseases in Clinical Practice, 2001; 10:255-260
- xxxi Michalopoulos A, Livaditis I, Gougoutas V, The revival of fosfomicin; International Journal of Infectious Diseases 15 (2011) e732-e739
- xxxii Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomicin. Int J Antimicrob Agents 2011; 37:82-3.
- xxxiii Gobernado, M. *Revisión Fosfomicina*. Rev Esp Quimioterap, Marzo 2003; Vol 16 (N°1): 15-40