Pk/Pd de fosfomicina y su traslación a la clínica

Dr. FJ. Candel González
Servicio de Microbiología Clínica.
Hospital Clínico San Carlos. UCM. Madrid.

La fosfomicina es un antibiótico natural, de bajo peso molecular, que actúa en la pared bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglicano. Tiene efecto bactericida rápido, dependiente del tiempo y es estable a temperatura ambiente durante 24 horas, lo que permite la infusión continua. Tiene un volumen de distribución bajo, una unión a proteínas bajo y se elimina por vía renal como metabolito activo en el 90%. Tradicionalmente se empleó por vía oral en su forma de trometamol en la indicación de infección urinaria, pero la necesidad de ensayar tratamientos frente a patógenos multirresistentes ha revelado su actividad bactericida a altas dosis (12-24 g) y sinérgica junto a daptomicina, vancomicina, quinolonas, linezolid y rifampicina frente a infecciones complejas (endocarditis, infección de material de osteosíntesis) por grampositivos resistentes (*Staphylococcus aureus* meticilin-resistente*, Enterococcus faecium*) y también sinérgica junto a aminoglucósidos, carbapenémicos, tigeciclina y colistina en infecciones nosocomiales producidas por bacilos gramnegativos resistentes (Enterobacterias portadoras de carbapenemasas, *Pseudomonas multirresistentes, Acinetobacter baumannii*, etc). Presenta en laboratorio mutantes resistentes cromosómicas de baja frecuencia (10^{-6} a 10^{-9}) por la incapacidad del antibiótico de penetrar en el interior de la bacteria por la carencia de L-alfa-glicerolfosfato y D-glucosa-6-fosfato (su adición en el agar aumenta la actividad del fármaco). En la practica actual y en pacientes con aclaramiento renal normal, se están empleando frente a microorganismos multirresistentes dosis de 12 g/día (4 g cada 8 horas o 3 g cada 6 horas) en infecciones moderadas y hasta 24 g/día (4 g cada 4 horas) en infecciones graves, siempre en terapia combinada buscando la sinergia con los antimicrobianos antes descritos. A pesar de emplearlo en combinación se ha descrito resistencia intratratamiento del 30% en infecciones complejas por gramnegativos (enterobacterias portadoras de carbapenemasas) tratadas con fosfomicina y probablemente esto tenga relación con garantizar un régimen posológico adecuado ajustado al perfil clínico, al modelo de infección y a la CMI del microorganismo. La dosis total de fosfomicina se puede diluir en salino, dextrosa, ringer, glucosalino y glucopotásico con una dilución mínima de 100-200 cc, que permanecerán estables durante 24 horas a temperatura ambiente (22 a 25ºC), lo cual permite la infusión continua del antimicrobiano. Con respecto a su cinética plasmática, su semivida de eliminación es de 3 horas, con un volumen de distribución aparente de 0,34 L/kg y buena difusión a tejidos. A una infusión constante de unos 500 mg/h (o sea, 12 g/día en perfusión continua), la concentración plasmática se mantiene de manera sostenida en torno a 100 mg/l, sin embargo a una dosis de 4 g cada 6 horas (16 g/d) en infusión lenta de unos 30 minutos, la concentración pico puede llegar a 200 mg/l descendiendo a la mitad cada 3 horas hasta quedar en valles de 50 mg/l antes de la siguiente dosis. El principal efecto indeseable de la fosfomicina es la sobrecarga de sodio que genera (1 gr de fosfomicina sódica aporta 0.33 g (14,4 meq) de sodio, de modo que un tratamiento de entre 12 a 24 g de fosfomicina aporta entre 4 y 8 g de sal al compartimento extracelular. De aquí se derivan los principales efectos secundarios como la hipokaliemia (26%), los problemas con la zona de infusión como dolor, flebitis, etc (4%) y los signos de sobrecarga cardiaca diastólica (3%). La monitorización de la sobrecarga salina en el paciente tratado con fosfomicina es compleja e inespecífica, pues en ella intervienen el aclaramiento renal y el funcionalismo cardiaco, pero si persiste la clínica de insuficiencia cardíaca a pesar del ajuste diurético, en un paciente tratado con fosfomicina, quizá sea útil la retirada del fármaco y la reevaluación posterior.