

RUEGOS Y PREGUNTAS

El Dr. Rafael Cantón, coordinador de la jornada junto al Dr. Vicente Pintado, presentó el turno de ruegos y preguntas que llegaron a los ponentes desde la misma sala, pero también a través del chat que se habilitó específicamente para el seguimiento en línea de la jornada.

El Dr. Cantón afirmó que a lo largo de las conferencias se trataron temas de gran interés. En el turno de preguntas se resolvieron numerosas cuestiones entre las que destacaron las que se reseñan a continuación.

Fosfomicina funciona en infección por enterobacteria

El Dr. Rafael Cantón recomienda Fosfomicina en infecciones provocadas por *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus*, aun sabiendo que en un 8% o 10% de los casos no funciona

Clásicamente, considerábamos no utilizar la Fosfomicina frente a infecciones por *Klebsiella* spp. o *Enterobacter* spp., ni en *Proteus* en general, y en *Pseudomonas aeruginosa* supone hacerlo con ciertos riesgos. También existen dudas de su información en el antibiograma a pesar de su aparente sensible *in vitro*. Por las evidencias aquí presentadas parece que Fosfomicina podría ser utilizada en estos casos, aunque también hay evidencias de posibles fracasos y recaídas, sobre todo cuando hablamos de *Klebsiella*. ¿Cuál es el estado de la cuestión? (Pregunta de la Dra. Paloma García Hierro, microbióloga, en la sala)

El Dr. Pintado respondió reflexionando, en primer lugar, sobre cómo se utilizan los fármacos: "Todos los fármacos se estudian y se ensayan para unas situaciones específicas, y después se utilizan en otras. Todos los antibióticos que utilizamos no están aprobados ni ensayados en todo lo que los utilizamos". Por ejemplo, sabiendo que Fosfomicina, hoy por hoy, está aprobada para infección urinaria por E. coli, y por Enterococcus faecalis y cistitis no complicada, opinó que si solo se utiliza en estos casos habría pacientes que no podrían beneficiarse de Fosfomicina. "Hoy por hoy, la experiencia que se va acumulando en el tiempo es que en una infección por una enterobacteria sensible, Fosfomicina funciona adecuadamente.. Su recomendación es probar con Fosfomicina, sabiendo que en el 8% o 10% de los casos puede no funcionar, como pasaría con otros antibióticos. "Creo que se puede ser flexible a la hora de utilizarlo", concluyó.

Siguiendo con la respuesta, el Dr. Pintado se refirió específicamente a P. aeruginosa, y en este caso expresó sus dudas, "porque los puntos de corte no están establecidos". Y continuó: "Pero la lógica y el sentido crítico dicen que si tengo unas Pseudomonas con una CMI a Fosfomicina de 16 o 32, debería responder a este antimicrobiano". ¿Qué se está haciendo fuera de ficha técnica? "Utilizar en otro tipo de pacientes, que no son la mujer sana no embarazada, con los que se utilizan 2 o 3 dosis". Se ha podido ver que esta estrategia es adecuada

Fosfomicina en *Klebsiella* multirresistente, podría ser una opción, pero no existen recomendaciones

En su hospital se utiliza Fosfomicina como tratamiento para la infección por bacterias sensibles, como estrategia para reducir la utilización de otros antibióticos, de mayor espectro

En microorganismos sensibles se ha hablado de su utilización, con el objetivo de reducir otras prescripciones. Pero no existe una pauta para recomendar como pasar de la forma endovenosa a la oral en un modelo como este

y funciona. “No hay prohibición de utilizarla”, sentenció.

Por último, recordó que estas consideraciones son válidas si se refieren a una cistitis aguda no complicada, pero no si se trataba de una bacteriemia. En este caso, completamente distinto, no existe ninguna recomendación y si *Klebsiella* es sensible a Meropenem no hay duda que en el caso de un microorganismo multirresistente este Carbapenem puede ser una opción adecuada. No obstante si *Klebsiella* es multirresistente, incluyendo los carbapenems, Fosfomicina podría ser una opción, pero –repitió– no existen recomendaciones específicas.

¿Qué método recomendarían de rutina en el laboratorio de microbiología para hacer el estudio de sensibilidad? (Pregunta procedente del chat)

La Dra. Morosini contestó a esta pregunta de forma muy clara: “Asumiendo que si tenemos métodos automáticos, ya directamente Fosfomicina está incluida en el propio sistema, no es inadecuada la microdilución o la adaptación que tienen estos sistemas para ser utilizados. El método de dilución en agar es lo que se recomienda manera oficial, pero entiendo que los resultados que obtenemos con estos sistemas son perfectamente válidos. Los estudios realizados en nuestro laboratorio así lo avalan”.

En la actualidad se asocia el uso de Fosfomicina a bacterias multirresistentes, no obstante podría ser también adecuado su uso frente a bacterias sensibles como primera opción, para evitar la utilización de otros fármacos de mayor espectro, como así sucede en algunos hospitales. Este sería el caso de bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido frente a las que el problema que se plantea es la secuenciación de un tratamiento intravenoso a la vía oral, con las dosis recomendadas actualmente. ¿Cómo deberíamos hacer? (Dr. Javier Sanz a través del chat)

Respondió en este caso el Dr. Candel: “Efectivamente, en microorganismos sensibles se ha utilizado con el objetivo de reducir otras prescripciones. Pero no existe una pauta para recomendar cómo pasar de la forma endovenosa a la oral en un modelo como este”. Así y todo, partiendo de la farmacocinética, su recomendación fue pasar a una Fosfomicina cálcica, en vez de a una Fosfomicina trometamol, porque podría seguir manteniendo unos niveles más adecuados en el rango terapéutico sobre todo con unos valles plasmáticos más próximos a la CMI. “Yo, probablemente, secuenciaría a Fosfomicina cálcica oral”, concluyó.

¿A qué se debe la variación del tratamiento de Fosfomicina cálcica? ¿Por qué hay algunos pacientes con quienes se utiliza

Hoy por hoy, lo que se está ensayando, cuando se utiliza Fosfomicina intravenosa asociada a Vancomicina son 2 gramos cada 6 horas, pero para bacteriemia por gramnegativos son 4 gramos cada 6 horas. En el momento de desescalar, se debe buscar un rango equivalente”,

“Después de la hemodiálisis hay que poner una dosis de entre 2 y 4 gramos, dependiendo del modelo de infección”

3-4 días y otros 10-14 días? ¿Es en función de la respuesta clínica? (Pregunta de la Dra. Belén Ortiz, farmacéutica, en la sala)

La respuesta llegó del Dr. Pintado: “El problema es que la dosis que está recomendada es muy variable. Para Fosfomicina cálcica es de 500-1.000 g cada 6-8 horas. Lo que recogemos de la experiencia es se hace con dosis muy variables. En la infección grave, me iría al rango alto de la dosis de Fosfomicina.”, explicó. Y siguió: “Hoy por hoy, lo que se está ensayando, cuando por ejemplo se utiliza Fosfomicina intravenosa asociada a Vancomicina, son 2 gramos cada 6 horas, pero para bacteriemia por gramnegativos son 4 gramos cada 6 horas. En el momento de desescalar, se debe buscar un rango equivalente”, finalizó.

¿Qué posología sería la adecuada en pacientes sometidos a hemodiálisis? (Pregunta procedente del chat)

El Dr. Candel respondió: “Después de la hemodiálisis hay que administrar una dosis de entre 2 y 4 gramos, dependiendo del modelo de infección. Normalmente, cuando se realiza el tratamiento en pacientes hemodializados, el aclaramiento es menos de 10, y para eso es necesario una pauta de 2 gramos cada 24 horas”.

Se han propuesto asociaciones de carbapenémicos con Fosfomicina, ¿importaría el carbapenémico en este caso o hay pocos datos para poder llegar a una conclusión? ¿Algún aspecto diferencial en relación a Imipenem o Meropenem? (Pregunta procedente del chat)

En primer lugar, respondió a la pregunta el Dr. Navas, en referencia a los grampositivos. Resaltó que se ha utilizado, básicamente, Fosfomicina e Imipenem, desconociendo si hay alguna experiencia con Ertapenem. Con Meropenem hay menos experiencia que con Imipenem. Entre ellos también hay valores de CMI diferentes en relación a los grampositivos. Así y todo, añadió: “Teóricamente, se podría utilizar cualquiera de ellos, aunque la experiencia clínica que existe es en relación a Fosfomicina e Imipenem.”

El Dr. Pintado, por su parte, respondió a la misma pregunta, pero en referencia a los gramnegativos. En este caso, remarcó que se ha utilizado sobre todo Meropenem, porque es el fármaco con el que hay más experiencia, ya que con dosis altas –2 gramos cada 8 horas– consigue una actividad adecuada, siempre dependiendo de la CMI, hasta 8 mg/l, teniendo en cuenta que en 16 mg/l sería un poco justo. Sobre lo que hay publicado en P. aeruginosa, es esencialmente con Imipenem ya que recoge la experiencia inicial de este fármaco. El Dr. Pintado concluyó: “Ahora mismo, para utilizar un carbapenémico con un bacilo negativo elegiríamos Meropenem a dosis altas”.

"Ahora mismo, para utilizar un carbapénemico con un bacilo negativo elegiríamos Meropenem a dosis altas"

En los datos presentados por el Dr. Pintado se ha visto diferencias en *Klebsiella pneumoniae* con las distintas carbapenemasas. Parece que hay más efectividad de Fosfomicina en caso de infecciones por cepas productoras de OXA-48 que en las KPC o las VIM. ¿Esto podría explicarse por la diferente clonalidad de las cepas de *Klebsiella pneumoniae* en estos casos? (Pregunta procedente del chat)

La Dra. Morosini respondió contundente: "Efectivamente, yo creo que es así". Refiriéndose a los datos que había presentado el Dr. Pintado durante su ponencia, resaltó que el valor más alto de resistencia se encontraba en OXA-48. "Efectivamente, nuestras OXA-48 en Klebsiella se asocian mayoritariamente con un clon o dos como mucho, y están en nuestro hospital circulando permanentemente. Creo que estamos valorando siempre la misma cepa." Y repitió: "Sí, creo que es un tema de clonalidad, en la relación Klebsiella tipo de carbapenemasa".

Durante la sesión se habló de dosis en hemodiálisis, no obstante se requiere más información de cómo actuar con Fosfomicina en técnicas de recambio plasmático continuo. ¿Y cuando tenemos un paciente con una infección complicada en la UCI, con un shock séptico, en el que tiene alteración en el volumen de distribución, y además lo tenemos en hemodiafiltración continua, cuál es la dosis recomendada? (Pregunta de la Dra. Marta Yagüe, intensivista en la sala)

En primer lugar el Dr. Candel respondió a esta pregunta, no sin antes especificar que no se conoce con exactitud. Pero hizo su recomendación: "No sabría cuál es la dosis, pero probablemente lo que haría, si asumo un recambio plasmático continuo, sería intentar tratarle como a un paciente no-dializado, a efectos de poner la pauta de Fosfomicina, puesto que su técnica de recambio plasmático continuo está filtrando por él. Probablemente, le pondría una dosis más parecida a un paciente que funciona bien que a un paciente que no funciona", sentenció. El Dr. Pintado añadió: "Lo que yo he leído es que como los dializadores eliminan muchas moléculas, sería la dosis de función renal normal, es decir los 18 gramos".

¿Qué combinación con Fosfomicina sería la más recomendada en una neumonía nosocomial, por *Pseudomona aeruginosa* multirresistente? (Pregunta procedente del chat)

El Dr. Candel respondió en primer lugar, con la recomendación existente, que es la de administrar Fosfomicina a alta dosis con Meropenem, 2 gramos cada 8 horas, es decir, a dosis altas. Destacó también que las publicaciones recomiendan Colistina, aunque él optaría por Meropenem, "y si el paciente no va bien ya me plantearía asociar un tercer antimicrobiano", terminó.

El punto de corte en *Pseudomonas* no está definido. “Si tuviera una CMI por debajo de 128, recomendaría utilizar Fosfomicina a dosis altas, y lo combinaría con lo que me quedase, porque lo más probable es que solo me quede Colistina como opción”

*Por su parte, el Dr. Pintado también alertó que se conoce poco sobre esta cuestión. El punto de corte clínico en *Pseudomonas* no está definido. “Si tuviera una CMI por debajo de 128 mg/l, recomendaría utilizar Fosfomicina a dosis altas, y lo combinaría con un antimicrobiano sensible a al antibiograma, porque lo que lo más probable es que solo me quede Colistina como opción”. Ejemplificó lo indicado con la experiencia del Hospital Universitario Ramón y Cajal, donde aseguró que quedan solo Fosfomicina y Colistina, como opciones de tratamiento para este tipo de infecciones. “Para los aislados multirresistentes, suele asociarse Colistina con Fosfomicina, o a veces con un aminoglucósido”, concluyó.*

En este punto, el Dr. Cantón aportó un comentario respecto a los puntos de corte. Explicó que si EUCAST no ha definido puntos de corte, ha sido porque estos son puntos de corte clínicos, para los cuales se necesitan evidencias clínicas, y que estas sean recogidas. Por esta razón, se mostró esperanzado a que, a partir de ahora y a medida que haya más datos farmacocinéticos y de farmacodinamia o PK/PD, se pueda avanzar en definir ese punto de corte. Recordó que EUCAST ha definido el valor de 128, e invitó a la Dra. Morosini, dada su experiencia con la Dra. Díez-Aguilar en su laboratorio, a opinar sobre la seguridad de este punto de corte, sobre todo usando Fosfomicina en combinación con otros antibióticos.

La Dra. Morosini no tuvo dudas: “Con el trabajo realizado por la Dra. María Díez-Aguilar está claro que sí, que efectivamente nos movemos con bastante seguridad en una gran mayoría de las cepas, con un CMI inferior o igual a 128 mg/l. Se han caracterizado unas 200 cepas, y salvo en 6 o 7 ese punto de corte epidemiológico está confirmado, asumiendo que no habría mecanismos de resistencia ni siquiera de bajo nivel.”, respondió.

¿Fosfomicina debe ponerse también en infusión prolongada? (Pregunta de la Dra. Alicia Rico, del Hospital de La Paz, en la sala)

El Dr. Candel respondió afirmativamente a la pregunta y expuso que en diferentes centros hospita-

"Si mantenéis 500 mg/hora, 12 gramos al día, puede ser posible no tener que subir a otras concentraciones mayores, con las preocupaciones que se producen de hidrosalinas"

larios, también en La Paz, ya se emplea en infusión prolongada con la intención de con menos gramos alcanzar más concentración, y añadió: "Si mantenemos 500 mg/hora, 12 gramos al día, puede ser posible no tener que subir a otras concentraciones mayores, con las preocupaciones que se producen de hidrosalinas". Sugirió probar dosis de 16 gramos, y siempre que se mantuviera por encima de una CMI esperada. Además, argumentó que se puede poner en profusión continua porque es tiempo dependiente. "Dada la estabilidad y la dosis que se están poniendo, se puede hacer. Con los 500 mg/hora, 12 gramos al día, y hasta más, si es necesario", aclaró.

¿Cuál es el impacto ecológico de Fosfomicina sobre la flora normal? ¿Tiene impacto sobre *Clostridium difficile* y posibles candidiasis secundarias por el uso de Fosfomicina? (Pregunta procedente del chat)

El Dr. Pintado expuso que existen estudios que intentan captar el impacto al usar Fosfomicina. Concretamente, el estudio FOREST, del que se habló durante la charla por ser un estudio que está actualmente en marcha, incluye entre sus objetivos estudiar la flora fecal y la colonización. Otros estudios también se han centrado en la profilaxis de cirugía colorectal, y comparan Fosfomicina frente a otro tratamiento. El Dr. Pintado explicó que las conclusiones apuntan a que un 8% de los pacientes desarrollaban enterobacterias resistentes a Fosfomicina en los cultivos rectales, pero que sin embargo, después, la tasa de infecciones en la herida quirúrgica era nula. "Aunque pueda haber un efecto sobre la flora fecal, es transitorio, no condiciona que la infección que desarrolle sea por cepas resistentes", añadió.

Con respecto a *Clostridium difficile*, recordó que ciertamente está descrito, pero que la experiencia apunta a que no es frecuente. Por lo que refiere a la candidiasis, también está descrito en la lista de la FDA, "como en cualquier otro antibiótico, pero de todo lo que he leído no he sacado el dato de que sea más frecuente o menos frecuente", terminó.

En conclusión, "Fosfomicina tiene una cifra realmen-

te baja de Clostridium difficile y de cóndida; y de flora fecal, de forma transitoria pueden haber cepas resistentes que después no se detectan en las infecciones”.

Antes de pasar a otra pregunta el Dr. Navas añadió un punto a tener en cuenta y que ya había aparecido a lo largo de las charlas: “En la práctica real, siempre combinado, por lo que poco se puede decir sobre su uso en monoterapia. Habrá que recurrir a ensayos en que se enfrente monoterapia con otros fármacos”.

Se hace notar que aunque no estaba en los objetivos de la sesión no se ha hablado del uso de Fosfomicina en Pediatría, por lo que se pide un comentario general a los ponentes. (pregunta procedente del chat)

El Dr. Pintado es quien respondió, apuntando que si bien no se ha entrado a fondo en la cuestión, sí se puede asegurar que los estudios evidencian que Fosfomicina se ha utilizado en niños, también en recién nacidos, etc. Por lo tanto, “es un fármaco seguro”. En cuanto a las indicaciones, se remitió a la ficha técnica, pero avanzó que excepto en la dosificación –de unos 100 miligramos/kg- todo lo que se ha dicho en la charla no tendría diferencias para Pediatría.

Dada la resistencia que existe a otros antimicrobianos ¿podría utilizarse en profilaxis quirúrgica? (pregunta procedente del chat)

Respondió el Dr. Candel, reconociendo que uno de los problemas más habituales es que el facultativo no se encuentra ante un paciente con una sola patología, sino que a menudo se trata de pacientes geriátricos, pluripatológicos, con incontinencia, alteración estructural funcional o con inmunosupresiones... “¿Qué hacemos en estos casos?”, se preguntó el mismo Dr. Candel. Y continuó: “¿Hacemos profilaxis? El problema que tenemos es por el desconocimiento de muchos aspectos del fármaco”, concluyó.

Con un paciente con endocarditis por Staphylococcus aureus resistente a la Metilina en el que no puedes utilizar Vancomicina, ¿utilizaría Daptomicina más Fosfomicina, o Imipenem más Fosfomicina? (Pregunta del Dr. Pintado dirigida al Dr. Navas)

El Dr. Navas recordó que a lo largo de un año los cardiólogos de la Sociedad Europea de Cardiología han estado tratando este tema e intentando ponerse de acuerdo. “Yo he dejado bastante claro que la monoterapia, tanto con Daptomicina con Vancomicina, deja mucho que desear en una patología tan grave, con tanta tasa de fracasos y tanta mortalidad.” Y añadió: “Para mí, es obligado hacer un tratamiento combinado. Si no es protésica y es nativa, fuera de que estés

En pacientes con endocarditis por *Staphylococcus* BTR, en el que no puedes utilizar Vancomicina, utilizamos Daptomicina a dosis de 10 mg/kg, combinada fundamentalmente con Fosfomicina

en un estudio o ensayo, estamos utilizando Daptomicina a dosis de 10 mg/kg, combinada fundamentalmente con Fosfomicina, aunque ciertamente la otra opción sería con el betalactámico”.

Para cerrar la sesión, el Dr. Pintado, junto con el Dr. Cantón, coordinadores de la jornada, agradecieron la presencia de los asistentes y de las muchas personas que siguieron la charla en línea. Tuvieron unas palabras de agradecimiento, también, para los ponentes y, las sociedades científicas colaboradoras, así como para los Laboratorios ERN por su patrocinio.