



## FOSFOMICINA EN LA INFECCIÓN POR MICROORGANISMOS GRAMNEGATIVOS: ENTEROBACTERIACEAE CON CARBAPENEMASAS Y COMBINACIONES

**Dr. Vicente Pintado**

Servicios de Enfermedades Infecciosas Servicio de Microbiología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid

*Facultativo especialista del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) y profesor clínico de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares. Desarrolla su labor investigadora en el área de la infección nosocomial (meningitis e infección intraabdominal), infecciones en el paciente crítico y producidas por bacterias multirresistentes, como investigador colaborador del Grupo de Enfermedades Infecciosas y SIDA del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) y la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Ha publicado más de 120 artículos en revistas científicas y 20 capítulos en libros de texto y ha realizado numerosas ponencias en congresos nacionales e internacionales.*

El Dr. Vicente Pintado comenzó agradeciendo a los organizadores, al Colegio de Médicos de Madrid y a Laboratorios ERN la oportunidad para revisar un tema de gran actualidad, y comentó que su presentación se centraría en la situación actual de Fosfomicina para el tratamiento de las infecciones por bacterias gramnegativas, en concreto *Enterobacteriaceae* con carbapenemasas.

## PERSPECTIVA HISTÓRICA

Cuando Fosfomicina se descubrió en 1969 no se conocía que era necesaria la presencia de glucosa-6-fosfato en el medio de cultivo para que mostrara su acción antibacteriana. Fue en 1983 cuando se evidenció este fenómeno, que permitió conocer la actividad de Fosfomicina frente a un amplio espectro de microorganismos. Desde entonces este antibiótico se ha usado para el tratamiento de la infección urinaria (ITU) en múltiples países (fundamentalmente en Europa, Japón, Brasil y Sudáfrica). Sin embargo, el riesgo de desarrollo de mutantes resistentes *in vitro* ha hecho que Fosfomicina se haya utilizado en combinación con otros antibióticos para otras infecciones. Esto hace que a pesar de la experiencia acumulada en el tiempo sobre su eficacia en múltiples situaciones, el papel de la monoterapia con Fosfomicina para infecciones distintas de la ITU no haya sido claramente definido (1-2).

A pesar de su amplio uso en muchas áreas del mundo, no fue hasta 1996 –debido al progresivo incremento de la resistencia a antibióticos– cuando la *Food and Drugs Administration* (FDA) americana aprobó Fosfomicina para el tratamiento de cistitis no complicada causada por *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis*. Solo recientemente, en 2010, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) incluyó a Fosfomicina como terapia de primera línea para cistitis aguda no complicada. Desde entonces se han ido ampliando su uso en otras indicaciones y para el tratamiento de otros tipos de infección.

Finalmente, el progresivo incremento de infecciones por bacilos gramnegativos (BGN) multiresistentes, incluyendo los denominados MDR y XDR (*multidrug-resistant* y *extensively drug-resistant*), ha condicionado el empleo de Fosfomicina en terapia de infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (1-2).

**“Fosfomicina no tiene resistencia cruzada y es sinérgica con cualquier antibiótico (betalactámicos, aminoglucósidos o quinolonas). Por lo tanto, ese temor a la resistencia lo podríamos superar con las pautas de combinación”**

**Las reacciones adversas son poco frecuentes. Se dan entre el 1% y el 10% y raramente conllevan la suspensión del tratamiento**

**“Es un fármaco muy seguro. Y solo presenta interacción con Metoclopramida y con Balsalazida... Y parece que puede tener un efecto nefroprotector cuando se asocia a otros fármacos ototóxicos”**

## INTRODUCCIÓN

Fosfomicina es un derivado del ácido fosfónico, caracterizado por un mecanismo de acción único (inhibición de fosfoenol piruvato transferasa, MurA) que le confiere actividad bactericida frente a una amplia variedad de microorganismos. Es importante destacar que Fosfomicina no tiene resistencia cruzada con otros antibióticos y tiene actividad sinérgica con la gran mayoría de ellos (betalactámicos, aminoglucósidos o quinolonas), lo que permitiría superar el potencial desarrollo de resistencia mediante el uso de pautas de combinación.

En relación a su actividad bacteriana, el punto de corte de CMI establecido en Europa (EUCAST) para definir la sensibilidad en *Enterobacteriaceae* es  $\leq 32$ . Frente a *P. aeruginosa* no se ha definido un punto de corte clínico, pero se utiliza el epidemiológico (ECOFF  $\leq 128$ ) según el cual se puede considerar la terapia con Fosfomicina asociada a otros antibióticos para infecciones causadas por esta bacteria. El comité americano (CLSI) ha establecido un punto de corte algo superior para determinar la sensibilidad en infección urinaria (CMI  $\leq 64$ ).

## EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos de Fosfomicina son poco frecuentes (1-10% de pacientes) y raramente condicionan su suspensión. Los más comunes son a nivel del tracto digestivo (náuseas, vómitos o diarrea) y reacciones de hipersensibilidad, en general leves y reversibles. Con la administración intramuscular e intravenosa se han descrito casos de dolor local y flebitis. Debido al alto contenido en sodio, se ha descrito hipernatremia con la formulación intravenosa y de forma ocasional, hipopotasemia. También se han comunicado casos excepcionales de toxicidad hematológica.

Es importante destacar que Fosfomicina es un fármaco muy seguro, habiéndose utilizado en niños, neonatos y mujeres embarazadas (clasificado como fármaco de clase B para su uso en embarazo). Tampoco tiene interacciones significativas (solo con metoclopramida y Balsalazida) y parece tener efecto protector cuando se usa con fármacos nefrotóxicos como aminoglucósidos (diapositiva 8).

## Diapositiva 8

Infect Dis Ther  
DOI:10.1093/itc/ti04

ORIGINAL RESEARCH

Iarikov D. Infect Dis Ther 2015; Oct 5

**Adverse Events Associated with Fosfomicin Use:  
Review of the Literature and Analyses of the FDA  
Adverse Event Reporting System Database**

Dimitri Iarikov · Ronald Wenzel · John Farley · Susmitha Nandhan

**Table 4** Adverse events associated with parenteral fosfomicin in 8 comparative trials [10-17]

Adverse event	Fosfomicin N = 664 n (%)	Comparators N = 626 n (%)
Death	32 (5%)	34 (5%)
Acute kidney injury	25 (4%)	28 (4%)
Skin reactions	34 (2%)	37 (3%)
GI disorders	6 (1%)	16 (3%)
Phlebitis	3 (<1%)	0
Endophthalmitis	2 (<1%)	2 (<1%)
Abnormal liver tests	6 (1%)	6 (1%)
Leucopenia*	1 (<1%)	4 (<1%)

\* Leucopenia was defined as a leukocyte count &lt;3G/L on one trial [11] and not defined in another [15]

**Table 6** Adverse events associated with oral administration of fosfomicin in 28 prospective comparative trials [33-59, 71]

Adverse events	Fosfomicin N = 2743 n (%)	Comparator N = 2863 n (%)
GI disorders (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain)	219 (8%)	229 (8%)
Vaginitis	179 (6.5%)	177 (6%)
Genital secretion system (headache, dizziness)	13 (0.5%)	23 (1%)
Constipation	10 (<0.5%)	13 (<0.5%)
Rash	31 (<0.5%)	9
Other (arthralgia, dyspnea, rough joint pain)	6 (<0.3%)	8 (<1%)
Hepatic function abnormal	0	1 (<1%)

**Fosfomicina trometamol con monodosis por vía oral, de 3 g, indicada para la ITU no complicada, por *E. coli* y *E. faecalis***

**En infecciones hospitalarias graves se recomienda utilizar siempre en combinación, por el riesgo de mutantes resistentes cuyo significado clínico todavía es incierto; concretamente en septicemias, endocarditis y meningitis (4)**

Para concluir este punto, se presenta una excelente revisión publicada en 2015 sobre la base de datos de la FDA (3), que resume las principales reacciones adversas de Fosfomicina (oral e intravenosa) descritas en estudios sobre tratamiento de infecciones y profilaxis quirúrgica. En la práctica totalidad de los estudios comparativos Fosfomicina ha mostrado una frecuencia de eventos adversos similar a la de los fármacos comparadores.

## DOSIFICACIÓN Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Se describen las diferentes formulaciones actualmente disponibles y sus principales indicaciones según las especificaciones de la ficha técnica (4).

En primer lugar, Fosfomicina trometamol se presenta en monodosis de 3 gramos por vía oral, para tratamiento de cistitis aguda no complicada por *E. coli* y *E. faecalis*. Fosfomicina cálcica se presenta en cápsulas de 500 mg para tratamiento de ITU, infección gastrointestinal y cutánea, y su dosificación recomendada es 500-1.000 mg/8 horas. Por último, Fosfomicina disódica se presenta en dosis de 1 y 4 g para uso por vía intravenosa e intramuscular. La dosis recomendada por vía intravenosa es de 4 g/6-8 horas, que deben ajustarse a la función renal. En meningitis se ha utilizado una dosis superior (hasta 24 g/día).

En infecciones hospitalarias graves (septicemia, endocarditis o meningitis) se recomienda utilizar Fosfomicina siempre en combi-

**"Fosfomicina es el antibiótico de elección en el tratamiento de la cistitis"**

nación con fármacos sinérgicos por el riesgo de desarrollo de mutantes resistentes cuyo significado clínico es todavía incierto (4).

## **RESISTENCIA**

Como ya se ha comentado en una ponencia anterior, son varios los mecanismos de resistencia a Fosfomicina (alteración de permeabilidad, modificación de la diana y enzimas modificadoras) cuya frecuencia de desarrollo es muy variable (3-10%). El riesgo de resistencia es inferior en ITU e infecciones por *E. coli* (~3%) que en otras infecciones o bacterias, como *P. aeruginosa* (~10%) (5-6).

## **EXPERIENCIA CLÍNICA EN INFECCIÓN URINARIA**

La mayor experiencia para el tratamiento de infección urinaria no complicada es con Fosfomicina trometamol sobre la que existen múltiples ensayos clínicos y metaanálisis. También hay estudios sobre uso en profilaxis de infección urinaria recurrente. En la mayoría de los estudios, Fosfomicina trometamol ha mostrado una eficacia clínica y microbiológica y un perfil de seguridad similares a los comparadores, por lo que puede considerarse un fármaco de primera elección para esta situación.

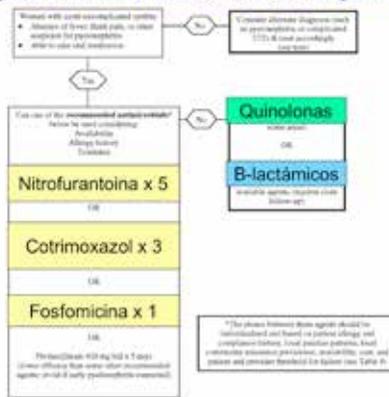
En años recientes, Fosfomicina trometamol se ha utilizado cada vez con más frecuencia con dosis superiores a las indicadas en la ficha técnica para el tratamiento de ITU complicadas. En una revisión reciente sobre el uso de Fosfomicina trometamol en un hospital americano se observó una gran eficacia en el tratamiento de ITU complicadas (en varones, pacientes sondados, con diversas patologías subyacentes, etc.) (7) (diapositiva 15).

La guía de la IDSA de 2010 (8) recomienda tres fármacos de primera elección para la cistitis no complicada: Nitrofurantoína, Cotrimoxazol y Fosfomicina, reservando el uso de quinolonas y betalactámicos para casos seleccionados. Como ejemplo de la actividad de Fosfomicina en infección urinaria, se presentan los datos de un estudio nacional multicéntrico de 2005 sobre bacterias causantes de ITU comunitaria (9). Fosfomicina fue el fármaco más activo frente a la mayor parte de bacterias aisladas. La sensibilidad de *E. coli* frente a Fosfomicina, Nitrofurantoína y Cotrimoxazol fue de 98%, 94% y 66%, respectivamente. La actividad de Fosfomicina es algo inferior frente a *Klebsiella pneumoniae* (78%) y *Proteus mirabilis* (76%), por lo que se puede concluir que Fosfomicina es un fármaco de primera elección para el tratamiento de la cistitis (diapositiva 16).

En un reciente metaanálisis publicado en 2010 se revisan la eficacia y seguridad de Fosfomicina trometamol en el tratamiento de la cistitis. Se revisan 27 ensayos clínicos que evalúan una amplia población de pacientes que incluye niños y adultos, mujeres sanas y gestantes. La principal conclusión del estudio es que la eficacia clínicomicrobiológica y seguridad de Fosfomicina en el

Diapositiva 15

### Approach to choosing an optimal antimicrobial agent for empirical treatment of acute uncomplicated cystitis



Gupta K. Clin Infect Dis 2011; 52: e103

Diapositiva 16

#### ORIGINALES

### Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico

Antonia Andreu<sup>1</sup>, Juan Ignacio Alía<sup>2</sup>, Miguel Gobernado<sup>3</sup>, Francisco Marco<sup>4</sup>, Manuel de la Haza<sup>5</sup>, José Antonio García Rodríguez<sup>6</sup> y Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios<sup>7</sup>

TABLA 2. Porcentaje de sensibilidad de los 1380 aislados de *Escherichia coli* (total nacional) y distribuidos por comunidades autónomas:

	Total	Andalucía	Aragón	Asturias	Castilla y León	Cataluña	Galicia	Comunidad de Madrid	País Vasco	Comunidad Valenciana
▶ Fosfomicina	97,9	99,5	96,2	96,2	98,1	97,5	97,7	98,4	98,5	98,8
Amoxicilina	41,3	35,0	29,6	45,9	47,2	37,6	46,4	41,3	47,5	40,6
Acetaminofeno-ácido salicílico	90,8	87,0	81,1	89,9	92,2	94,4	95,4	88,8	87,0	95,1
Cefaroxima	90,7	81,9	82,4	85,2	89,8	96,8	87,7	90,8	ND	94,1
Ceftriaxona	95,8	ND	ND	ND	ND	ND	95,4	95,1	97,4	95,7
Cotrimoxazol	66,1	58,3	57,9	70,6	82,3	65,1	84,0	65,2	64,3	67,1
Nitrofurantoina	94,3	92,1	91,8	93,6	96,3	95,4	96,2	95,8	94,8	91,7
Acido piperazínico	67,0	56,1	ND	78,1	ND	89,8	80,2	68,3	66,1	60,8
Ciprofloxacina	77,2	68,1	66,7	90,8	87,8	83,1	90,8	74,2	81,7	75,2

TABLA 3. Porcentaje de sensibilidad de los 146 aislados de *Klebsiella pneumoniae* y los 196 de *Proteus mirabilis*

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 146)	<i>Proteus mirabilis</i> (n = 196)
▶ Fosfomicina	78,5	76,0

Andreu A. Enferm Inf Microbiol Clin 2005; 23: 4

**"Existe un problema creciente de resistencia de las bacterias a todo tipo de antibióticos. Y es aquí donde aparece Fosfomicina como una buena alternativa"**

tratamiento de la cistitis son similares a las de los fármacos comparadores y se asocia con menor frecuencia de eventos adversos en mujeres embarazadas (10).

## **FOSFOMICINA EN OTRAS INFECCIONES**

Dado el progresivo incremento de la resistencia a antibióticos y la aparición de microorganismos multirresistentes existen situaciones en que las opciones terapéuticas son limitadas. Fosfomicina puede representar una alternativa adecuada para el tratamiento de infecciones por BGN multirresistentes (diapositiva 19).

Fosfomicina se ha utilizado en el tratamiento de infecciones diferentes de la ITU, habitualmente en formulación intravenosa. En una reciente revisión de Falagas et al. (1) publicada en 2008 se revisa la experiencia de Fosfomicina en infecciones diferentes de las urinarias y de tracto intestinal (diapositiva 22).

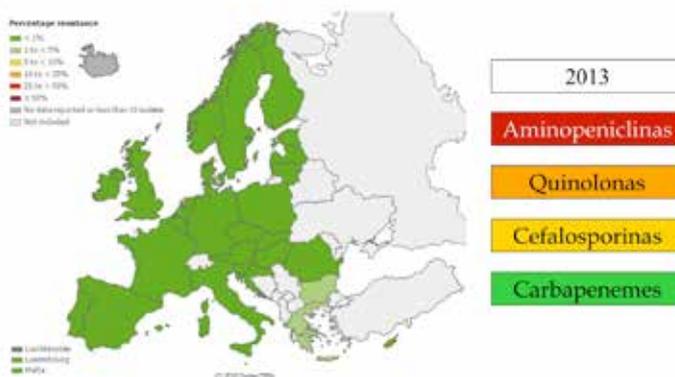
El artículo revisa múltiples trabajos de la literatura (estudios, series y casos clínicos) que incluyen 1.604 pacientes en los que Fosfomicina se ha empleado para muy diversas infecciones (neumonía, bacteriemia, infecciones intrabdominal y ginecológica, cutánea, osteoarticular, meningitis, etc.) causadas por diferentes bacterias (enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, etc.), así como en profilaxis de infección quirúrgica (1.212 pacientes). En esta revisión se incluyen niños y adultos tratados con Fosfomicina (como pauta inicial o de rescate), por vía oral e intravenosa con una amplia variedad de dosis y en pauta habitualmente combinada. La tasa de curación global fue del 81%, siendo su eficacia en profilaxis quirúrgica similar a los de los comparadores (1).

Sin embargo, este trabajo y otros estudios retrospectivos similares tienen una serie de limitaciones comunes que hacen difícil interpretar los resultados. La mayoría de los estudios son abiertos, no comparativos, en los que Fosfomi-

cina se ha utilizado en pauta combinada -que es por otra parte lo recomendado en infecciones nosocomiales graves- para tratamiento de infecciones de diferente gravedad, causadas por diversos microorganismos, con distintas dosificaciones, por lo que resulta muy difícil extraer conclusiones.

Diapositiva 19

### E. coli / Enterobacterias: Resistencia a Antibióticos



Diapositiva 22

### Fosfomicina: Estudios clínicos

- Eficacia y seguridad de fosfomicina en otras infecciones (No ITU-TGI)
- Bacterias Gram positivas/negativas

Infecciones	Microorganismos
Neumonía / Infección respiratoria	Bacterias Gram negativas
Bacteriemia	Enterobacterias
Intra-abdominal: peritonitis	<i>E. coli</i>
Infección obstétrica-ginecológica	<i>Klebsiella</i> spp.
Endocarditis	<i>Enterobacter</i> spp.
Meningitis	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Celulitis, infección pie diabético	
Infección herida quirúrgica	Bacterias Gram positivas
Artritis y osteomielitis	<i>S. aureus</i>
Infección ORL	SCN
Infección ocular: endoftalmitis	Estreptococo

Falagas ME. Clin Infect Dis 2008; 46: 1069  
Popovic M. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 127

# FOSFOMICINA EN ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE BLEE (diapositiva 27)

La actividad de Fosfomicina para el tratamiento de enterobacterias productoras de BLEE ha sido motivo de una reciente revisión sistemática de la literatura (11), en la que destaca la alta tasa de sensibilidad de *E. coli* (97%), siendo algo inferior en *Klebsiella pneumoniae* (81%) (diapositiva 28).

Diapositiva 27

Sensibilidad	Strains showing susceptibility to fosfomicin of 90% or more compared with total number of isolates	Cumulative susceptibility of isolates according to the CLSI criteria CMI ≤64
<b>All Enterobacteriaceae isolates</b>		
Any advanced antimicrobial drug resistance profile	11 of 12 (91.7%) <sup>***</sup>	2021 of 4678 (86.4%) <sup>****</sup>
ESBL-producing	11 of 12 (91.7%) <sup>***</sup>	2050 of 3011 (68.1%) <sup>****</sup>
Isolates from urinary tract	8 of 10 (80.0%) <sup>****</sup>	2061 of 2127 (97.0%) <sup>****</sup>
Isolates from blood sites	5 of 5 (100%) <sup>****</sup>	1128 of 1184 (95.3%) <sup>****</sup>
Isolates from outpatients	3 of 3 (100%) <sup>****</sup>	292 of 292 (100%) <sup>****</sup>
Isolates from hospitalised patients	4 of 9 (44.4%) <sup>****</sup>	1384 of 1318 (100%) <sup>****</sup>
<b>Escherichia coli isolates</b>		
Any advanced antimicrobial drug resistance profile	11 of 12 (91.7%) <sup>****</sup>	1873 of 1723 (96.9%) <sup>****</sup>
ESBL-producing	11 of 12 (91.7%) <sup>****</sup>	2004 of 2027 (84.4%) <sup>****</sup>
Isolates from urinary tract	6 of 7 (85.7%) <sup>****</sup>	704 of 723 (97.4%) <sup>****</sup>
Isolates from blood sites	5 of 5 (100%) <sup>****</sup>	900 of 928 (96.9%) <sup>****</sup>
Isolates from outpatients	3 of 3 (100%) <sup>****</sup>	292 of 292 (100%) <sup>****</sup>
Isolates from hospitalised patients	4 of 5 (80.0%) <sup>****</sup>	984 of 930 (100%) <sup>****</sup>
<b>Klebsiella pneumoniae isolates</b>		
Any advanced antimicrobial drug resistance profile	3 of 4 (75.0%) <sup>****</sup>	608 of 748 (81.3%) <sup>****</sup>
ESBL-producing	3 of 4 (75.0%) <sup>****</sup>	608 of 748 (81.3%) <sup>****</sup>
Isolates from blood sites	2 of 3 (66.7%) <sup>****</sup>	508 of 748 (81.3%) <sup>****</sup>
Isolates from hospitalised patients	2 of 4 (50.0%) <sup>****</sup>	400 of 610 (65.6%) <sup>****</sup>

ESBL=extended spectrum β-lactamase; CLSI=Clinical Laboratory Standards Institute; \*Methicillin resistance, colistin resistance, or production of ESBL, AmpC β-lactamase, oxite-carbapenems, or metallo-β-lactamase; \*\*CLSI fosfomicin susceptibility criteria refer specifically to urinary isolates of *Escherichia coli*. Urinary tract isolates are particularly included.

Table 2. Summary of data reported on fosfomicin susceptibility of Enterobacteriaceae isolates with advanced resistance to antimicrobial drugs.

Falagas ME. Lancet Infect Dis 2010; 10: 43

*E. coli*-BLEE 96,8%

*K. pneumoniae*-BLEE 81,3%

Diapositiva 28

### Estudios microbiológicos Enterobacterias/MDR (BLEE)

Estudio	Año	Bacteria	Sensibilidad	Comentarios
Falagas	2010	<i>E. coli</i> -BLEE	97%	Revisión sistemática >5000 aislados
		<i>Klebsiella</i> -BLEE	81%	
Giske	2015	<i>E. coli</i> -BLEE	94%	China
Cueto	2006	<i>E. coli</i> -BLEE	99%	España
Kresken	2013	<i>E. coli</i>	98%	Alemania
Solorzano	2014	<i>E. coli</i>	95%	España ITU
Sahuquillo	2011	<i>E. coli</i>	98%	España ITU
Andreu	2005	<i>E. coli</i>	98%	España ITU
		<i>Klebsiella</i>	78%	
Rguez-Avial	2013	<i>E. coli</i> -BLEE	86%	España ITU
Samonis	2010	BGN	65%	Infecciones no urinarias
		<i>Klebsiella</i>	78%	
		<i>Enterobacter</i>	69%	
		<i>Pseudomonas</i>	64%	

Cuando un *E. coli* es sensible a Fosfomicina, aunque sea resistente a otros antibióticos, Fosfomicina funciona

Respecto a la experiencia clínica, son pocos los estudios en que se ha evaluado la eficacia de Fosfomicina en enterobacterias productoras de BLEE, aunque como dato general, los porcentajes de respuesta oscilan entre el 71% y el 94% (diapositivas 29, 30, 31, 32).

Diapositiva 29

Estudios clínicos  
Enterobacterias/MDR (BLEE)

BLEE

Estudio	Año	Infecciones / EPC	Tratamiento	Respuesta	Nº
Dinh	2012	Múltiples / BLEE	FOS <sub>IV</sub> + otros	90%	9/10
Pullukcu	2007	ITU / <i>E.coli</i> -BLEE	FOS <sub>TRO</sub>	94%	49/52
Rodríguez-Baño	2008	ITU / <i>E.coli</i> -BLEE	FOS <sub>TRO</sub>	91%	26/28
Neuner	2013	ITU / BLEE	FOS <sub>TRO</sub>	71%	5/7

- Dinh A. *Scan J Infect Dis* 2012; 44: 182
- Pullukcu H. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 62
- Rodríguez-Baño J. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1897
- Neuner E. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 5744

Diapositiva 30

ORIGINAL ARTICLE

Fosfomycin: Efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria

BLEE  
PA-MDR

AURÉLIE DINH<sup>1</sup>, JÉRÔME SALOMON<sup>2</sup>, JEAN PIERRE BRU<sup>3</sup> & LOUIS BERNARD<sup>1,3</sup>

From the <sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, AP-HP Raymond Poincaré University Hospital, Garches; <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Assayé General Hospital, Assayé; and <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, University Hospital of Evry, Evry, France

Abstract

**Objective:** To analyze the indications for and the efficacy of parenteral fosfomicin, especially against multidrug-resistant (MDR) and pan-resistant bacterial infections. **Patients and methods:** During a unique crisis in fosfomicin production, the supply of this antibiotic had to be carefully monitored in France over a 10-week period. Our hospitalized and nursing accessible patients were included in a prospective cohort study. **Results:** The main indications for use were respiratory, lung infections, urinary tract infections, and bacteremia. The *E. coli* bacteria were frequently isolated from *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin resistant *Staphylococcus*. MDR bacteria were seen in 73.5% (9/118) of cases, especially MDR *P. aeruginosa* (*n* = 26). Critical situations were identified, with 14.4% (11/118) of hospitalizations occurring in an intensive care unit and 42.4% (26/118) of patients with sepsis shock. The overall outcome was favorable in 58.5% of cases (54/99 accessible patients). **Conclusion:** This study provided a unique opportunity to describe the use of fosfomicin and assess its efficacy, especially against MDR bacterial infections, even in critical situations.

Fosfomicina intravenosa

- 116 infecciones, múltiples bacterias-MDR (PA, SAMR, BLEE)
- Dosis 4 g / 6-8 h (+ otros ATBs) → Eficacia global 77%
  - Enterobacterias-BLEE (9/10) 90%
  - *Pseudomonas*-MDR (29/33) 88%

Dinh A. *Scan J Infect Dis* 2012; 44: 182

La serie de Dinh *et al.* (12) analiza la experiencia con Fosfomicina intravenosa durante un periodo de restricción del suministro del fármaco en Francia. Fosfomicina se utilizó en 116 casos de infección (neumonía, bacteriemia, ITU y osteoarticular) producidas por bacterias multi-resistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, BGN y SAMR). La dosificación habitual fue 4 g/6-8 horas (asociada a otros antibióticos en todos los casos). La eficacia global del tra-

Diapositiva 31



International Journal of Antimicrobial Agents 29 (2007) 62–68

**Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections**

Husna Pulluku<sup>a</sup>, Mehlem Tasbakan<sup>a</sup>, Oguz Resat Sipahi<sup>a,\*</sup>, Tansu Yamazhan<sup>a</sup>, Soheer Aydemir<sup>b</sup>, Seircan Ulusoy<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bornova, Zeytin Dalı  
<sup>b</sup> Ege University Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Bornova, Izmir, Turkey

Received 27 June 2006; accepted 2 August 2006

**BLEE**

www.elsevier.com

**ITU: Fosfomicina<sub>TRO</sub> 3 g / 48h x 3d    49/52 = 94 %**

*Fosfomicin trometamol (FT) is effective in vitro extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli strains. The aim of this study was to evaluate the effect of FT in the treatment of ESBL-producing E. coli-related lower urinary tract infections. All patients were aged >18, had dysuria or problems with frequency or urgency in passing urine; had >20 leukocytes/field<sup>3</sup> in urine sediment and an ESBL-producing E. coli urine culture (10<sup>6</sup> cfu/ml), no leukocyturia or fever, and were treated with FT between September 2004 and July 2006 in our outpatient clinic and hospital. ESBL detection was performed by double disk synergy tests. All patients had received FT (3 g x 1 every other night, three times) and had a control urine culture taken 7 to 9 days after the therapy. Clinical success was defined as resolution of symptoms on the control visit, microbiological success was defined as a sterile control urine culture. In all 52 patients (aged 19.0 ± 18.3, range 19–80, 25 males, 27 females) were included in the study. Overall clinical and microbiological success was 94.3% (49/52) and 78.5% (41/52), respectively. Although it is not a randomized controlled study, these data show that FT may be a reliable, effective and cheap alternative in the treatment of ESBL-producing E. coli-related lower urinary tract infections.*

Pulluku H. Int J Antimicrob Agents 2007; 29: 62

Diapositiva 32

ORIGINAL INVESTIGATION

**Community Infections Caused by Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing *Escherichia coli***

Juan Rodríguez-Baño, MD, PhD, Juan C. Gil-Alzate, MD, José M. Cuenca, MD, PhD, Eulalia Collá, PhD, Anaïs Oliver, PhD, Juan P. Domínguez, MD, PhD, Teresa Esteban, MD, Beatriz Muela, MD, PhD, Gemma Navarro, MD, María Carmen, MD, María Escriche, MD, Carmen Peña, MD, Ana C. Llanos, MD, Rafael Corzo, PhD, Álvaro Pascual, MD, PhD

**BLEE**

**Cistitis: Fosfomicina<sub>TRO</sub> 3 g x 1d    26/28 = 93 %**

***Background:** Extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-producing Escherichia coli is an increasingly important group of community pathogenic worldwide. These organisms are frequently resistant to many of the conventional agents usually recommended for the treatment of infections caused by E. coli, such as penicillins, cephalosporins, fluoroquinolones, and trimethoprim-sulfamethoxazole. Data concerning risk factors, clinical features, and therapeutic options for such infections are scarce.*

***Methods:** A case-control study was performed to investigate the risk factors for all types of community-acquired infections caused by ESBL-producing E. coli in 11 Spanish hospitals from February 2003 to May 2004. Cases were randomly chosen from among outpatients with a clinical sample not yielding ESBL-producing E. coli. The clinical features of these infections were investigated in the case patients. The efficacy of fosfomicin-trometamol and amoxicillin-clavulanic acid was observationally studied in patients with cystitis.*

***Results:** A total of 122 cases were included. Risk factors selected by multivariate analysis included the following age older than 60 years, female sex, diabetes mellitus, recent urinary tract infections (UTI), the previous urinary tract infections of the urinary tract, follow-up in outpatient clinic, and previous receipt of ampicillin-sulbactam, cephalosporins, and fluoroquinolones. Urinary tract infections accounted for 93% of the cases, 8% of the patients were bacteremic, and 10% needed hospitalization. The cure rate of patients with cystitis was 93%, with fosfomicin therapy (all isolates were susceptible), among patients treated with amoxicillin-clavulanic acid (cure rate was 93% for those with susceptible isolates [minimum inhibitory concentration (MIC) 4 mg/L] and 50% for those with intermediate or resistant isolates [minimum inhibitory concentration (MIC) 16 mg/L] (P = 0.02).*

***Conclusions:** In hospitalized patients, ESBL-producing E. coli is a notable cause of community-acquired infections, and particularly UTI. Fosfomicin and amoxicillin-clavulanic acid appear to be effective for cystitis caused by susceptible isolates.*

J. Rodríguez-Baño. Arch Intern Med 2008; 168: 1897

Rodríguez-Baño J. Arch Intern Med 2008; 168: 1897

tamiento fue de 77%, siendo la respuesta superior en enterobacterias productoras de BLEE (90%) y *P. aeruginosa* (88%).

En un estudio realizado en Turquía se evaluó la eficacia de Fosfomicina trometamol (tres dosis de 3 g/48 horas) en ITU por *E. coli* productor de BLEE, observándose respuesta en el 94% de los pacientes (13).

En la serie de Rodríguez-Baño *et al.* (14), que analiza cistitis comunitarias por *E. coli* productor de BLEE, se observó respuesta en el 93% de casos tratados con Fosfomicina trometamol (monodosis de 3 gramos). Los resultados de estas dos últimas series demuestran la eficacia de Fosfomicina trometamol en el tratamiento de la ITU por *E. coli* productor de BLEE.

Por último, la serie de Neuner *et al.* (15) recoge la experiencia de Fosfomicina trometamol (3 dosis de 3 gramos) en ITU por diferentes bacterias multirresistentes. La tasa de respuesta en esta serie es inferior a la descrita en otros estudios, que los autores atribuyen a la presencia de patología subyacente (trasplante, derivación urinaria, etc.). La tasa de respuesta en ITU por enterobacterias productoras de BLEE y *P. aeruginosa* fue de 57% y 37%, respectivamente.

## ENTEROBACTERIAS PRODUCTORAS DE CARBAPENEMASAS

El tratamiento de las infecciones por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) resulta más complicado debido a su habitual patrón de multirresistencia y habitual ausencia de alternativas terapéuticas. *K. pneumoniae* es la EPC más frecuentemente descrita en todos los estudios, circunstancia que explica la menor tasa de sensibilidad a Fosfomicina comunicada en las distintas series (2) (diapositiva 36).

Diapositiva 36

### Estudios microbiológicos Enterobacterias (EPC)

EPC

Estudio	Año	Bacteria	Sensibilidad	Comentarios
Tuon	2013	KPC-K.pneumoniae	98%	Brasil
Kopacz	2013	KPC-K.pneumoniae	85%	USA
Pogue	2013	KPC-K.pneumoniae	85%	USA
Endimiani	2010	KPC-K.pneumoniae	93%	USA
Souli	2010	KPC-K.pneumoniae	54%	Grecia
Paño-Pardo	2013	OXA-48-K.pneumoniae	66%	España
Li	2012	KPC-K.pneumoniae	8%	China
Livermoore	2011	EPC-K.pneumoniae	48%	UK
Livermoore	2011	NDM-Enterobacterias	76%	UK
Perry	2011	NDM-Enterobacterias	100%	Pakistán
Kaase	2014	Enterobacterias-EPC	78%	Alemania
Pintado	2014	Enterobacterias-EPC	43%	España HRyC

Reffert JL. *Pharmacotherapy* 2014; 34: 845

Se presentan las tasas de sensibilidad a Fosfomicina de diferentes estudios de la literatura. En la serie del Hospital Ramón y Cajal de Madrid, la sensibilidad a Fosfomicina entre las EPC dependía del tipo de carbapenamasa implicado, con una sensibilidad global del 43%. Respecto a la experiencia clínica son escasos los estudios publicados, y en su mayor parte los pacientes han recibido tratamiento combinado con múltiples antibióticos además de Fosfomicina. En los siguientes apartados se comentan las principales series publicadas (diapositiva 37).

El estudio de Michalopoulos *et al.* (16) describe la experiencia en 11 pacientes críticos con diversas infecciones producidas por *K. pneumoniae* productora de KPC (neumonía, bacteriemia) en que se utilizó Fosfomicina intravenosa a dosis de 2-4 gramos cada 6 horas (duración media 14 días) combinada con fármacos como colistina y gentamicina. Se observó respuesta en el 100% de los casos con una mortalidad hospitalaria de 18%. Los autores concluyen que se debe considerar a Fosfomicina como una alternativa para el tratamiento de las infecciones por EPC.

El trabajo más amplio sobre Fosfomicina en pacientes críticos con infecciones por BGN multirresistentes ha sido publicado por Pontikis *et al.* (17). Se trata de un estudio multicéntrico que incluye diversas infecciones nosocomiales (bacteriemia, neumonía y otras) tratadas con Fosfomicina intravenosa (dosis mediana 24 gramos/día) durante 14 días. La mayor parte de los pacientes recibieron terapia combinada con antibióticos como colistina, tigeciclina, gentamicina

Diapositiva 37

### Estudios clínicos Enterobacterias (EPC)

EPC

Estudio	Año	Infecciones / EPC	Tratamiento	Respuesta	Nº
Michalopoulos	2010	Múltiples / KPC-Kp	FOS <sub>IV</sub> + otros	100%	11/11
Pontikis	2010	Múltiples / KPC-Kp	FOS <sub>IV</sub> + otros	54%	13/23
		Múltiples / PDR-Kp	FOS <sub>IV</sub> + otros	62%	10/16
Sbrana	2013	Múltiples / KPC-Kp	FOS <sub>IV</sub> + otros	92%	24/26
Paño-Pardo	2013	ITU / OXA-48-Kp	FOS <sub>IV</sub> + otros	60%	3/5
Neuner	2013	ITU / KPC-Kp	FOS <sub>TRD</sub>	46%	6/13

- Michalopoulos A. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 184  
 - Pontikis K. Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 52  
 - Sbrana F. Clin Infect Dis 2013; 53: 697  
 - Paño-Pardo JR. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 89  
 - Neuner E. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 5744

Colistina  
 Aminoglucósidos (gentamicina)  
 Tigeciclina  
 Meropenem  
 Doripenem

**"Fosfomicina puede ser considerada una elección para el tratamiento de infecciones causadas por enterobacterias producidas por carbapenemasas"**

o meropenem, dado que las especies implicadas (*K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*) eran XDR e incluso PDR (panresistentes, en estas últimas el único fármaco activo era Fosfomicina). La tasa de respuesta global fue del 54% y la mortalidad del 37%. La tasa de respuesta en infecciones por *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa* fue de 56% y 83%, respectivamente, que puede considerarse muy significativa para el tipo de paciente e infección tratada. Uno de los resultados más destacados es la tasa de respuesta de 62% en casos de infecciones por bacterias PDR, en las que Fosfomicina era el único antibiótico activo. En 3 pacientes (6%) se documentó el desarrollo de resistencia a Fosfomicina que se asoció a fracaso clínico. Aunque como en otros estudios similares la falta de un grupo control y el uso de terapia combinada hace difícil interpretar los resultados, los autores concluyen que Fosfomicina podría tener un papel en el tratamiento de infecciones por EPC. El último trabajo plantea una estrategia completamente diferente para la terapia de las infecciones por EPC, que excluye el uso de carbapenemes para evitar la selección de bacterias resistentes (18). Se recogen 26 episodios de infección nosocomial (neumonía, bacteriemia, ITU) causada por *K. pneumoniae* productora de KPC en pacientes con politraumatismo ingresados en UCI, que son tratados con diversas combinaciones de antibióticos (Tigeciclina, Gentamicina y Colistina) asociados a Fosfomicina intravenosa (3 g/8 h) en la mitad de los pacientes, obteniendo respuesta clínica en un 92% de los casos.

Existen múltiples publicaciones de casos clínicos sobre Fosfomicina combinada con antibióticos para el tratamiento de infecciones por EPC. En referencia al tema de la resistencia a Fosfomicina, es interesante destacar una serie griega con tres casos de bacteriemia por KPC-*K. pneumoniae* en inmunodeprimidos (con trasplante hepático, renal y neutropenia). Tras asociar Fosfomicina al tratamiento previo se consiguió una respuesta transitoria en los tres casos, seguida de posterior fracaso clínico y recidiva de la bacteriemia, documentándose la aparición de resistencia a Fosfomicina y betalactámicos a los que la bacteria era previamente sensible (19).

## BACILOS GRAMNEGATIVOS NO FERMENTADORES

Por último, se revisa la experiencia de Fosfomicina en el tratamiento de BGN no fermentadores, de los que existe una revisión sistemática reciente (20). Respecto a *P. aeruginosa* hay que recordar que no se ha definido un punto de corte clínico sino epidemiológico. Aunque la tasa de sensibilidad es variable y depende del mecanismo de resistencia y clones específicos, como dato global, aproximadamente un 30-80% de las cepas son sensibles.

En relación a estudios clínicos, existe experiencia con Fosfomicina intravenosa para terapia de la reagudización respiratoria en pacientes con fibrosis quística, en la que se emplea Fosfomicina asociada a otros antibióticos, con tasas de respuesta que oscilan entre 93% y 100% (diapositiva 52).

Se revisa la experiencia de los estudios presentados previamente en relación a las infecciones específicas por *P. aeruginosa*. El porcentaje de respuesta clínica a Fosfomicina intravenosa combinada con otros antibióticos para el tratamiento de infecciones nosocomiales fue de 88% en la serie de Dinh (12) y 83% en la de Pontikis (17). Por último, se revisa un trabajo reciente realizado en Tailandia sobre neumonía por *P. aeruginosa* resistente a carbapenemes (21), en el que se observó una tasa similar de respuesta (58% vs. 60%) al tratamiento con colistina combinada con Fosfomicina intravenosa (2 g/12 h) o doripenem. A pesar de las limitaciones inherentes a todo estudio observacional, la experiencia presentada sugiere que Fosfomicina intravenosa puede ser considerada una alternativa adecuada para el tratamiento combinado de infecciones por *P. aeruginosa* multirresistente.

Para finalizar la revisión sobre BGN no fermentadores, se presentan los resultados preliminares de un estudio aleatorizado que compara colistina en monoterapia o combinada con Fosfomicina intravenosa (4 g/12 h) para tratamiento de diver-

Diapositiva 52

### Estudios clínicos Pseudomonas-MDR/XDR

PA-MDR

Estudio	Año	Infecciones	Tratamiento	Respuesta	Nº
Dinh	2012	Múltiples	FOS <sub>IV</sub> + otros	88%	29/33
Apisarnthanarak	2010	Neumonía	FOS <sub>IV</sub> + Doripenem	60%	15/25
Pontikis	2010	Múltiples-UCI	FOS <sub>IV</sub> + otros	83%	5/6
Neuner	2013	ITU	FOS <sub>TRD</sub>	37%	3/8
Mirakhur	2003	Fibrosis quística	FOS <sub>IV</sub> + otros	93%	14/15
Faruqi	2008	Fibrosis quística	FOS <sub>IV</sub> + otros	100%	26/26
Sirijatuphat	2014	ABRIM	FOS <sub>IV</sub> + Colistina	77%	36/47

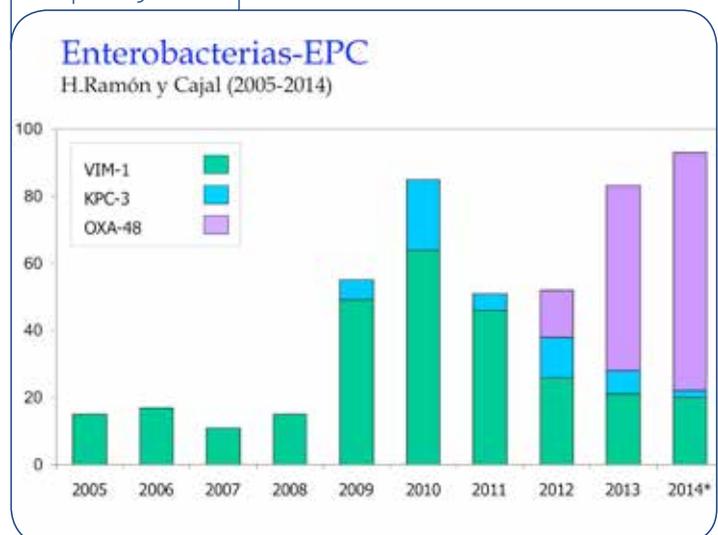
- Dinh A. Scan J Infect Dis 2012; 44: 182
- Apisarnthanarak A. Clin Infect Dis 2010; 51: 1352
- Pontikis K. Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 52
- Neuner E. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 5744
- Faruqi S. Int J Antimicrob Agents 2008; 32: 461
- Mirakhur A. J Cyst Fibros 2003; 2: 19
- Apisarnthanarak A. Clin Infect Dis 2010; 51: 1352

sas infecciones (neumonías en su mayor parte) por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos (22). Los pacientes tratados con terapia combinada presentaron mayor respuesta microbiológica y tendencia a mejor respuesta clínica que los que recibieron monoterapia. A pesar de la habitual resistencia de *A. baumannii* a Fosfomicina, este estudio sugiere el beneficio potencial de la Fosfomicina para la terapia de estas infecciones.

## EXPERIENCIA CON FOSFOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE EPC (HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL)

El Dr. Pintado presentó la experiencia del Hospital Ramón y Cajal sobre terapia con Fosfomicina de infecciones por EPC. Desde 2005 existe en el hospital un incremento de los aislamientos de EPC, inicialmente de tipo VIM-1, seguidas por KPC-3 desde 2009, y a partir de 2012 también de OXA-48, que constituyen en la actualidad las más frecuentes (diapositiva 56). *K. pneumoniae* es la especie de EPC más frecuentemente aislada, seguida por *Enterobacter* spp. y *E. coli*, caracterizadas por su patrón de multiresistencia (a betalactámicos, aminoglucósidos, quinolonas, etc.). La resistencia a Fosfomicina depende del tipo de EPC, siendo más frecuente en OXA-48 (85%) que en VIM-1 (42%) o KPC-3 (39%), que determina una tasa global del 57% (diapositiva 57).

Diapositiva 56



Las EPC han producido gran variedad de infecciones nosocomiales, siendo la ITU la más común (49%), seguida por la intraabdominal (14%), pulmonar (11%) y de herida quirúrgica (11%). Se presenta la experiencia con Fosfomicina en infecciones por EPC del hospital, que ha sido motivo de una comunicación al Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) en el año 2014 (23). Recibieron tratamiento con Fosfomicina 14 pacientes para tratamiento de ITU (12 casos), neumonía (1) y artritis protésica (1) causadas por *K. pneumoniae* VIM-1 en la mayoría de los casos. Fosfomicina se utilizó por vía intravenosa en la mitad de los pacientes, con una amplia variedad de dosis (media 4,2 g/día) y asociada a otros antibióticos en 4 casos. La respuesta clínica global fue del 86% y es importante destacar que cuando se utilizó en monoterapia de ITU se consiguió respuesta en un 90% de los casos (9/10). A pesar de estos buenos resultados, una limitación importante es que las cepas aisladas en el brote presentaban una alta tasa de resistencia a Fosfomicina (aproximadamente 70% de los casos de ITU) que impedía su mayor uso terapéutico (diapositivas 61, 62, 63, 64).

Diapositiva 57

## Enterobacterias-EPC

H.Ramón y Cajal (2005-2014)

Clase molecular	Total	KPC	MBL	OXA
Microorganismos	488			
<i>K. pneumoniae</i>	296	53	123	120
<i>K. oxytoca</i>	23	1	22	0
<i>Enterobacter cloacae</i> / spp.	86	4	77	5
<i>E. coli</i>	65	4	48	13
<i>Citrobacter freundii</i>	11	1	8	2
<i>Serratia marcescens</i>	7	0	7	0

**En las infecciones urinarias producidas por enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC) el tratamiento se realiza con Fosfomicina oral e intravenosa sin trometamol**

Teniendo en cuenta que solo un 28% de los pacientes recibió tratamiento combinado, una de las ventajas del estudio es que ha permitido evaluar la eficacia de la Fosfomicina en monoterapia. Como principal conclusión del estudio destaca la elevada tasa de respuesta a la monoterapia en pacientes con ITU.

## SITUACIÓN ACTUAL DE LA FOSFOMICINA

En la actualidad, Fosfomicina mantiene una alta tasa de sensibilidad frente a una amplia variedad de BGN causantes de ITU (*E. coli*) y, en menor medida, frente a enterobacterias productoras de BLEE, EPC y *P. aeruginosa*.

Fosfomicina trometamol es un fármaco de primera elección para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada, aunque en los últimos años se ha extendido su empleo para ITU complicadas y/o causadas por microorganismos multirresistentes. Fosfomicina intravenosa se ha utilizado en combinación con otros antibióticos en múltiples infecciones nosocomiales, mostrando una eficacia adecuada y una escasa toxicidad. En infecciones graves se recomienda su asociación

Diapositiva 61

### Fosfomicina en infecciones por EPC Resultados



Nº	Edad	Enfermedad base	Etología	CPM	Infección	Gravedad
1	V - 65	Trasplante hepático	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	ITU	No SIRS
2	V - 80	C. isquémica (Cx)	<i>C. freundii</i>	MBL	ITU	No SIRS
3	V - 74	Tumor SNC (Cx)	<i>S. marcescens</i>	MBL	ITU	No SIRS
4	V - 91	Linfoma	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	ITU	Sepsis
5	V - 82	Insuficiencia cardiaca	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	ITU	No SIRS
6	V - 64	Cáncer colon	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	ITU	No SIRS
7	M - 96	Trauma	<i>K. pneumoniae</i>	KPC	ITU	Sepsis
8	M - 87	Diabetes	<i>K. pneumoniae</i>	OXA	ITU	Sepsis
9	M - 77	Trauma (Cx)	<i>E. cloacae</i>	MBL	ITU	Sepsis
10	M - 22	Sarcoma	<i>E. coli</i>	MBL	ITU + bacteriemia	Sepsis
11	M - 70	Epilepsia	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	ITU	Sepsis
12	V - 80	Diabetes	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	ITU	Sepsis grave
13	V - 2	Encefalopatía	<i>K. oxytoca</i>	MBL	Neumonía	Shock
14	M - 40	Trauma (Cx)	<i>K. pneumoniae</i>	MBL	Infección PTC	No SIRS

**Fosfomicina trometamol es fármaco de primera elección para cistitis aguda no complicada**

con otros antibióticos con actividad sinérgica debido al potencial desarrollo de resistencias.

Respecto al tratamiento de infecciones por BGN multirresistentes (enterobacterias productoras de BLEE o carbapenemasa) Fosfomicina intravenosa es una alternativa adecuada y esto ha quedado reflejado en las guías terapéuticas de la SEIMC (2015). En el apartado dedicado a la Fosfomicina se define que aunque la

Diapositiva 62

### Fosfomicina en infecciones por EPC

#### Resultados



Nº	Fosfomicina	Otros ATB	gr / día	vía	Nº días	Resp. Clínica	Microbiológica
1	750 mg / 24 h	-	0,75	VO	3	Si	Si
2	500 mg / 8 h	-	1,5	VO	13	Si	Si
3	1 gr / 8 h	-	3	IV	7	Si	Si
4	500 mg / 8 h	-	1,5	VO	10	Si	No
5	1 gr / 6 h	-	4	VO	7	Si	NR
6	500 mg / 8 h	-	1,5	VO	10	Si	Si
7	1 gr / 8 h	-	3	IV-VO	12	Si	Si
8	1 gr / 8 h	-	3	IV	7	Si	Si
9	500 mg / 8 h	-	1,5	VO	3	No	NR
10	4 gr / 8 h	-	12	IV	8	Si	Si
11	2 gr / 8 h	Amikacina	6	IV	14	Si	NR
12	4 gr / 12 h	Amikacina	8	IV	14	Si	NR
13	500 mg / 8 h	Colistina	1,5	IV	6	No <sup>o</sup>	NR
14	4 gr / 8 h	Meropenem	12	IV	45	Si	Si

Diapositiva 63

### Fosfomicina en infecciones por EPC

#### Resultados



Epidemiología / clínica	Resultado
Varones	57%
Edad media (años)	66,4
Tipo de infección	14 casos
Urinaria	86%
Neumonía	7%
Artritis protésica	7%
Gravedad de infección	
Sepsis	43%
Sepsis grave	7%
Shock séptico	7%
<b>ITU-EPC (2005-2014)</b>	<b>48% (132 / 274)</b>
<b>Sensibles a fosfomicina</b>	<b>31% (40 / 129)</b>

Para el tratamiento de infecciones por BGN-MDR (EPC, *Pseudomonas*) Fosfomicina intravenosa es una alternativa adecuada, y esto se ha reflejado en la guía de la FEIN de tratamiento de infecciones

experiencia clínica es limitada, debe ser considerada como parte de un tratamiento combinado con al menos otro fármaco activo en pacientes con escasas opciones terapéuticas (24). La dosis recomendada es de 4-6 g/6-8 horas.

## PERSPECTIVAS DE FUTURO

En la actualidad existen unas excelentes perspectivas de futuro para Fosfomicina. Además de la eficacia ya demostrada en múltiples infecciones, están en fase de desarrollo dos ensayos clínicos aleatorizados que van a aportar información valiosa sobre la eficacia de Fosfomicina para el tratamiento de las infecciones por BGN y *S. aureus*.

- FOREST: Estudio comparativo de Fosfomicina intravenosa en monoterapia frente a meropenem para el tratamiento de la bacteriemia por *E. coli* multirresistente de origen urinario. Los resultados de este estudio van a clarificar el papel de Fosfomicina intravenosa en monoterapia (25).
- BACSAMR: Estudio comparativo de Daptomicina, en monoterapia o asociada a Fosfomicina intravenosa, para el tratamiento de la bacteriemia por SAMR. Los resultados de este estudio permitirán demostrar si la terapia combinada con Fosfomicina es superior a la monoterapia en esta grave infección (26).

Diapositiva 64

### Fosfomicina en infecciones por EPC

#### Resultados

RC = 86%  
RM = 89%  
Mortalidad 7%

Tratamiento y evolución	Resultado
<i>Klebsiella</i> spp.	71%
Sensibilidad (CMI ≤ 32)	93% (13/14)
Pauta de tratamiento	
Intravenosa / oral	50% / 42%
Dosis media (gr/día)	4,44 (0,75-12)
Duración media	11,3 días
Pauta combinada	28%
Respuesta	
Clínica	86% (12/14)
Microbiológica	89% (8/9)
Mortalidad	
Global (30 días)	7%

\* CMI ≤ 16 (12/13); CMI >16 = 64 (1/13)

Por último, dos publicaciones recientes han documentado la actividad de Fosfomicina trometamol para el tratamiento de la prostatitis. En el primer estudio se valora su penetración en tejido prostático mediante la administración oral previa a la cirugía, habiéndose observado que alcanza concentraciones superiores a la CMI de una gran mayoría de *E. coli* causantes de esta infección (27). El segundo trabajo comunica la eficacia de Fosfomicina trometamol (3 g/día durante 12-16 semanas) en el tratamiento de dos casos de prostatitis por *E. coli* productor de BLEE. Ambos estudios revelan el potencial papel de Fosfomicina para el manejo de prostatitis por bacterias resistentes a los antibióticos convencionales (28).

## CONCLUSIONES

- Fosfomicina es un antibiótico bactericida activo frente a una gran variedad de bacilos gramnegativos, incluyendo *Enterobacteriaceae* multirresistentes y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Tiene una amplia distribución tisular y un mecanismo de acción único que determina su actividad sinérgica con betalactámicos, aminoglucósidos y quinolonas.
- Fosfomicina oral ha demostrado una gran eficacia en ITU complicadas y/o causadas por diversos microorganismos, incluyendo bacilos gramnegativos multirresistentes.
- Fosfomicina intravenosa se ha utilizado en combinación con otros antibióticos en múltiples infecciones nosocomiales, mostrando adecuada eficacia y escasa toxicidad
- Fosfomicina intravenosa es una alternativa adecuada para el tratamiento combinado de infecciones por bacilos gramnegativos multirresistentes (*Enterobacteriaceae* productoras de carbapenemasa y *Pseudomonas aeruginosa*).
- Son necesarios ensayos clínicos como los que están actualmente en fase de desarrollo para evaluar la eficacia de Fosfomicina intravenosa en el tratamiento de estas infecciones.

## Bibliografía

1. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1069-77.
2. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomicin for the treatment of resistant gram-negative bacterial infections. *Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy* 2014; 34: 845-57.
3. 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: 443-58.
4. Fosfomicina: Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2003).
5. Rodríguez A, Gallego A, Olay T, Mata JM. Bacteriological evaluation of fosfomicin in clinical studies. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl 1): 247-58.
6. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomicin: Evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrobial Chemother* 2012; 67: 255-68.
7. Sastry S, Clarke LG, Alrowais H, Query AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical appraisal of fosfomicin in the era of antimicrobial resistance. *Antimicrobial Agents Chemother* 2015 (in press).
8. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wüllt B, Colgan R, Miller LG, et al. Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. 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.
9. Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA; Grupo Cooperativo Español para estudio de sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: a nationwide surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 4-9.
10. Falagas ME, Vouloumanou EK, Togiias AG, Karadima M, Kapaskelis AM, Rafailidis PI, et al. Fosfomicin versus other antibiotics for the treatment of cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1862-77.
11. 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.
12. Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomicin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Scand J Infect Dis* 2012; 44:182-9.
13. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomicin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29: 62-5.
14. Rodríguez-Baño J, Alcalá JC, Cisneros JM, Grill F, Oliver A, Horcajada JP, et al. Community infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Arch Intern Med* 2008;168: 1897-902.
15. 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.
16. 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: 184-6.
17. 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: 52-9.
18. Sbrana F, Malacarne P, Viaggi B, Costanzo S, Leonetti P, Leonildi A, et al. Carbapenem-sparing antibiotic regimens for infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 697-700.
19. Karageorgopoulos DE, Miriagou V, Tzouveleki LS, Spyridopoulou K, Daikos GL. Emergence of resistance to fosfomicin used as adjunct therapy in KPC *K. pneumoniae* bacteraemia: report of three cases. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2777-9.
20. 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.
21. Apisarntharak A, Mundy LM. Use of high-dose 4-hour infusion of doripenem, in combination with fosfomicin, for treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1352-4.
22. 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: 5598-601.
23. V. Pintado, L. García San Miguel, F. Grill, B. Mejía, J. Cobo, J. Fortún, et al. Eficacia de la Fosfomicina en el tratamiento de las infecciones causadas por Enterobacterias productoras de carbapenemasa. *Enferm Inf Microbiol Clin* 2014; 32 (Espec Cong 1): 260.
24. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. 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.
25. Rosso C, Sojo J, Barriga A, Lavín L, Palacios Z, López I, Merino V, et al. FOREST Study Group. 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: e007363.
26. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015); Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; GEIH (Hospital Infection Study Group). Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open* 2015; 5: e006723.
27. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AC, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, Frauman AC, Grayson ML. Is fosfomicin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis? *Clin Infect Dis* 2014; 58: e101-5.
28. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AC, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomicin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 1141-3.