



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Uso actual de la fosfomicina: del laboratorio a la práctica clínica

Current approach to fosfomycin: From bench to bedside



Francisco Javier Candel ^{a,*} y Rafael Cantón ^b

^a Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Instituto de Investigación Sanitaria San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

La necesidad de disponer de antimicrobianos eficaces en el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes (MMR) ha llevado a la industria farmacéutica a diseñar nuevas moléculas, pero también nos ha permitido redescubrir moléculas ya conocidas, como la colistina o la fosfomicina. Esta última, utilizada solo en algunos países en Europa y Latinoamérica, ha tenido en los últimos 4 años una promoción sin precedentes. Fosfomicina, que solo tiene en EE. UU. la aprobación por la *Food and Drug Administration* como fosfomicina trometamol para el tratamiento de la cistitis no complicada, se encuentra en la actualidad a la espera de aprobación en su presentación intravenosa como sal disódica. En 2013 comenzó en España un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, abierto, controlado, en fase III, para evaluar la eficacia de la fosfomicina frente a meropenem en el tratamiento dirigido de la infección urinaria bacteriémica por *Escherichia coli* (*E. coli*) productor de betalactamasas de espectro extendido (estudio FOREST)¹. En 2017, comenzó en EE. UU. otro estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego de fase II/III con un diseño de no inferioridad para evaluar la seguridad y la eficacia de fosfomicina intravenosa frente a piperacilina-tazobactam en el tratamiento de pacientes adultos hospitalizados con infección complicada del tracto urinario (estudio ZEUS)².

La fosfomicina fue descubierta en España por un equipo de investigación integrado en la desaparecida Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (CEPA) a partir de un aislado de *Streptomyces fradiae* recogido en 1966 en Jávea (Alicante). Como análogo del fosfoenol piruvato (PEP), inhibe de forma irreversible la enzima citosólica MurA (N-acetyl-glucosamina enol-piruvil-transferasa), que participa en la formación del ácido N-acetilmurámico del peptidoglicano de la pared celular. Además, disminuye la formación de proteínas fijadoras de penicilinas (PBP)³. Fosfomicina es hidrosoluble, tiene un peso molecular bajo (PM 138) y una fijación proteica también baja, lo que le permite una elevada difusión tisular^{4,5}. También penetra y difunde en biopelículas en modelos experimentales en concentraciones iguales o incluso superiores a ciprofloxacino o cotrimoxazol⁶. El parámetro de efectividad

farmacocinético-farmacodinámico que hay que considerar para alcanzar el objetivo terapéutico con fosfomicina es el cociente entre el área bajo la curva a las 24 h y la CMI, mostrando además efecto postantibótico con concentraciones inferiores a esta⁷. Entre los mecanismos de resistencia descritos se incluyen la disminución del transporte intracelular del antibiótico (mutaciones en genes transportadores y reguladores de *glpT* o *uhpT* del AMPc), la alteración en la diana por mutaciones o alteraciones en la expresión de *murA* y, por último, la inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (FosA, FosB y FosX) o por cinasas (FormA y FormB)³.

La falta de similitud entre los puntos de corte del CLSI ($\geq 64 \text{ mg/l}$) y EUCAST ($\geq 32 \text{ mg/l}$), el hecho de que algunos microorganismos presente de forma natural unas CMI superiores (*Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) por la expresión de genes cromosómicos homólogos a *fosA* y *fosB*, que interaccionan con fosfomicina, y la diferente concentración efectiva del fármaco frente a microorganismos grampositivos o gramnegativos han hecho que las recomendaciones posológicas en el tratamiento de infecciones por MMR puedan fluctuar entre 8 y 12 g/día cuando están implicados los microorganismos grampositivos, y entre 16 y 24 g/día cuando están presentes los gramnegativos^{8,9}. Recientemente, se ha constatado que las colonias de *E. coli* que crecen en el interior de los halos de inhibición en las pruebas de difusión, y cuya presencia no tiene correlación con el fracaso clínico, son mutantes con pérdida de la expresión de los transportadores *GlpT* y *UhpT*¹⁰. Dado que la frecuencia de selección de mutantes con valores de CMI de fosfomicina más elevados que los obtenidos con una cepa salvaje depende de la concentración de fosfomicina presente en el medio, $5,5 \times 10^5 \text{ UFC/ml}$ con concentraciones 5 veces el valor de la CMI y $> 1,2 \times 10^9 \text{ UFC/ml}$ con concentraciones 256 veces el valor de la CMI, el uso de dosis altas del fármaco, especialmente si se prescribe en monoterapia, evitaría esta ventana de selección¹¹. Además, la mayoría de estos mutantes, sobre todo los seleccionados con menor concentración de fosfomicina, no serían estables en pasos sucesivos, revirtiendo los valores elevados de CMI¹². Por último, un metaanálisis reciente¹³ encontró tan solo un 3,4% (IC del 95%, 1,8%-5,1%) de desarrollo de resistencias durante el tratamiento con fosfomicina en monoterapia, siendo presumiblemente inferior o inexistente con la terapia combinada.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.05.009>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: f.j.candel@gmail.com (F.J. Candel).

Fosfomicina tiene un efecto sinérgico o, como mínimo, aditivo en combinación con casi todos los antimicrobianos ensayados merced a su elevada difusión y a su mecanismo de acción único. En este número de la revista, Coronado-Alvarez et al.¹⁴ presentan un interesante trabajo que pone de manifiesto la actividad sinérgica *in vitro* de la fosfomicina a concentraciones suprainhibitorias (por encima de la CMI) en combinación con otros antimicrobianos (daptomicina, vancomicina, imipenem o linezolid) frente a cepas de *Staphylococcus aureus* sensibles (SASM) y resistentes a la meticilina (SARM). En trabajos anteriores, fosfomicina había demostrado un efecto aditivo a concentraciones subinhibitorias (por debajo de la CMI). Asimismo, Coronado-Alvarez et al.¹⁴ mostraron la correlación clínica de sus observaciones *in vitro* en pacientes tratados con fosfomicina en combinación en bacteriemia por SARM y SASM, y también por *Enterococcus faecium*. Las combinaciones más activas *in vitro* fueron las que contenían daptomicina o imipenem, siendo menos efectivas las ensayadas con vancomicina o linezolid. Los resultados clínicos mostraron también mayor efectividad con daptomicina (93% de éxito terapéutico) cuando se comparó con vancomicina (47% de éxito). En todos los casos, la esterilización de los hemocultivos se observó a las 48 h de iniciado el tratamiento combinado con fosfomicina. Aunque los regímenes utilizados fueron variados, no hubo diferencias importantes cuando el tratamiento combinado se instauró al inicio o tras 72 h de persistencia de la bacteriemia.

Los resultados comunicados por Coronado-Alvarez et al.¹⁴ corroboran los publicados previamente por otros autores con combinaciones de fosfomicina con daptomicina¹⁵ o con imipenem¹⁶. En la actualidad, la guía de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica de tratamiento de la infección persistente o complicada por SARM recomienda la combinación de fosfomicina y daptomicina¹⁷. Esta recomendación presumiblemente se verá reforzada cuando se publiquen los resultados de un ensayo en marcha que compara la actividad combinada de fosfomicina y daptomicina frente a daptomicina en monoterapia en el tratamiento de la infección por SARM¹⁸.

Por otra parte, la combinación de fosfomicina con otros antimicrobianos también ha demostrado sinergia *in vitro* frente a microorganismos gramnegativos multirresistentes¹⁹ y existe experiencia clínica publicada sobre su empleo a altas dosis y de forma combinada en el tratamiento de las enterobacterias productoras de carbapenemas²⁰⁻²² y de *Pseudomonas* spp. extensamente resistentes²³.

Fosfomicina se considera como un antimicrobiano bastante seguro y bien tolerado. No obstante, y de manera excepcional, se han comunicado casos de intolerancia por la sobrecarga de sodio que genera. Un gramo de fosfomicina sódica aporta 0,33 g (14,4 meq) de sodio²⁴, de modo que un tratamiento de entre 12 a 24 g de fosfomicina aporta entre 4 y 8 g de sodio al compartimento extracelular. Se han descrito casos de insuficiencia cardiaca en pacientes durante el tratamiento con fosfomicina, incluso con fracción de eyección normal, que han requerido la retirada del fármaco^{14,16,25}. La monitorización de la sobrecarga de sodio en el paciente tratado con fosfomicina a altas dosis (16-24 g/día) podría ser compleja en pacientes comórbidos con discrasias hídricas (cirrosis, insuficiencia cardiaca o renal), pues una expresión neurohormonal de factores solubles (norepinefrina, vasopresina, péptidos auriculares, etc.) podría precipitar un episodio de sobrecarga de volumen en el compartimento extracelular²⁶. En la práctica habitual, la estabilidad del fármaco a temperatura ambiente ha propiciado su empleo en infusión continua, sobre todo en el tratamiento de las infecciones por MMR, buscando dosis no tan altas (12-16 g/día) que garanticen valles plasmáticos por encima de 32 mg/l y que disminuyan la sobrecarga salina total a la que obligaría una dosis fraccionada. Esto podría ser especialmente beneficioso en pacientes con las discrasias antes referidas.

En definitiva, estamos ante una molécula que, siendo antigua, está aún por definir su total posicionamiento y que cuanto más conocemos de ella, más beneficios potenciales se encuentran. Probablemente, el modelo terapéutico más atractivo, dado su seguridad y actividad, sea el que nos presentan Coronado-Alvarez et al.¹⁴ sobre la combinación sinérgica con otros antimicrobianos en infecciones complejas por MMR.

Conflictos de intereses

FJC y RC han participado en actividades de formación patrocinadas por Laboratorios ERN.

Bibliografía

- Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavín-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): Study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5:e007363.
- Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Intravenous fosfomycin (ZTI-01) for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) including acute pyelonephritis (AP): Results from a multi-center, randomized double-blind phase 2/3 study in hospitalized adults (ZEUS). *Open Forum Infectious Diseases*. 2017;4 Suppl 1:S528, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx163.1375>.
- Dijkmans AC, Zacarías NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomycin: Pharmacological, clinical and future perspectives. *Antibiotics*. 2017;6:24.
- Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, Dittrich P, et al. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:995-8.
- Gobernado M. Fosfomicina. *Rev Esp Quimiот*. 2003;16:15-40.
- Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomycin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30:366-8.
- Lepak AJ, Zhao M, VanScy B, Taylor DS, Ellis-Grosse E, Ambrose PG, et al. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of ZTI-01 (Fosfomycin for Injection) in the neutropenic murine thigh infection model against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2017;61, pii:e00476-17.
- De Cueto M, López L, Hernández JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomycin against extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: Comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:368-70.
- Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33:338-41.
- Lucas AE, Ito R, Mustapha MM, McElheny CL, Mettus RT, Bowler SL, et al. Frequency and mechanisms of spontaneous fosfomycin non-susceptibility observed upon disk diffusion testing of *Escherichia coli*. *J Clin Microbiol*. 2017;56, pii: e01368-17.
- Van Scy BD, McCauley J, Ellis-Grosse EJ, Okusanya OO, Bhavnani SM, Forrest A, et al. Exploration of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for fosfomycin efficacy using an in vitro infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:7170-7.
- Ballesteros-Téllez M, Docobo-Pérez F, Portillo-Calderón I, Rodríguez-Martínez JM, Racero L, Ramos-Guelfo MS, et al. Molecular insights into fosfomycin resistance in *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:1303-9.
- Grabein B, Granger W, Rodríguez Baño J. Intravenous fosfomycin-back to the future systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23:363-72.
- Coronado-Alvarez MN, Parra D, Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomycin combinations against a variety of gram-positive cocci. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2019;37:4-10.
- Miró JM, Entenza JM, del Río A, Velasco M, Castañeda X, García de la Mària C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:4511-5.
- Del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1105-12.
- Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cerceno E, Domínguez MA, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33, 625.e1-625.e23.

18. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: Protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. *BMJ Open*. 2015;5:e006723.
19. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29:321–47.
20. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29:583–94.
21. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: A prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:184–6.
22. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Intern J Antimicrob Agents*. 2014;43:52–9.
23. Asuphon O, Montakantkul P, Houngsaitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenémicos for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. *Intern J Infect Dis*. 2016;50:23–9.
24. Spanish Agency for Medicines and Health Products [consultado 9 Sep 2018]. Disponible en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/50882/FT_50882.pdf
25. Cañamares-Orbis I, Silva JT, López-Medrano F, Aguado JM. Is high-dose intravenous fosfomycin safe for the treatment of patients prone to heart failure? *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2015;33:294.
26. Candel FJ, Matesanz M, Martín-Sánchez FJ, González del Castillo JM. Monitoring of high-dose fosfomycin guided by NT-proBNP. *Int J Cardiol*. 2016;209: 131–2.