



FOSFOMICINA TROMETAMOL: PERFIL FARMACOLÓGICO Y LUGAR EN EL TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES URINARIAS.

Dras. Luciana Robino^{1,2} Lorena Pardo^{1,2} y Noelia Speranza²

¹ Prof. Adjunta. Departamento de Bacteriología y Virología, Facultad de Medicina, UdelaR

² Integrantes del Comité de Farmacología y Terapéutica de la Sociedad de Pediatría del Uruguay

Fosfomicina es un antibiótico utilizado desde hace varias décadas a nivel internacional en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas, y reconocido sobre todo por 3 características: pauta posológica conveniente, adecuado perfil de seguridad y bajo riesgo de resistencia antimicrobiana. En Uruguay está disponible desde el año 2015.

El objetivo de este artículo es repasar el perfil fármaco-terapéutico de este antibiótico y su utilidad en la práctica clínica, sobre todo en el tratamiento de las infecciones urinarias.

Fosfomicina tiene amplio espectro bactericida y actúa bloqueando la síntesis de la pared bacteriana e impidiendo la formación de ácido N-acetilmurámico (precursores del peptidoglicano) por inhibición de la enzima enol-piruvil-transferasa (MurA). Por su penetración intracelular tiene actividad intrafagocitaria. La especificidad de su mecanismo de acción tiene dos implicancias importantes: ausencia de resistencias cruzadas y potencial acción sinérgica con otros antibióticos ⁽¹⁾.

Actúa sobre bacterias Gram positivas: *Staphylococcus* spp. (incluidos los meticilino-resistentes), *Streptococcus* ssp. y Gram negativos: *E. coli*, *Citrobacter* spp., *Haemophilus influenzae*, *Pseudomona aeruginosa*, *N. meningitidis*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., entre otros Gram negativos. *Klebsiella* spp. es moderadamente sensible. En estudios recientes fosfomicina ha demostrado buena actividad "in vitro" sobre Enterobacterias multi-resistentes. Poseen actividad sobre Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, *Pseudomona aeruginosa* multi-resistente, *Enterococcus* resistente a la vancomicina y *Staphylococcus aureus* (MRSA)^(2,3).

Se ha demostrado que fosfomicina afecta las propiedades de adhesión de varios microorganismos uropatógenos, observándose cierto efecto antibiofilm "in vitro"⁽⁴⁾.

Para *E. coli* la frecuencia de resistencia reportada a nivel mundial es aproximadamente 2-3%, aumentando en los aislamientos de *Klebsiella pneumoniae* (10-19%)⁽⁵⁾.

Si bien la resistencia relativa a fosfomicina aumenta en las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE (6-8% y 26% respectivamente), es uno de los antibióticos para uso oral en el tratamiento de las infecciones urinarias que presentan mayor sensibilidad en éste grupo de cepas ⁽⁶⁻⁸⁾.

En nuestro país la resistencia fue estudiada por Pedreira et al. en el año 2003 en un grupo de 54 mujeres sanas de entre 15 y 55 años adultas que utilizaron fosfomicina para el tratamiento de infección urinaria baja y se evidenció que 3 cepas de *Staphylococcus saprophyticus* y 1 cepa de *Klebsiella* ssp. presentaron resistencia in vitro (sin resistencia en las 41 cepas de *Escherichia coli* aisladas)⁽⁹⁾.

La susceptibilidad antibiótica a fosfomicina no se testa, hasta el momento actual, de forma rutinaria en los laboratorios de microbiología clínica. Por lo tanto, no hay comunicaciones recientes de los porcentajes de aislamientos resistentes a éste fármaco en nuestro medio. Para el estudio de la susceptibilidad antibiótica se realiza la técnica de disco difusión utilizando discos de 200-g de fosfomicina con glucosa-6-fosfato. También algunos sistemas automatizados tienen la posibilidad de testar fosfomicina ^(1,10).

Si bien fosfomicina se utiliza desde hace varias décadas, en varias partes del mundo, para el tratamiento de la infección urinaria baja, la resistencia en los aislamientos clínicos urinarios se ha mantenido relativamente estable y la emergencia de resistencia cuando se utiliza fosfomicina trometamol en monodosis es un fenómeno infrecuente. La baja selección de cepas resistentes probablemente ocurra porque afecta poco la microbiota intestinal.

Los regímenes de una única dosis de fosfomicina contribuyen al bajo riesgo de selección de cepas resistentes ya que los microorganismos están expuestos al antibiótico por un período corto de tiempo. Una única dosis vía oral de fosfomicina trometamol alcanza concentraciones urinarias que son mayores a la concentración inhibitoria mínima de los microorganismos que se aíslan habitualmente, manteniéndose dicha concentración por 36-48 horas, resultando en un rápido efecto bactericida, reduciendo el riesgo de seleccionar cepas mutantes ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Los principales mecanismos de resistencia a fosfomicina son: la pérdida o disminución de la producción de los transportadores, afinidad disminuida por MurA y producción de enzimas modificadoras de fosfomicina. Los primeros dos mecanismos son codificados a nivel cromosómico mientras que la producción de enzimas puede ser codificada tanto a nivel del cromosoma como de plásmidos (FosA, FosB, y FosX) También se han descrito, menos frecuentemente, modificaciones en el sitio blanco de acción (MurA) o hiperproducción de MurA ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

Fosfomicina puede administrarse por vía oral en forma de sal cálcica o sal trometamol y por vía intravenosa o intramuscular en forma de sal disódica. La forma cálcica por su baja biodisponibilidad ha sido desplazada por la fosfomicina trometamol para su uso vía oral.

Las presentaciones en base a sal disódica, parenterales, pueden ser utilizadas en otras infecciones más allá de las del tracto urinario bajo ^(10,15).

En Uruguay está disponible hasta la fecha, exclusivamente la sal trometamol, en sobres de 2 y 3 gramos de granulado para disolver. Esta presentación se usa en adultos y niños mayores de 6 años. Los datos farmacocinéticos se detallan en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de fosfomicina trometamol.

Parámetros farmacocinéticos	Fosfomicina trometamol (para dosis de 2-3 g v/o)
Cmax (Tmax)	30 mg/l (4 horas)
Concentraciones plasmáticas	16-33 µg/ml
Unión a proteínas	menor a 1%
Vida media de eliminación	3.5-4 horas
Volumen de distribución	0.3 l/kg
Metabolismo	no presenta
Eliminación	renal

El agregado de la sal de trometamol favorece la absorción digestiva, evitando se inactive por la acidez estomacal y aumenta la biodisponibilidad por vía oral con respecto a su formulación clásica (sal cálcica), alcanzando una biodisponibilidad entre 37-50%. Los alimentos pueden retrasar su absorción.

Por su alta hidrosolubilidad, baja unión a proteínas plasmáticas y bajo peso molecular difunde bien en el líquido intersticial y los tejidos; siendo la concentración en próstata, pared vesical y vesículas seminales similares a la sérica. Su elevada concentración en orina se mantiene durante al menos 36 horas por encima de la CIM de la mayoría de los uropatógenos ^(1,10,18).

En pacientes con la función renal alterada (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min), incluidos los ancianos, la semivida de fosfomicina se prolonga ligeramente pero su concentración terapéutica en

orina permanece inalterada. Con disfunción renal de grado leve a moderado no es necesario hacer ajustes posológico, pero no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave o hemodializados ⁽¹⁾.

Fosfomicina tiene un adecuado perfil de seguridad. Generalmente los efectos adversos se presentan como síntomas autolimitados. En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas más importantes ^(1,18,19).

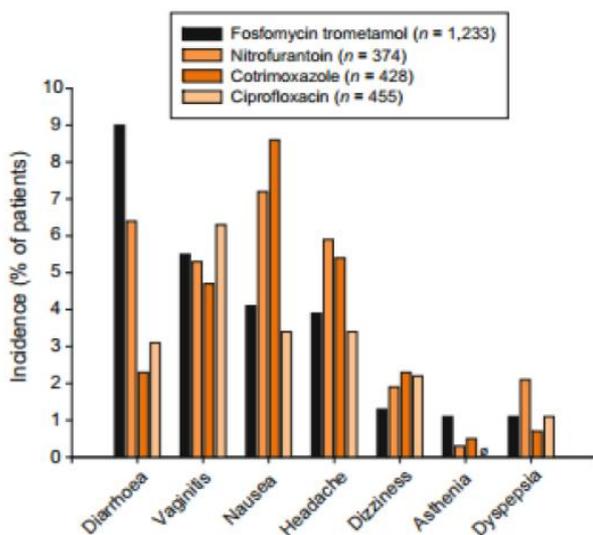
Tabla 2. Frecuencia de reacciones adversas de fosfomicina.

Frecuencia*	Reacción adversa
Frecuentes (menos de 1/10 pero más que 1/100)	diarrea (9- 10%) cefalea (3-10%) náuseas (4-5%) dolor de espalda (3%) rinitis (4%) faringitis (2%) dismenorrea (2%)
Raros (menos de 1/1000 pero más de 1/10000)	reacciones de hipersensibilidad, angioedema, anemia aplásica, ictericia colestásica, necrosis hepática y megacolon tóxico y trastornos del sistema inmunológico
Frecuencia desconocida	eosinofilia, aumento de recuento de plaquetas, aumentos transitorios de aminotransferasas y de la fosfatasa alcalina, alteraciones visuales, inapetencia, disnea y broncoespasmo.

* Según criterios de la CIOMS, 1995.

En la revisión realizada por Keating et al. se muestra un gráfico comparativo de las reacciones adversas de una frecuencia mayor a 1% de fosfomicina, nitrofurantoína, Trimetoprim sulfametoxazol y ciprofloxacina ⁽¹⁹⁾.

Gráfico 1. Incidencia comparativa de reacciones adversas identificadas en ECC pivotaes para su aprobación en Estados Unidos.



Extraído de: Keating G. Drugs (2013) 73:1959

Este antibiótico está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, portadores de insuficiencia renal severa (Clcr < 10 ml/min) y sometidos a hemodiálisis, portadores de intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa y en menores de 6 años.

Las interacciones farmacológicas conocidas son de poca trascendencia clínica.

Si bien fosfomicina atraviesa la membrana placentaria y se excreta en la leche materna puede ser utilizada en el embarazo y durante la lactancia⁽¹⁾.

Fosfomicina posee buena eficacia en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas. La mayoría de los estudios que comparan fosfomicina en régimen de dosis única con otros antibióticos de uso habitual para el tratamiento de la infección urinaria en regímenes de 3-7 días muestran porcentajes de curación clínica y bacteriológica, ya sea a corto o a largo plazo, comparables⁽⁹⁾.

Los porcentajes de curación clínica en población adulta y ancianos, evaluada entre los 5-7 días post tratamiento varían entre 90-98% y la curación microbiológica del 76-90%^(9,20).

En las embarazadas con infección urinaria y bacteriurias asintomáticas los porcentajes de curación clínica entre 77 y 93%, recurrencia entre 2- 3% y la erradicación microbiológica mayor a 90%^(9,19).

Existen menos estudios en niños, si bien la evidencia va en aumento^(9,21-24).

Las indicaciones aprobadas según ficha técnica son para el tratamiento de las infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias bajas (cistitis, uretritis no gonocócica) producidas por gérmenes sensibles y profilaxis de infecciones del tracto urinario post cirugía o intervenciones transuretrales^(1,25,26)

También se ha propuesto para el tratamiento de la bacteriuria asintomática y cistitis en embarazadas, si bien no está registrado por ficha técnica para tal fin⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Las pautas posológicas para las indicaciones aprobadas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Pautas posológicas fosfomicina trometamol

Indicación	Dosis, vía, intervalo y duración	Observaciones
Infección urinaria baja	niños 6 y 12 años: 2 gramos v/o, dosis única adultos: 3 gramos v/o dosis única	Los sobres se diluyen en 1/2 vaso de agua y deben ser utilizados inmediatamente, preferentemente con el estómago vacío o 1 hora antes de ingerir alimentos o 2 horas después. Preferiblemente de noche luego de vaciar la vejiga.
Profilaxis infecciones urinarias post cirugía o intervenciones transuretrales	3 gramos v/o previo y 3 gramos a las 24 hrs de la intervención en adultos; 2 gramos v/o pre y 2 gramos a las 24 hrs de la intervención en niños mayores de 6 años	

Con estos usos está incluida como tratamiento en varias guías de práctica clínica para el tratamiento empírico de la ITU baja no complicada en adultos y también en niños⁽³⁰⁻³²⁾.

A su vez, las guías NICE recomiendan el uso de fosfomicina para el tratamiento de las ITU bajas causadas por enterobacterias productoras de BLEE en adultos^(30, 33).

Si bien en nuestro país no hay disponibles formas parenterales de uso de fosfomicina ni es objeto de este artículo, tienen indicación en el tratamiento de múltiples infecciones. En la reciente revisión de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, amplía la información al respecto^(34,35).

Es importante además continuar evaluando su lugar en el tratamiento de las infecciones producidas por enterobacterias productoras de BLEE tanto en niños como en adultos y su uso durante el embarazo.

Por tanto, fosfomicina trometamol presenta un perfil farmacológico que lo hace útil en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas, tanto en niños como en adultos. Además presenta como atributos adicionales la baja resistencia antibiótica, adecuada tolerabilidad y conveniencia posológica.

Estas características tan atractivas del punto de vista terapéutico deben acompañarse de un uso racional de este antibiótico: respetando las indicaciones aprobadas, obteniendo muestras de cultivo cuando sea necesario, adecuando el tratamiento antibiótico a ellas, y haciendo un adecuado seguimiento para detectar fallas de tratamiento (por resistencia, infección urinaria parenquimatosa, factores de complicación no detectados inicialmente, entre otras).

Referencias.

1. FDA. Ficha técnica. Monurol (fosfomicin tromethamine) oral suspension. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/050717s007lbl.pdf (Acceso: 20 junio 2017)
2. Falagas, M., Kastoris, A., Karageorgopoulos, E., & Rafailidis, I. 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* 34, 111–120 (2009).
3. Mihailescu, R. *et al.* High activity of Fosfomicin and Rifampin against methicillin-resistant staphylococcus aureus biofilm in vitro and in an experimental foreign-body infection model. *Antimicrob. Agents Chemother.* 58, 2547–53 (2014).
4. Carlone, A., Borsotto, M., Cuffini, M, Savoia, D. Effect of fosfomicin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur. Urol.* 13 Suppl 1, 86–91 (1987).
5. Garau M, Latorre A, Alonso-Sanz M. Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 19:462-6 (2001)
6. Sardar, A., Basireddy, S. R., Navaz, A., Singh, M. & Kabra, V. Comparative Evaluation of Fosfomicin Activity with other Antimicrobial Agents against *E.coli* Isolates from Urinary Tract Infections. *J. Clin. Diagn. Res.* 11, DC26-DC29 (2017).
7. Bi, W. *et al.* Antimicrobial susceptibility and mechanisms of fosfomicin resistance in extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains from urinary tract infections in Wenzhou, China. *Int. J. Antimicrob. Agents* 50, 29–34 (2017).
8. Fajfr, M. *et al.* The susceptibility to fosfomicin of Gram-negative bacteria isolates from urinary tract infection in the Czech Republic: data from a unicentric study. *BMC Urol.* 17, (2017).
9. Pedreira, W., Anzalone, L., Álvarez, M. & Cafferatta, A. Fosfomicina trometamol: una opción terapéutica válida en infecciones urinarias bajas - Fosfomicin trometamol: a valid therapeutic choice. *Rev. Méd. Urug* 19, 107–116 (2003).
10. Fosfomicina. Pediamécum. Asociación Española de Pediatría. Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Fosfomicina.pdf> (Acceso: 20 junio 2017)
11. Andreu, A., Planells, I. & Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinario. [Etiology of community-acquired lower urinary infections and antimicrobial resistance of *Escherichia coli*: a national surveillance study]. *Med. Clin. (Barc).* 130, 481–6 (2008).
12. Segre, G., Bianchi, E., Cataldi, A. & Zannini, G. Pharmacokinetic profile of fosfomicin trometamol (Monuril). *Eur. Urol.* 13 Suppl 1, 56–63 (1987).
13. Junquera, S., Loza, E. & Baquero, F. [Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from nosocomial versus community-acquired urinary tract infections]. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* 23, 197–201 (2005).
14. Karageorgopoulos, D. E., Wang, R., Yu, X.-H. & Falagas, M. E. Fosfomicin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 67, 255–68 (2012).
15. Takahata, M. *et al.* Antibacterial activity of quinolones against coagulase-negative staphylococci and the

- quinolone resistance-determining region of the *gyrA* genes from six species. *J. Antimicrob. Chemother.* 40, 383–6 (1997).
16. Arca, P., Reguera, G. & Hardisson, C. Plasmid-encoded fosfomicin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey. *J. Antimicrob. Chemother.* 40, 393–9 (1997).
 17. Venkateswaran, P. S. & Wu, H. C. Isolation and characterization of a phosphonomycin-resistant mutant of *Escherichia coli* K-12. *J. Bacteriol.* 110, 935–44 (1972).
 18. Gobernado, M. Fosfomicina. Revisión. *Marzo Prous Sci. S.A.-Sociedad Española Quimioter.* 16, 15–40 (2003).
 19. Keating, G. M. Fosfomicin Trometamol: A Review of Its Use as a Single-Dose Oral Treatment for Patients with Acute Lower Urinary Tract Infections and Pregnant Women with Asymptomatic Bacteriuria. *Drugs* 73, 1951–1966 (2013).
 20. Gupta, K., Hooton, T. M. & Stamm, W. E. Isolation of fluoroquinolone-resistant rectal *Escherichia coli* after treatment of acute uncomplicated cystitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 56, 243–6 (2005).
 21. Loram, O. B. *et al.* [Microbiological characteristics and clinical efficacy of phosphomycin]. *Urologija* 18–21 (2004).
 22. Jodal, U. The role of fosfomicin trometamol in the management of urinary tract infections in pediatrics. *Infection* 20, S317–S320 (1992).
 23. Careddu, P. *et al.* Treatment of lower urinary tract infections in children: single dose fosfomicin trometamol versus pipemidic acid. *Chemioterapia* 6, 290–4 (1987).
 24. Suzuki, K. & Tamai, H. [Investigation on effectiveness and safety of fosfomicin in treatment of patients with allergy induced by antibacterial agents]. *Jpn. J. Antibiot.* 39, 141–53 (1986).
 25. Fosfomicina. Ficha Técnica. AEMPS,. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80902/FichaTecnica_80902.html.pdf (Acceso: 20 junio 2017)
 26. Fosfomicina. Ficha Técnica Adultos AEMPS. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80903/FichaTecnica_80903.html.pdf (Acceso: 20 junio 2017)
 27. *Diagnóstico y tratamiento de la Infección urinaria aguda, no complicada del tracto urinario en la mujer.*
 28. Grabe, M. *et al.* Guía clínica sobre las infecciones urológicas. Asociación Europea de Urología 2010. Disponible en: http://www.aeu.es/UserFiles/17-GUIA_CLINICA_SOBRE_LAS_INFECCIONES_UROLOGICAS.pdf (Acceso: 20 junio 2017)
 29. INFAC. *Infección urinaria en el adulto: actualización.* (2011). Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/Infac_v19_n9.pdf (Acceso: 20 junio 2017)
 30. NICE. *Urinary tr Urinary tract infections in adults act infections in adults.* (2015). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs90> (Acceso: 20 junio 2017)
 31. Gupta, K. *et al.* 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.* 1;52(5):e103-20 (2011)
 32. Merinoa, Ángel Hernández Hernández, J. M. A. *Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico.* (2007). Disponible en: <http://www.guia-abe.es/> (Acceso: 20 junio 2017)
 33. NICE. Multidrug resistant urinary tract infections: fosfomicin trometamol. NICE (2013). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom17/chapter/Key-points-from-the-evidence> (Acceso: 20 junio 2017)
 34. *Ficha técnica fosfomicina trometamol. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.* (2003). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/50882/FT_50882.pdf (Acceso: 20 junio 2017)
 35. Medina, J., Albornoz, H. & Paciel, D. Multirresistencia en Uruguay : 1–9 (2016). Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/media/k2/items/cache/2d6c15d654bd7f03d72e8900a9ebd07f_XL.jpg (Acceso: 20 junio 2017)