



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 007-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FOSFOMICINA INTRAVENOSA EN
PACIENTES ADULTOS CON INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO
COMPLICADA, CON RESISTENCIA DE DIFÍCIL TRATAMIENTO CON
CONTRAINDICACIÓN O CON REACCIÓN ADVERSA A COLISTINA.**

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Marzo, 2025



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lucy Jesús Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Suzanne Pamela Ramírez Lamas – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santivañez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dr. Carlos Chávez Lencinas, médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fosfomicina intravenosa en paciente adulto con infección del tracto urinario complicada, con resistencia de difícil tratamiento con contraindicación o reacción adversa a colistina. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 007-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de fosfomicina disódica (intravenosa) en pacientes adultos con infección del tracto urinario complicada con resistencia de difícil tratamiento y con contraindicación o reacción adversa a colistina.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. Oscar Malpartida Tabuchi, médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico fosfomicina disódica no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, actualmente no se cuenta con una alternativa terapéutica para estos casos y la fosfomicina intravenosa (IV) ofrecería una alternativa terapéutica en infecciones del trato urinario complicada (ITUc) con resistencia de difícil tratamiento, con la finalidad de brindar mejoría en los desenlaces de mortalidad, respuesta clínica, respuesta microbiológica y/o eventos adversos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Carlos Chávez Lencinas, médico especialista en medicina de enfermedades infecciosas y tropicales, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con infección del tracto urinario complicada con resistencia de difícil tratamiento*, con contraindicación** o con reacción adversa a colistina.
Intervención	Fosfomicina intravenosa
Comparador	Mejor terapia de soporte***
Outcome	Mortalidad Respuesta clínica Respuesta microbiológica Eventos adversos

*Bacterias gram negativas que demuestran fenotipo intermedio o resistente a todos los antibióticos de la familia de betalactámicos (incluidos carbapenémicos) y fluoroquinolonas (Kadri et al., 2018).

**Enfermedad renal crónica y enfermedad renal aguda y/o contraindicación para recibir carbapenémicos o colistina.

***(i) Piperacilina/tazobactam o ceftazidima-avibactam para cualquiera de los escenarios de interés, (ii) amikacina para cualquiera de los escenarios de interés, excepto para los pacientes con enfermedad renal crónica o aguda, (iii) carbapenémicos solos o en combinación con otros agentes en bacterias que muestren susceptibilidad intermedia.

Los comparadores incluyen opciones terapéuticas para gérmenes gram negativos que muestren susceptibilidad in vitro y lo propuesto por guías de práctica clínica para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia de difícil tratamiento (DTR por su sigla del inglés *difficult to treat resistance*) (Tamma et al., 2024). La terapia combinada propuesta se basa en un estudio de farmacodinamia que sugiere el sinergismo de meropenem y fosfomicina para el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* productoras de metalobetalactamasa (Albiero et al., 2019).

El médico especialista indicó que la fosfomicina IV es una opción de tratamiento no sólo en los casos en que el patógeno muestre susceptibilidad in vitro, sino que también puede ser considerado para evitar el uso no racional de antibióticos como los betalactámicos, ya sea en monoterapia o en combinación con inhibidores de betalactamasas, lo que evitará el incremento de bacterias con múltiples mecanismos de resistencia.

II. ASPECTOS GENERALES

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran dentro de las infecciones bacterianas más frecuentes, su presentación clínica varía desde infecciones no complicadas hasta condiciones más severas como ITU complicadas (ITUc) (Wagenlehner et al., 2020).

Las ITUc se definen como una ITU que se desarrolla en un individuo que tiene factores relacionados con el huésped o anomalías anatómicas o funcionales específicas en el tracto urinario que hace que la infección sea más difícil de erradicar en comparación con una infección no complicada. Además, se debe considerar su asociación con infecciones causadas por uropatógenos multirresistentes (Kranz et al., 2024; Spoorenberg et al. 2016). Las ITUc cada vez son más comunes y suponen un elevado consumo de recursos del sistema sanitario (Vallejo-Torres et al., 2018).

El uropatógeno más frecuente es la *Escherichia Coli* (*E. coli*), pero otros microorganismos gram negativos (*Klebsiella spp*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus spp* y *Pseudomonas aeruginosa*), gram positivos (*Staphylococcus spp.*) y/o levaduras (*Candida spp.*) han incrementado su prevalencia como microorganismos causantes de ITU (López-Montesinos y Horcajada 2019). El uso indiscriminado de antibióticos en los últimos años ha cambiado el perfil de susceptibilidad de los antibióticos usados comúnmente para tratar estas infecciones, tales como los β -lactámicos y las fluoroquinolonas (Mazzariol, Bazaj, y Cornaglia 2017), generando así resistencia antimicrobiana. La resistencia antimicrobiana es una crisis a nivel mundial, con aproximadamente 1.3 millones de muertes atribuidas a bacterias resistentes para el 2019 (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022). Por este motivo, cada vez es más común encontrar uropatógenos con múltiples mecanismos de resistencia debido al

incremento de este fenómeno. Esto incluye bacterias resistentes a quinolonas, productoras de β -lactamasas de amplio espectro y productoras de carbapenemasas (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022).

Las infecciones causadas por microorganismos resistentes a carbapenémicos (enterobacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. y *Acinetobacter baumannii*) tienen una elevada mortalidad y escasas alternativas de antibióticos para su tratamiento (Calvo et al., 2022). Los mecanismos por los que se genera la resistencia a los carbapenémicos son la producción de las carbapenemasas, los cambios en las proteínas de la membrana externa, las bombas de eflujo inespecíficas y las modificaciones del sitio blanco (Monge 2013). En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos, aún puede conservar sensibilidad a fluoroquinolonas, cefalosporinas y/o betalactámicos con inhibidores de betalactamasas (Cosentino, Viale, y Giannella 2023). Sin embargo, en general, las opciones de tratamiento para estas infecciones son limitadas.

El término DTR, introducido en 2018, hace referencia a bacterias gram negativas que demuestran fenotipos intermedios o resistentes a todos los antibióticos de las familias de betalactámicos (incluidos carbapenémicos) y fluoroquinolonas (Kadri et al., 2018; Giannella et al., 2019). En las bacterias gram negativas, este perfil se asocia a un peor desenlace clínico. Este tipo de resistencia representa un desafío en el tratamiento, ya que las opciones de terapéuticas se reducen a medicamentos de reserva o de segunda línea, como la colistina, la polimixina B, la tigeciclina y los aminoglucósidos, que son más tóxicos y menos efectivos cuando se usan como agentes únicos (Kadri et al., 2018; P et al., 2023). De acuerdo con la guía de tratamiento de infecciones por bacterias gram negativas resistentes a los antimicrobianos de la *Infectious Diseases of America* (IDSA), se define a la *Pseudomonas aeruginosa* DTR como aquella bacteria que no muestra susceptibilidad a ninguno de los siguientes antimicrobianos: piperacilina-tazobactam (PIP-TAZ), ceftazidima, cefepima, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatina, ciprofloxacina y levofloxacina (Tamma et al., 2024). Dentro de las opciones terapéuticas para *Pseudomonas Aeruginosa* DTR, se tiene a la ceftazidima-avibactam, un antibiótico de amplio espectro contra bacterias gram negativas, gram positivas y anaeróbicas, pero que no tiene actividad contra las metalobetalactamasas y *Acinetobacter spp.* (Bassetti et al., 2020).

Los factores de riesgo para infecciones DTR incluyen comorbilidades de base, infecciones asociadas a los servicios de salud, exposición previa a antibióticos, uso de ventilación mecánica, infecciones polimicrobianas e infección por *Acinetobacter baumannii* (Kadri et al., 2018).

La disminución en el número efectivo de antibióticos deja pocas herramientas para el tratamiento de infecciones por patógenos resistentes, por lo que es necesario contar con regímenes terapéuticos con antibióticos individualizados según la etiología, la gravedad de la infección, y los datos de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana

(Rodríguez-Baño et al., 2018). El redescubrimiento de viejos antibióticos parece ser una ruta terapéutica, tal es el caso de la fosfomicina, que podría ser útil debido a su estructura química única y a su mecanismo de acción que no muestra resistencia cruzada con otros antibióticos (Candel, Matesanz David, y Barberán 2019).

La fosfomicina es un antibiótico derivado del ácido fosfónico que fue descubierta en España en 1966 a partir de un aislado de *Streptomyces spp.* (Hendlin et al., 1969). Actúa a nivel del primer estadio de la síntesis de la pared bacteriana. Al ser un análogo del fosfoenolpiruvato, inhibe la enzima fosfoenolpiruvato transferasa y con ello bloquea de forma irreversible la unión de la uridina difosfato-N-acetilglucosamina con p-enolpiruvato, una de las primeras fases en la síntesis de la pared bacteriana. Además, inhibe la formación de proteínas fijadoras de penicilina, es hidrosoluble, tiene un bajo peso molecular y una fijación proteica baja, lo que le permite una elevada difusión tisular. Su acción es bactericida frente a bacterias gram positivas y negativas (DIGEMID; Candel et al., 2019). La fosfomicina también actúa reduciendo la adherencia de las bacterias a algunos epitelios, como el epitelio urinario (Carlone et al., 1987). Además, ha mostrado un efecto inmunomodulador al suprimir la producción del factor de necrosis tubular β y varias interleucinas (IL-1 β , IL-2, IL-8, etc.) y mejora la actividad fagocítica de los neutrófilos (Falagas et al., 2016).

La actividad in vitro de la fosfomicina se ha evaluado frente a un amplio espectro de microorganismos gram positivos y gram negativos (Samonis et al., 2010). Dada su falta de resistencia cruzada, la fosfomicina es activa frente a *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.* Asimismo, muestra una actividad considerable contra bacterias gram negativas como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, incluidas las betalactamasas de espectro extendido (BLEE), productoras de carbapenemasas y también bacterias resistentes a quinolonas y trimetoprim-sulfametoxazol (Kaase et al., 2014). De esta manera, estudios anteriores han reportado que entre el 81% y el 100% de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE siguen siendo susceptibles a la fosfomicina (Sahni et al., 2013; Mezzatesta et al., 2017).

El 9 de junio de 2020, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas del inglés *European Medicines Agency*) recomendó que la fosfomicina intravenosa solo debe utilizarse para el tratamiento de las infecciones graves cuando otros tratamientos antibióticos no sean aptos. Estas infecciones incluyen: ITUc, la endocarditis infecciosa, las infecciones óseas y articulares, la neumonía intrahospitalaria, la neumonía asociada a ventilación mecánica, las infecciones de la piel, la meningitis bacteriana, las infecciones intraabdominales complicadas, y la bacteriemia posiblemente asociada con cualquiera de las infecciones enumeradas anteriormente (European Medicine Agency, 2020). Por su parte, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas del inglés *Food and Drug Administration*) no ha aprobado el uso de fosfomicina por vía intravenosa, limitándose su aprobación a la vía oral (como fosfomicina trometamol) para el tratamiento de la cistitis no complicada (Candel, Matesanz David, y Barberán 2019).

En el Perú, la fosfomicina sódica IV (Fosfobiotic®) cuenta con registro sanitario aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud (DIGEMID) para su comercialización. Según la ficha técnica del producto, la fosfomicina IV está indicada para el tratamiento de infecciones urinarias complicadas o graves. La dosis de administración en adultos es de 4 g cada 6 a 8 horas, en goteo de 1 hora. En casos de insuficiencia renal se mantendrá constante la dosis de 4 g por administración, alargando el intervalo entre las mismas en función del aclaramiento de creatinina. Según la ficha técnica de DIGEMID, no debe administrarse en casos de hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes. (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2024). Según la DIGEMID, las reacciones adversas reportadas incluyen; reacciones de hipersensibilidad (exantema, urticaria, angioedema y anafilaxia); trastornos digestivos (raramente, vómitos, diarrea, dispepsia, náuseas); alteraciones de la función hepática (aumentos transitorios de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina), alteraciones hematológicas (ligero aumento de eosinófilos y plaquetas, así como una reacción petequiral leve), reacciones locales (dolor en la zona de inyección, flebitis), neurológicas/psicológicas (somnolencia, vértigo, desorientación, confusión, temblores, psicosis, nerviosismo, euforia, náuseas, mareos, alucinaciones, riesgo de convulsiones y pérdida de la conciencia con la administración demasiado rápida), y otras reacciones adversas (alteraciones visuales, inapetencia, disnea, broncoespasmo y cefalea) (DIGEMID). Los detalles de su registro se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de fosfomicina sódica en la DIGEMID

Nombre	Registro sanitario	Presentación	Titular	Vigencia
Fosfobiotic	EE08806	Polvo para solución inyectable equivalente a fosfomicina 1g	DROGUERÍA LABORATORIOS PHARMEX S.A.C	30-07-2025 Vigente

Fuente: Consulta en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (DIGEMID) realizada el 21 de febrero de 2025. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.

Se estimó el costo del tratamiento para la intervención y los posibles comparadores, conforme a lo planteado en la pregunta PICO. Para ello, se tomó en cuenta el costo unitario de cada medicamento para un paciente de 70 kg, con un tratamiento de 14 días con ITUc con DTR y con contraindicación o reacción adversa a colistina. Se consideraron las dosis para el tratamiento de pacientes adultos, asumiendo una función renal y hepática normal («Sanford Guide | Antimicrobial Stewardship», 2024.; Tamma et al., 2024). Los resultados de esta estimación se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos de adquisición y uso durante 14 días de fosfomicina, ceftazidima-avibactam, amikacina, piperacilina tazobactam y meropenem para pacientes adultos con ITUc con DTR, con contraindicación o reacción adversa a colistina

Medicamento	Dosis*	Precio unitario	Costo por día	Costo por 14 días
Fosfomicina*	4 a 8 gramos cada 8 horas	S/ 35.00**	S/ 420.00 a S/ 840.00	S/ 5 880 a S/ 11 760.00
Ceftazidima-Avibactam*	2.5 gramos cada 8 horas	S/ 444.86***	S/ 1334.58	S/ 18 684.12
Amikacina*	1050 miligramos cada 24 horas (dosis inicial, luego requiere ajuste de dosis basada en evaluación del especialista)	S/ 0.96***	S/ 4.80	S/ 67.20
Piperacilina tazobactam*	4.5 gramos cada 6 horas	S/ 5.00***	S/ 20.00	S/ 280.00
Meropenem*	Meropenem 1 gramo cada 8 horas	S/ 3.40***	S/ 10.20	S/ 142.80

(*) Todas las dosis corresponden a vía intravenosa.

(*) Requiere ajuste de dosis en enfermedad renal aguda o crónica.

(**) El precio se obtuvo del observatorio peruano de productos farmacéuticos y hace referencia al menor precio identificado (precio unitario de cada vial, fecha de consulta 24 de marzo de 2025).

(***) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial (fecha de consulta 21 de febrero de 2025).

Previamente, el IETSI aprobó el uso de ceftazidima-avibactam para pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente (MDR) y con contraindicaciones a colistina (IETSI 2024). Además, de acuerdo con lo conversado con el especialista, otra opción disponible en el contexto de EsSalud es la amikacina. También se han considerado a piperacilina/tazobactam y meropenem en los casos que la bacteria presente susceptibilidad. En este contexto, para pacientes adultos con ITUc con DTR y con contraindicación o reacción adversa a colistina, fosfomicina podría ser una alternativa de tratamiento.

Por lo tanto, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de fosfomicina sódica en pacientes con ITUc con DTR, con contraindicación, o con reacción adversa a colistina.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de la fosfomicina en comparación con la mejor terapia de soporte para pacientes con ITUc con DTR con contraindicación o reacción adversa a colistina. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS, priorizando la evidencia proveniente de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA). Además, se realizó una búsqueda manual

dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de la práctica clínica (GPC) incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canada's Drug Agency* (CDA), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Además, se realizó la búsqueda en páginas web de sociedades especializadas como la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), la *European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID), la *European Association of Urology* (EUA), la *Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (SEIMC) y la *Italian (SIMIT) and French (SPILF) Societies of Infectious Diseases*. Finalmente, se hizo una búsqueda adicional en la página web del Registro administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o que no hayan sido publicados para, de este modo, disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase II-III, que abordaron la pregunta PICO del presente dictamen. En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de graduación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas. Además, se consideró incluir GPC y ECA que abordaron una población más amplia a la planteada en la pregunta PICO y que incluyeron el uso de fosfomicina IV para pacientes con infecciones gram negativas con distintos mecanismos de resistencia que forman parte de la definición de infecciones DTR. Esto se realizó debido a la ausencia de evidencia directa respecto a la terapia en ITUc con DTR.

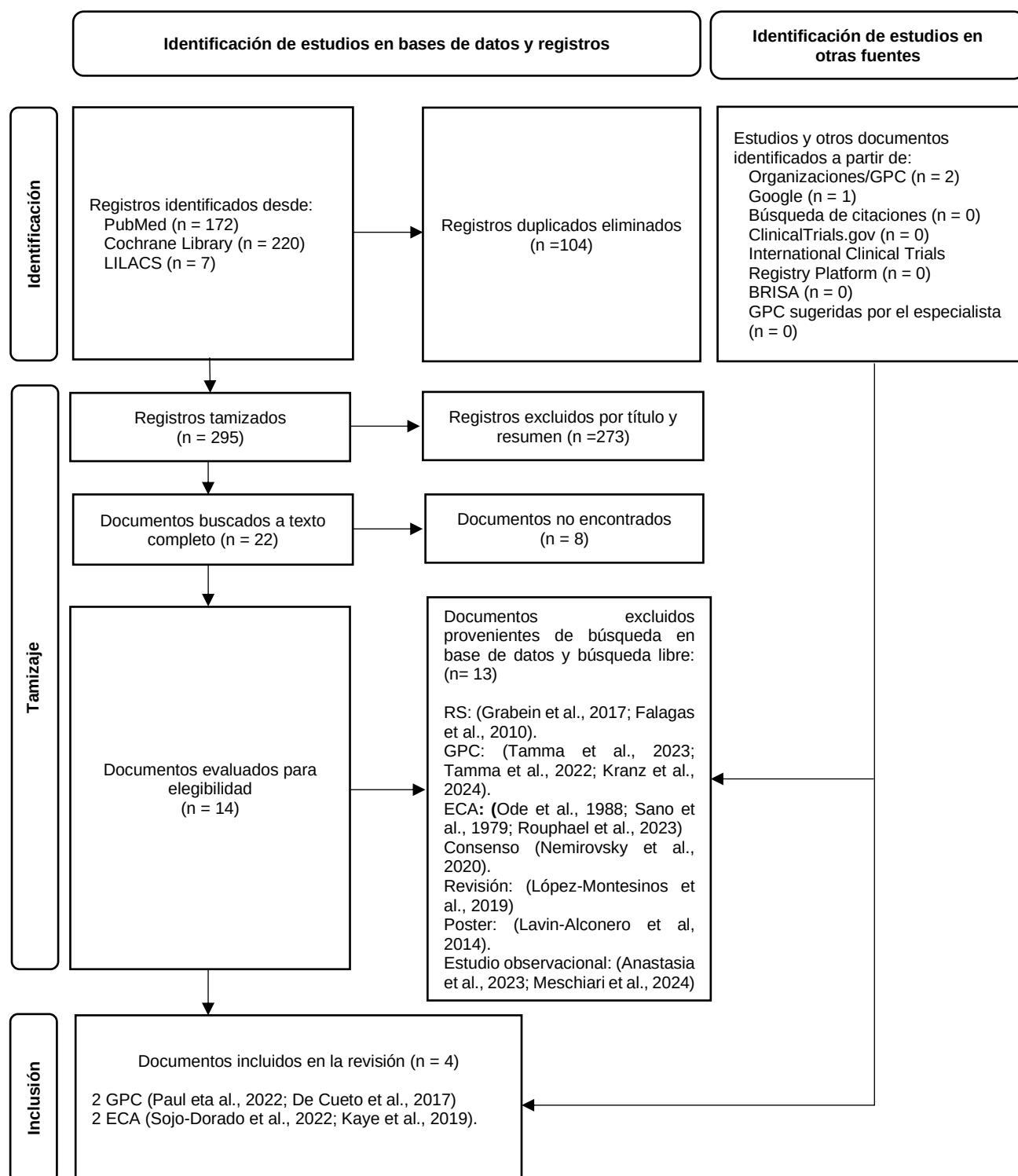
La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros empleando el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisó el registro y se llegó a un acuerdo entre los evaluadores para determinar la inclusión del estudio. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica, así como los resultados obtenidos se presentan detalladamente en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. La

secuencia para la selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)*; y para los ECA, la herramienta *Risk of Bias (RoB)* de *Cochrane*. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia, las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71

La búsqueda bibliográfica se realizó el 19 de junio de 2024 y luego del proceso de selección se incluyeron dos GPC que contenían recomendaciones respecto a la tecnología evaluada y dos ECA en los que se basaron dichas recomendaciones. No se identificaron revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

No se identificó evidencia directa que aborde específicamente la población de la pregunta PICO, sin embargo, se incluyeron GPC y ECA que brindan información de una población más amplia con ITUc. Se consideró incluir las recomendaciones de las GPC y los resultados de ECA que contemplan patrones de resistencia distintos de DTR para bacterias gram negativas debido a que la definición es amplia e incluye fenotipos con resistencia intermedia a familias de betalactámicos y fluoroquinolonas. Por este motivo, podrían mostrar susceptibilidad a otros antibióticos solos o en combinación entre las que pueden incluirse el uso de fosfomicina IV.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la ESCMID (*European Society for Clinical Microbiology and Infectious Disease*), publicada en 2022, tuvo como objetivo brindar pautas que abordan el tratamiento antibiótico específico de infecciones causadas por bacilos gram negativos resistentes a cefalosporinas de tercera generación y a carbapenémicos (*Acinetobacter*, *Enterobacterales* y *Pseudomonas aeruginosa*). Esta GPC se enfocó en la eficacia de antibióticos individuales y en la combinación versus la monoterapia en pacientes hospitalizados que requieren tratamiento sistémico (Paul et al., 2022).

Para el caso de enterobacterias resistentes a cefalosporinas de tercera generación, la ESCMID recomienda el uso de fosfomicina IV en pacientes con ITUc sin shock séptico cuando son activos in vitro y durante periodos cortos de tratamiento (recomendación fuerte, nivel de evidencia alta)¹. Además, sugiere el uso de aminoglucósidos en este mismo grupo de pacientes (recomendación condicional, nivel de evidencia moderada)². La evidencia en la que se basan las recomendaciones proviene de dos ECA. El primero incluyó pacientes con ITUc y comparó el uso de fosfomicina IV con PIP-TAZ (Kaye et al., 2019). El segundo ECA comparó el uso de fosfomicina IV con meropenem en pacientes con ITUc y bacteremia por *E. Coli* (Sojo-Dorado et al., 2022). Ambos ensayos, que también son analizados en el presente dictamen preliminar, proporcionaron evidencia para el tratamiento de las ITUc con fosfomicina IV en pacientes sin shock séptico, con o sin bacteriemia.

¹ Grado de recomendación fuerte: muy recomendable. Nivel de evidencia alta: indica que la evidencia disponible proporciona un alto nivel de confianza en la estimación del efecto.

² Grado de recomendación condicional: cuando los efectos deseables e indeseables están estrechamente equilibrados o la evidencia disponible es de baja certeza. Nivel de evidencia moderada: la evidencia disponible es suficiente para sustentar una conclusión.

Para el caso de enterobacterias resistentes a carbapenemasas (CRE, su sigla del inglés *Carbapenem-resistant Enterobacterales*), la ESCMID sugirió el uso de fosfomicina como terapia combinada para el tratamiento de la ITUc en las infecciones con sensibilidad in vitro a este medicamento, o en caso de no disponer de nuevos inhibidores de betalactamasas. Asimismo, la ESCMID indica que no pueden proporcionar recomendaciones a favor o en contra de combinaciones específicas (recomendación condicional, nivel de evidencia moderada). Esto puede deberse a que las combinaciones de antibióticos dependen del perfil de sensibilidad in vitro. Dicha recomendación se basó en dos estudios prospectivos. El primero de ellos evidenció el uso de fosfomicina IV en combinación con colistina, gentamicina o piperacilina/tazobactam en 11 pacientes críticamente enfermos con bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemasas (Michalopoulos et al., 2010). En este estudio, todos los pacientes tuvieron resultados adecuados en los desenlaces clínicos y bacteriológicos. Además, los autores reportaron que la mortalidad hospitalaria por todas las causas fue de 18,2% y ningún paciente presentó una recaída de la infección debido a este patógeno. El segundo estudio fue realizado en 68 pacientes con infecciones por bacterias gram negativas panresistentes a quienes se les administró fosfomicina con colistina o tigeciclina, alcanzando una erradicación bacteriana en el 56,3% de los casos (Pontikis et al. 2014). De igual manera, tres casos de bacteremia por *Klebsiella pneumoniae* fueron tratados con fosfomicina IV como terapia combinada (Karageorgopoulos et al., 2012) aliviando los síntomas y controlando la bacteremia, pero que fue seguido por una recaída clínica y microbiológica.

Para el tratamiento de infecciones graves causadas por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemasas (CRPA, su sigla del inglés *Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa*), la ESCMID sugiere el uso de la terapia combinada con fármacos activos in vitro (e.g.: polimixinas, aminoglucósidos o fosfomicina). Sin embargo, la ESCMID mencionó que no pudo brindar recomendaciones a favor o en contra de combinaciones específicas (recomendación condicional, nivel de evidencia muy baja)³. La recomendación se basa en una cohorte retrospectiva de 49 pacientes con diagnóstico de neumonía asociada a ventilación mecánica que comparó las terapias de doripenem en combinación con fosfomicina versus colistina en combinación con fosfomicina, no hallaron diferencias respecto a la mortalidad y a las tasas de curación (Apisarnthanarak y Mundy 2012).

Respecto al análisis crítico de la GPC, se describe de manera adecuada la búsqueda sistemática de la evidencia, los criterios utilizados para seleccionar la evidencia y los métodos empleados para formular las recomendaciones. Las recomendaciones tienen una relación explícita con la evidencia en las que se basan. Sin embargo, es importante resaltar que las recomendaciones se fundamentaron en evidencia de diferentes niveles, incluyendo tanto evidencia de alto nivel como moderado y muy bajo nivel. Además, la GPC de la ESCMID no aborda la pregunta PICO de interés para el presente dictamen

³ Nivel de evidencia muy baja: indica que la evidencia disponible es insuficiente para respaldar conclusiones firmes.

preliminar, ni realiza recomendaciones para una población con contraindicación o reacción adversa a colistina. La guía contó con la participación de cinco revisores clínicos externos y 18 panelistas de la ESCMID. Ninguno de los 23 revisores reportó conflictos de interés relacionados con la tecnología evaluada. Así, la GPC de la ESCMID presenta una adecuada formulación metodológica según los dominios 3 y 6 del AGREE II, aunque utiliza evidencia de alta, moderada y muy baja calidad para brindar sus recomendaciones.

La Sociedad Española de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (SEIMC) publicó en 2017 una GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de la ITU (de Cueto et al. 2017). La SEIMC define a la pielonefritis complicada (una ITUc) como cualquier episodio que ocurre en pacientes con cualquier condición que predisponga a un mal resultado. Estas condiciones incluyen: a) hombres, niños, mujeres embarazadas y personas mayores de 65 años; b) mujeres con anomalías funcionales o anatómicas del tracto urinario que causan obstrucción o trastornos de la micción, cualquier tipo de derivación ureteral o cuerpo extraño (incluidos catéteres vesicales permanentes), poliquistosis renal, riñón único, instrumentación reciente (dentro de 1 mes) o cirugía del tracto urinario, diabetes mellitus, insuficiencia renal o trasplante, otros estados de inmunosupresión o enfermedades subyacentes (cirrosis hepática, neoplasia maligna activa, insuficiencia cardíaca congestiva), y c) sepsis grave.

Así, la SEIMC recomendó el uso de fosfomicina disódica IV como una alternativa de tratamiento para pacientes con alergia a la penicilina y pielonefritis adquirida en la comunidad con factores de riesgo específicos para enterobacterias productoras de BLEE o infección/colonización previa con BLEE (recomendación C, nivel de evidencia III⁴).

La SEIMC sugiere el uso de fosfomicina $\pm$ amikacina sódica IV como alternativa en pacientes alérgicos a la penicilina (recomendación C, nivel de evidencia III). Además, concluye que no existe experiencia clínica sobre el uso de fosfomicina IV para el tratamiento de la pielonefritis aguda. Ambas recomendaciones se basan en dos estudios: un artículo de revisión sobre la farmacodinamia de la fosfomicina (Docobo-Pérez et al., 2015) y un reporte de dos casos de prostatitis tratados con fosfomicina por vía oral durante seis meses, ambos con bacterias multidrogoresistentes (MDR) (Grayson et al., 2015). La SEIMC también menciona que la administración de fosfomicina intravenosa en dosis suficientemente altas (aproximadamente 24 g/día) garantizaría mantener la concentración por encima de la concentración mínima inhibitoria del 100% para los bacilos gram negativos susceptibles, lo que ayudaría a prevenir la resistencia antimicrobiana.

⁴ Grado de recomendación C: Poca evidencia para recomendar el uso de una medida o práctica. Nivel de evidencia III: evidencia obtenida de documentos u opiniones de expertos, basada en experiencia clínica o series de casos.

Respecto al análisis crítico, como parte de la metodología, se describe que la SEIMC solicitó a un grupo de expertos que proporcionara una actualización sobre la etiología, microbiología, prevención, diagnóstico y tratamiento de varios síndromes de ITU. La GPC fue redactada siguiendo las pautas de la SEIMC para declaraciones de consenso y las recomendaciones de *Agree Collaboration* para evaluar la calidad metodológica de las GPC. Las recomendaciones se basan en una revisión crítica y sistemática de la literatura, que incluyó, cuando fue necesario, la opinión de expertos miembros de la SEIMC. El panel de expertos consensuó el contenido y las conclusiones del documento, declarando no tener conflicto de interés. Entre las limitaciones, se puede señalar que las recomendaciones para el uso de fosfomicina IV se basan en un estudio de farmacodinamia y otro sobre el uso de fosfomicina por vía oral, lo que implica que la evidencia presentada no se ajusta directamente a la recomendación de usar fosfomicina intravenosa en un contexto clínico de pielonefritis adquirida en la comunidad o asociada a los servicios de salud. Esto pudo haber repercutido en el bajo nivel de evidencia utilizado para realizar la recomendación. La SEIMC justificó el uso de esta evidencia al señalar que, hasta la fecha de su publicación (2017), no existía experiencia clínica sobre el uso de fosfomicina intravenosa. Por otro lado, aunque la SEIMC no realizó recomendaciones explícitas sobre la contraindicación o reacción adversa a colistina en ITUc con DTR, sí abordó el tratamiento en situaciones clínicas con riesgo de bacterias resistentes (factores de riesgo para BLEE). En cuanto a la formulación metodológica, la GPC cumple adecuadamente con los dominios 3 y 6 del AGREE II, aunque las recomendaciones se basan en estudios de baja calidad metodológica.

El ECA FOREST, es un estudio controlado, multicéntrico, de etiqueta abierta, y de no inferioridad, realizado en 22 hospitales en España (Sojo-Dorado et al. 2022). El objetivo del estudio fue determinar si la fosfomicina no era inferior a la ceftriaxona o meropenem en el tratamiento dirigido de infecciones bacteriémicas del tracto urinario debidas a *E. Coli* MDR en adultos hospitalizados. Los desenlaces de interés fueron la cura clínica⁵ y microbiológica⁶ entre los cinco y siete días posteriores a la finalización del tratamiento, la falla clínica⁷, la falla microbiológica⁸ y los eventos adversos.

El protocolo original incluía sólo infecciones por *E. coli* productora de β -lactamasa (BLEE), la intervención era fosfomicina IV y el comparador era meropenem. En enero de 2015, el protocolo se modificó para incluir cualquier *E. coli* MDR y se añadió ceftriaxona como comparador para patógenos susceptibles debido al bajo reclutamiento. Los pacientes incluidos fueron adultos hospitalizados, que necesitaban al menos cuatro días de tratamiento con terapia intravenosa, con ITU monomicrobiana debida a *E. coli* que mostraran resistencia a al menos un fármaco de tres familias

⁵ Definida como la resolución de todos los nuevos signos y síntomas de infección entre los cinco a siete días posteriores a la finalización del tratamiento.

⁶ Definida como la ausencia de aislamiento de la cepa de *E. coli* que causó la infección en hemocultivo, a partir del día cinco, o en urocultivo entre los cinco a siete días posteriores a la finalización del tratamiento.

⁷ Definida como no alcanzar la cura clínica, empeoramiento de los signos o síntomas tras 48 horas de tratamiento o muerte.

⁸ Definida como aislamiento de *E. coli* en hemocultivo en el día cinco o en urocultivo entre los cinco a siete días posteriores a la finalización del tratamiento.

diferentes a las que *E. coli* de tipo salvaje era susceptible, y con susceptibilidad a fosfomicina y a ceftriaxona o meropenem. Los criterios de exclusión fueron: shock séptico, prostatitis, trasplante de riñón, poliquistosis renal, retraso de más de 48 horas en el drenaje del absceso o en la liberación de la obstrucción, cuidados paliativos, insuficiencia cardíaca clase III o IV de la *New York Heart Association* (NYHA), cirrosis hepática, hemodiálisis, alergia a los fármacos del estudio y tratamiento empírico activo durante más de 72 horas al momento de la aleatorización.

Se reclutaron pacientes de junio de 2014 y diciembre de 2018. Se incluyó 161 pacientes adultos con bacteriemia secundaria a ITU causadas por *E. Coli* MDR. De estos, 70 fueron asignados a recibir fosfomicina disódica 4 g cada 6 horas y 73 a recibir el comparador (ceftriaxona o meropenem). No se encontraron diferencias significativas en las características basales de los pacientes de los grupos de fosfomicina y de comparación. La duración total recomendada del tratamiento fue de 10 a 14 días y los pacientes fueron seguidos durante un período de hasta por 60 días. El desenlace principal fue la cura clínica y microbiológica entre 5 y 7 días después de finalizar el tratamiento, definida como la resolución de nuevos signos y síntomas y la ausencia de aislamiento de bacterias en cultivos de orina y sangre a partir del día 5. Los autores estimaron que sería necesario reclutar a 188 pacientes (94 pacientes por grupo) para rechazar la inferioridad de la fosfomicina, con un margen de -7% para la cura clínica y microbiológica, 80% de potencia y un α unilateral del 5%. La selección del -7% como margen de no inferioridad se decidió considerando el -10% sugerido por la EMA para las ITUc y dado que el estudio sólo incluyó episodios de bacteremia («Addendum to the Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections.», 2013).

Los resultados fueron analizados por intención de tratar modificado en 143 pacientes. La duración media en días de la terapia intravenosa con el fármaco fue de 5,4 días para fosfomicina y de 5,5 para el comparador. De esta manera, 48/70 (68,6%) tratados con fosfomicina y 57/73 (78,1%) tratados con ceftriaxona o meropenem alcanzaron la cura clínica y microbiológica (diferencia de riesgo= -9,4%; IC 95% unilateral, -21,5% a ∞ , $p=0,10$) y con un riesgo relativo (RR) de 0,78 (IC 95%: 0,56 a 1,11 $p=0,20$)⁹. Por lo tanto, se determinó que la fosfomicina no había alcanzado los criterios de no inferioridad debido a que el intervalo de confianza de la diferencia de riesgos (-21,5% a ∞) incluía el margen de no inferioridad negativo de -7% y el punto de no efecto resultando en un valor no concluyente. Por otra parte, el RR calculado por el equipo técnico de IETSI muestra resultados similares entre ambos grupos.

Adicionalmente, se produjo falla clínica o microbiológica en 10 pacientes (14,3%) tratados con fosfomicina y 14 pacientes (19,7%) tratados con ceftriaxona o meropenem. Además, hubo un aumento en la tasa de discontinuaciones relacionadas con eventos

⁹ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 48 22 57 16` en el software Stata 18.0.

adversos debido a fosfomicina frente a los comparadores (6 discontinuaciones vs 0 discontinuaciones; $p = 0,006$).

Se reportaron eventos adversos (EA) en el 62,9% (44/70) y 56,2% (41/73) de los grupos que recibieron fosfomicina y el comparador (ceftriaxona o meropenem), respectivamente, con un riesgo relativo (RR) de 1,15 (IC 95%: 0,81 a 1,64 $p=0,41$)¹⁰ que resultó similar entre ambos grupos. Entre los EA reportados destacan la hipocalcemia 8/70 (11,4%) e hipernatremia 1/73 (1,4%) en el grupo que recibió fosfomicina, mientras que quienes recibieron ceftriaxona o meropenem no presentaron ninguno de estos EA. Asimismo, se reportaron EA serios en 18,6% (13/70) pacientes del grupo que recibió fosfomicina y en 13,7% (10/73) pacientes del grupo que recibieron los comparadores, con un RR de 1,18 (IC 95%: 0,79 a 1,78 $p=0,42$)¹¹, siendo similares entre ambos grupos. La interrupción del tratamiento debido a eventos adversos se produjo en 6 pacientes (8,5%) tratados con fosfomicina y en ningún paciente tratado con los comparadores ($p = 0,006$). Los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento con fosfomicina fueron insuficiencia cardíaca en 4 pacientes (5,7%), colecistitis alitiásica (1,4%) y fiebre persistente (1,4%). Los pacientes que recibieron fosfomicina presentaron mayor riesgo de insuficiencia cardíaca en comparación con los que recibieron meropenem (8,6% vs 1,37%, respectivamente; RR de 1,81; IC 95%: 1,28 a 2,59, $p=0,05$; riesgo absoluto [RA]: 11 más por 1000, IC 95%: de 4 más a 22 más)¹².

Considerando todos los urocultivos positivos obtenidos después del tratamiento y hasta el final del seguimiento, se aislaron bacterias resistentes a ceftriaxona en 20/70 pacientes (29,5%) tratados con fosfomicina y 27/73 pacientes (36,9%) tratados con los comparadores, con un RR de 0,81 (IC 95%: 0,56 a 1,19, $p=0,29$)¹³ similar entre ambos grupos. Se aislaron bacterias resistentes a meropenem en 2 pacientes (2,8%) tratados con fosfomicina y 3 pacientes (4,1%) tratados con los comparadores ($p>0,99$), y se hallaron bacterias resistentes a fosfomicina en 8 pacientes (11,4%) que recibieron fosfomicina y 6 pacientes (8,2%) que recibieron los comparadores ($p=0,58$).

El ECA FOREST tuvo un alto riesgo de sesgo según la evaluación de RoB de Cochrane. Esto debido a que no logró alcanzar el tamaño de muestra calculado de 188 pacientes ya que los autores enrolaron 161 pacientes (85,6% de lo planificado), lo que pudo conllevar a que se afecte la precisión de las estimaciones, reduciendo la potencia del estudio. Además, tuvo una pérdida de 18 participantes (11,18%) posterior a la aleatorización debido a que 12 tenían criterios de exclusión que no fueron detectados en el tamizaje y 6 retiraron su consentimiento (uno de ellos por indicación de su médico).

¹⁰ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 44 26 41 32` en el software Stata 18.0.

¹¹ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 13 57 10 63` en el software Stata 18.0.

¹² El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 6 64 1 72` en el software Stata 18.0. El valor del RA fue calculado por el equipo evaluador del IETSI haciendo uso del aplicativo GRADEpro.

¹³ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 20 50 27 46` en el software Stata 18.0.

Esto pudo conllevar a un potencial sesgo de desgaste debido a que hubo una pérdida de pacientes durante el seguimiento, lo que pudo llevar a resultados incompletos e incertidumbre en los desenlaces. Por ello, una muestra menor a la calculada y una pérdida de pacientes mayor al 10%, se pudo afectar la potencia del estudio y el resultado final para detectar la no inferioridad de una terapia con otra. Por otro lado, en el protocolo se planificó realizar tanto un análisis por intención de tratar y un análisis por intención de tratar modificado. Debido a la pérdida de pacientes que ocurrió luego de la aleatorización, se realizó un análisis por intención de tratar modificado en el que se incluyeron a los 143 pacientes que recibieron al menos una dosis de los fármacos de estudio (análisis por protocolo). Los autores señalaron que, tras la pérdida, el número de participantes por grupo se mantuvo balanceado, pero al no alcanzar el número calculado en la muestra inicial se afectaría la potencia del estudio y podría repercutir en el resultado de no inferioridad entre los grupos. Además, hubo falta de cegamiento de los investigadores y los participantes, aunque los evaluadores de los desenlaces sí fueron cegados. Por estos motivos, existiría un sesgo de realización y un riesgo residual de sesgo de detección, ya que los investigadores podrían evaluar o brindar atención de forma distinta a los dos grupos según el tratamiento asignado y/o los eventos adversos presentados, influir en el retraso del alta hospitalaria y en el retiro de consentimiento en aquellos pacientes asignados al grupo fosfomicina, así como en su pronóstico. Otra limitación identificada fue el margen de no inferioridad considerado para el análisis (-7%), el cual fue más bajo que el sugerido por la EMA (-10%) para lo que los autores no brindaron una justificación satisfactoria. Tanto el tamaño de muestra inferior al calculado, la ocurrencia del sesgo de realización, el sesgo de desgaste, y el margen de no inferioridad seleccionado podrían haber afectado los resultados de eficacia y seguridad del estudio. Por otra parte, el estudio recibió financiamiento académico y ningún financiamiento relacionado al laboratorio que produce los medicamentos estudiados. Además, mencionan que los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño, realización del estudio, redacción, revisión, aprobación, o publicación del manuscrito. Finalmente, si bien el ECA se enfoca en el uso de fosfomicina versus ceftriaxona o meropenem en el tratamiento dirigido de ITU por *E. Coli* MDR en adultos hospitalizados, no considera la población de la pregunta PICO planteada en su totalidad debido a que no incluyó pacientes con resistencia y/o contraindicación para recibir carbapenémicos, pacientes que tengan alguna contraindicación, o pacientes que hayan presentado alguna reacción adversa a colistina.

El ECA ZEUS fue un estudio doble ciego de fase 2/3, de grupos paralelos, y multicéntrico en 92 sitios y 16 países que incluyeron Estados Unidos y 15 países europeos (Kaye et al. 2019). Su objetivo fue demostrar la no inferioridad de fosfomicina por vía intravenosa a PIP-TAZ en la tasa de éxito global (cura clínica y erradicación microbiológica) en el tratamiento de ITUc, incluyendo pielonefritis aguda. Los objetivos secundarios fueron comparar las tasas de curación clínica en los 2 grupos de tratamiento, y comparar las tasas de erradicación microbiológica.

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 6 g de fosfomicina (n=233) o 4,5 g de PIP-TAZ (n=231) en infusión de 60 minutos cada 8 horas por 7 días, y los pacientes con bacteriemia concomitante podían recibir hasta 14 días de tratamiento. La dosis de fosfomicina se ajustó para pacientes con una depuración de creatinina (CrCl) <50 y ≥20 ml/min. Los sujetos con CrCl basal <20 ml/min fueron excluidos del estudio. Se prohibió el cambio a terapia oral. Además, se estratificó por región (Estados Unidos vs. otros países), diagnóstico de base (ITUc vs. pielonefritis aguda) y terapia antibiótica previa. Por otro lado, se consideró que al menos el 30% del total de los participantes debían tener diagnóstico de pielonefritis aguda al ingreso al estudio.

El desenlace principal fue la tasa de éxito global definido como un desenlace compuesto de la cura clínica¹⁴ y la erradicación microbiológica¹⁵. Para ello se realizó un análisis microbiológico modificado por intención de tratar (m-MITT).

La resistencia de los patógenos aislados en orina o sangre se categorizaron en productores de BLEE (betalactamasa de espectro extendido), CRE, resistencia a aminoglucósidos o MDR (no susceptible a 3 o más clases de antibióticos). Para el análisis de seguridad se incluyó a todos los pacientes que habían recibido alguna de las drogas de estudio y se evaluaron los EA y los cambios en los exámenes de laboratorio respecto a su valor basal. El tamaño de la muestra de 230 pacientes por grupo (n=460) se basó en el margen de no inferioridad del -15% sugerido por la FDA, la tasa de evaluabilidad prevista del 70%, la tasa de éxito general del 70% en ambos grupos de tratamiento, la potencia del 80% y un α unilateral de 0,025. La no inferioridad de fosfomicina frente a PIP-TAZ se estableció si el límite inferior del IC 95% para la diferencia en el análisis por intención de tratar modificado fue mayor a -15%.

De esta manera, se incluyeron 465 adultos hospitalizados con ITUc o con sospecha o confirmación de pielonefritis aguda. Las características demográficas y basales fueron similares entre los grupos. De ellos, 464 recibieron 1 o más dosis de las drogas de estudio, todos fueron de raza blanca, presentaron bacteremia basal en un 10,3% (n=19) en el grupo fosfomicina y en un 7,3% (n=13) en el grupo PIP-TAZ. Las características basales y demográficas fueron similares entre los grupos. La duración media de la terapia IV fue de 7,1 días para ambos, y en los casos de tratamiento para ITUc o pielonefritis aguda bacteriémica, el grupo fosfomicina (5/233) y el grupo PIP-TAZ (6/231) recibieron de 11 a 14 días de tratamiento. La mayoría de los pacientes (92,4% en el grupo fosfomicina y 94,4% del grupo PIP-TAZ) tuvieron una infección monomicrobiana por gram negativos al inicio del estudio. Los patógenos más comunes fueron *Escherichia coli* (72,3% en el grupo fosfomicina y 74,7% en PIP-TAZ) y *Klebsiella pneumoniae* (14,7% en el grupo fosfomicina y 14,0% en PIP-TAZ). El 100% de aislamientos de *E.*

¹⁴ Definida como la resolución completa o mejoría significativa de los signos y síntomas de manera que no se justifica ninguna terapia antimicrobiana adicional.

¹⁵ Definida como una reducción inicial del patógeno inicial a < 10 000 UFC/mL en el urocultivo y, si corresponde, un hemocultivo nuevo negativo.

coli que fueron parte del grupo fosfomicina eran susceptibles a esta droga y el 97% fueron susceptibles a PIP-TAZ.

En el análisis primario de eficacia para la tasa de éxito global (cura clínica + erradicación microbiológica), fosfomicina alcanzó una tasa del 64,7% (119/184) versus 54,5% (97/178) para PIP-TAZ, con un RR de 1,23 (IC 95%: 0,99 a 1,53, $p=0,05$)¹⁶ similar entre ambos grupos, y con una diferencia de riesgos de +10,2% (IC 95%: -0,4% a +20,8%) que superó al margen de no inferioridad. La respuesta clínica sola alcanzó una cura del 90,8% (167/184) para fosfomicina y del 91,6% (163/178) para PIP-TAZ, con un RR de 0,95 (IC 95%: 0,67 a 1,34, $p=0,78$)¹⁷ similar entre los grupos. La erradicación microbiológica se produjo en el 65,8% (121/184) de los pacientes del grupo fosfomicina en comparación con el 56,2% (100/178) de los pacientes con PIP-TAZ, con un RR de 1,23 (IC 95%: 0,98 a 1,52, $p=0,06$)¹⁸ similar entre ambos grupos. En el análisis de los pacientes con ITUc se halló una tasa de éxito general del 61,2% (52/85) para fosfomicina frente a un 41,7% (35/84) para PIP-TAZ, con un RR de 1,48 (IC 95%: 1,08 a 2,04, $p=0,01$)¹⁹ a favor de fosfomicina en comparación con PIP-TAZ, y una diferencia de +19,5% (IC 95%: +3,5 a +35,5).

En el análisis post hoc, utilizando patógenos únicos tipificados mediante electroforesis en gel de campo pulsado, las tasas globales de éxito fueron del 69% (127/184) para fosfomicina frente a un 57,3% (102/178) para PIP-TAZ, con un RR de 1,29 (IC 95%: 1,03 a 1,63, $p=0,02$)²⁰ a favor de fosfomicina en comparación con PIP-TAZ, y una diferencia del +11,7% (IC 95%: +1,3 a +22,1) que superó al margen de no inferioridad. En el análisis de los pacientes con ITUc se halló una tasa de éxito general del 65,9% (56/85) para fosfomicina frente a un 47,6% (40/84) para PIP-TAZ, con un RR de 1,47 (IC 95%: 1,06 a 2,04, $p=0,01$)²¹ a favor de fosfomicina en comparación con PIP-TAZ y una diferencia de +18,3 % (IC 95%: +2,4 a +34,1). La erradicación microbiológica se produjo en el 70,7% (130/184) de los pacientes del grupo fosfomicina en comparación con el 60,1% (107/178) de los pacientes con PIP-TAZ, con un RR de 1,27 (IC 95%: 1 a 1,60, $p=0,03$)²² a favor de fosfomicina en comparación con PIP-TAZ. No se reportaron resultados para el desenlace de cura clínica sola.

¹⁶ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 119 65 97 81` en el software Stata 18.0.

¹⁷ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 167 17 163 15` en el software Stata 18.0.

¹⁸ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 121 63 100 78` en el software Stata 18.0.

¹⁹ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 52 33 35 49` en el software Stata 18.0.

²⁰ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 127 57 102 76` en el software Stata 18.0.

²¹ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 56 29 40 44` en el software Stata 18.0.

²² El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 130 54 107 71` en el software Stata 18.0.

Además, se realizó un análisis de los desenlaces clínicos y microbiológicos entre los pacientes con los resultados de la resistencia fenotípica de los patógenos. Es así como, para aquellas cepas CRE se halló una cura clínica del 100% para el grupo que recibió fosfomicina (9/9) y del 85% para el grupo PIP-TAZ (11/13); y una erradicación microbiológica del 56% en el grupo fosfomicina (5/9) y del 31% para el grupo PIP-TAZ (4/13). El total de resultados analizados representó al 3,9% del grupo fosfomicina y al 5,6% del grupo PIP-TAZ.

En el análisis de seguridad, un total de 42,5% (99/233) de los pacientes que recibieron fosfomicina y el 32% (74/231) de los pacientes con PIP-TAZ experimentaron al menos un EA, con un RR de 1,24 (IC 95%: 1,04 a 1,49, $p=0,02$)²³. La mayoría fueron de severidad leve o moderada, mientras que los EA severos fueron poco frecuentes y similares entre ambos grupos, con 2,1% (5/233) en el grupo fosfomicina y 1,7% (4/231) en el grupo PIP-TAZ (RR 1,11; IC 95% 0,61 a 2,0, $p=0,75$)²⁴. Por otro lado, no ocurrieron muertes en el estudio. Un EA severo en cada grupo de tratamiento se consideró relacionado con el fármaco del estudio (hipocalemia en un paciente que recibió fosfomicina e insuficiencia renal en un paciente que recibió PIP-TAZ). Además, se produjo hipocalemia en 71/232 (30,6%) pacientes del grupo fosfomicina y en 29/230 (12,6%) pacientes que recibieron PIP-TAZ (RR 1,60; IC 95%: 1,35 a 1,89, $p=0,001$; RA: 76 más por 1000, IC 95%: de 44 más a 112 más)²⁵. La mayoría de los EA que ocurrieron durante el tratamiento, incluida la hipocalemia y la elevación de aminotransferasas séricas, fueron leves y transitorias.

El ECA ZEUS tuvo un bajo riesgo de sesgo según la evaluación de RoB de Cochrane dado que tiene un adecuado diseño metodológico. Sin embargo, se identificaron otras limitaciones. Entre ellas la exclusión de pacientes con un $\text{ClCr} < 20 \text{ ml/min}$ (pacientes con enfermedad renal terminal y que requerían diálisis) y que sólo incluyó población de raza blanca y no de Latinoamérica. Otras limitaciones tienen relación con la población de interés en este dictamen, ya que no se incluyeron pacientes con ITUc con DTR o que presentaran contraindicación o reacción adversa a colistina, lo que limitaría su representatividad para la población propuesta en el presente dictamen. Cabe resaltar que el ECA incluyó un número reducido de pacientes con resistencia a carbapenémicos (9 en el grupo fosfomicina y 13 en el grupo PIP-TAZ). Si bien se realizó un análisis para los desenlaces de erradicación y cura, este sólo se expresó en porcentajes y se desconocen las comorbilidades, función renal y otras características basales de los pacientes analizados. Por estos motivos los resultados de este estudio limitarían la generalización de los resultados al contexto del presente dictamen, ya que no considera la población de la pregunta PICO planteada en su totalidad al no incluir pacientes con

²³ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 99 134 74 157` en el software Stata 18.0.

²⁴ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 5 228 4 227` en el software Stata 18.0.

²⁵ El valor de RR fue calculado por el equipo evaluador del IETSI, haciendo uso del comando `csi 71 161 29 201` en el software Stata 18.0. El valor del RA fue calculado por el equipo evaluador del IETSI haciendo uso del aplicativo GRADEpro.

contraindicación para recibir carbapenémicos o que tengan alguna contraindicación o hayan presentado alguna reacción adversa a colistina. Además, 7/10 autores reportaron ser empleados, accionistas, miembros del comité de monitoreo de datos, consultores o recibieron honorarios por parte de la empresa que financió el estudio, lo que podría afectar la validez de los resultados del estudio debido a un sesgo de patrocinio.

En resumen, las GPC recomiendan el uso de fosfomicina IV en diferentes escenarios de resistencia antimicrobiana en ITUc, no obstante, no consideran la infección por bacterias con DTR como tal, ni la contraindicación o reacción adversa al uso de colistina, sin embargo, realizan recomendaciones para una población más amplia que incluye la definición de infecciones DTR de forma parcial. Es relevante considerar que la definición de DTR surge para una mejor clasificación en relación con las definiciones de MDR, extremadamente resistente (XDR por su sigla del inglés *extensively drug-resistant*) y panresistente (PDR por su sigla del inglés *pan drug resistance*). Para comprender la relación entre las definiciones, DTR se encuentra dentro del fenotipo MDR definido por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) y se superpone con el fenotipo XDR. Además, aunque todos los organismos PDR caen dentro del fenotipo DTR, la definición de DTR ofrece mayor utilidad clínica, ya que requiere resistencia sólo a los agentes de primera línea (carbapenémicos y fluoroquinolonas), en lugar de a todos los agentes antimicrobianos disponibles (Cosentino, Viale, y Giannella 2023; Kadri et al., 2018).

Las GPC emiten una recomendación fuerte y con un nivel de evidencia alta para el manejo de ITUc cuando la bacteria es susceptible, mientras que, en el caso de CRE, CRPA o alergia a la penicilina se menciona el uso de fosfomicina como terapia en combinación con una recomendación condicional o de grado C y con un nivel de evidencia moderada o muy baja- Esto refleja la escasez de estudios y de experiencia clínica sobre el uso de fosfomicina en las infecciones por bacterias con DTR. Sin embargo, ante las pocas alternativas terapéuticas para tratar bacterias con diferentes tipos de resistencia podría resultar en una opción de tratamiento recomendado por las GPC identificadas.

El ECA FOREST y el ECA ZEUS fueron estudios de no inferioridad. El primero comparó fosfomicina con ceftriaxona o meropenem y el segundo con PIP-TAZ. Si bien el ECA FOREST no logró demostrar la no inferioridad de fosfomicina frente a otras terapias, las medidas relativas calculadas por el equipo técnico de IETSI mostraron en su mayoría resultados similares entre ambos grupos para la eficacia y seguridad. Adicionalmente, se deben considerar las limitaciones metodológicas ya mencionadas, como ser un estudio de etiqueta abierta, con un bajo margen de no inferioridad para detectar las diferencias entre la intervención y el comparador determinado por los autores sin una justificación válida para su uso, lo que resultó en un alto riesgo de sesgo. Por otro lado, el ECA ZEUS sí halló la no inferioridad de fosfomicina IV frente a PIP-TAZ, lo que también se vio reflejado en las medidas relativas calculadas por el equipo técnico de

IETSI, con resultados similares entre ambos grupos o a favor de fosfomicina IV para la eficacia y seguridad. Este estudio fue considerado de bajo riesgo de sesgo. Además, incluyó pacientes con resistencia a carbapenémicos, aunque en un número limitado. En cuanto a la seguridad es importante señalar que los eventos ocurridos fueron en su mayoría leves o transitorios, pero que sería necesario una adecuada farmacovigilancia de los eventos de insuficiencia cardíaca y de hipocalcemia reportados en ambos ECA.

Los ECA incluidos proporcionaron evidencia para una población más amplia a la de la presente ETS, con resultados heterogéneos entre ellos que podrían estar sujetos al alto riesgo de sesgo de uno de ellos, e imprecisión en los resultados que reduciría la certeza de la evidencia. Es propicio mencionar que en este diseño de estudios (ECA de no inferioridad) la interpretación de los resultados puede ser complementada con el cálculo de medidas relativas o absolutas y con relación al punto de no efecto o de diferencias mínimas clínicamente importantes. Esto debido a que no se han evidenciado justificaciones adecuadas en las definiciones de los márgenes de no inferioridad y la amplia variabilidad de márgenes para un mismo desenlace en este diseño de estudios (Sengul et al., 2024; Ofori et al., 2023). Por estos motivos, se ha sugerido que los tomadores de decisiones no se enfoquen en interpretar los resultados únicamente tomando como referencia el margen de no inferioridad (Sengul et al., 2024). Los resultados de los ECA incluidos son consistentes con ciertos estudios observacionales que analizaron el uso de fosfomicina IV en pacientes con infecciones por bacterias con DTR (incluida ITU, en una población reducida de pacientes), en los que se hallaron resultados favorables respecto a la respuesta clínica al final de la terapia (Anastasia et al. 2023); Abdallah et al., 2021).

El incremento de infecciones por patógenos MDR, XDR o con una resistencia de tipo DTR deja pocas opciones terapéuticas para su manejo (Anastasia et al. 2023). Por otro lado, el uso continuo de antibióticos de amplio espectro incrementa la resistencia bacteriana, por lo que el uso de antibióticos como la fosfomicina como monoterapia o en combinación podrían ser útiles en estos escenarios. Según el especialista, se requiere evitar el uso no racional de betalactámicos solos (e.g. cefalosporinas, carbapenémicos, entre otros) o en combinación con inhibidores de betalactamasas (e.g. ceftazidima-avibactam) para evitar el incremento de bacterias con múltiples mecanismos de resistencia. Así, una estrategia para prevenir y/o minimizar la resistencia de las bacterias a la acción de los antibióticos es el uso racional de estos. De esta manera, evitar el uso de antimicrobianos de amplio espectro y utilizar en lo posible antimicrobianos de espectro reducido o aquellos que muestren susceptibilidad contra el germen identificado, usar combinaciones de antimicrobianos, entre otras estrategias, podría disminuir la selección de cepas mutantes (Martín y Carmona 2003; «Prevención de la resistencia bacteriana a antimicrobianos. aspectos farmacológicos.», s. f.; Souli et al., 2011).

En el contexto de EsSalud, se requiere contar con alternativas terapéuticas que ayuden a evitar la resistencia antimicrobiana en escenarios en los que fosfomicina sea una opción terapéutica, ya sea en un escenario de vacío terapéutico o para limitar el uso de antibióticos de amplio espectro. Así, los antibióticos que actualmente se encuentran dentro del petitorio farmacológico de EsSalud no dejarían de ser una opción terapéutica, pero fosfomicina podría ser una alternativa extra en los escenarios ya mencionados. Además, los pacientes adultos con ITUc con DTR y con contraindicación o reacción adversa a colistina, que no muestren susceptibilidad a antibióticos de primera línea (e.g. piperacilina/tazobactam o carbapenémicos), no cuentan con opciones de tratamiento, encontrándose en un escenario de vacío terapéutico. En este contexto, aunque fosfomicina IV no ha mostrado superioridad frente a otros comparadores analizados en este dictamen, constituiría una opción terapéutica para la población de la pregunta PICO al haber obtenido resultados similares con otros antibióticos disponibles en EsSalud. Además, formaría parte de una estrategia para evitar mayor resistencia bacteriana a las opciones actualmente brindadas. Adicionalmente, las ITUc por patógenos con DTR se asocian a una alta tasa de morbilidad y mortalidad por lo que es necesario disponer de opciones terapéuticas con sensibilidad a estas bacterias (Kadri et al., 2018).

Previamente, el IETSI aprobó el uso de ceftazidima-avibactam en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente y con contraindicaciones a colistina (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 008-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024), pero esta tecnología no abarcaría todas las ITUc con DTR, para las que fosfomicina podría ser una opción de tratamiento. Por este motivo, es importante considerar que la fosfomicina sería una opción terapéutica en aquellas infecciones donde otros antibióticos no muestren susceptibilidad o donde el médico considere que la terapia requiere el uso de terapia combinada con fosfomicina como sinergia y para prevención de selección de patógenos resistentes.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) Actualmente en EsSalud, los pacientes adultos con ITUc con DTR y contraindicación o reacción adversa a colistina, reciben la mejor terapia disponible de acuerdo con el perfil de resistencia de la bacteria aislada en monoterapia o terapia combinada, con antibióticos como ceftazidima-avibactam, PIP-TAZ, amikacina y/o meropenem. ii) La fosfomicina representaría una alternativa de tratamiento en un escenario de vacío terapéutico en el que sólo este medicamento muestre susceptibilidad a la bacteria. iii) Si bien no se identificó evidencia que respondiera directamente a la pregunta PICO, se incluyeron GPC y ECA para una población más amplia con recomendaciones de tratamiento para ITUc diferenciadas por cada agente etiológico y por patrón de resistencia. iv) Las GPC recomiendan el uso de fosfomicina IV tanto en monoterapia como en terapia combinada para el tratamiento de ITUc con bacterias con diferentes patrones de resistencia (betalactamasa de espectro extendido, enterobacterias con resistencia a carbapenemasas y para *Pseudomonas aeruginosa*

resistente a carbapenemasas). v) Los ECA identificados reportaron que fosfomicina alcanzó la cura clínica y la erradicación microbiológica y contó con un perfil de seguridad aceptable con resultados generalmente similares a los comparadores estudiados (ceftriaxona, meropenem y PIP-TAZ), sin embargo, resultaría necesario contar con una farmacovigilancia estricta para el monitoreo de eventos adversos; vi) Si bien la evidencia evaluada es limitada y ante el perfil de eficacia y seguridad reportado por los estudios incluidos, fosfomicina IV sería una alternativa terapéutica en pacientes con ITUc que muestren un perfil de resistencia a otros antibióticos actualmente disponibles en EsSalud, es decir, en un escenario de vacío terapéutico.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de fosfomicina intravenosa en pacientes adultos con infección urinaria complicada causada por bacterias con resistencia de difícil tratamiento con contraindicación a colistina., según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Addendum to the Guideline on the Evaluation of Medicinal Products Indicated for Treatment of Bacterial Infections.» s. f.
- Albiero, James, Josmar Mazucheli, Juliana Pimenta Dos Reis Barros, Marcia Maria Dos Anjos Szczerepa, Sheila Alexandra Belini Nishiyama, Floristher Elaine Carrara-Marroni, Serubbabel Sy, Matthew Fidler, Sherwin K. B. Sy, y Maria Cristina Bronharo Tognim. 2019. «Pharmacodynamic Attainment of the Synergism of Meropenem and Fosfomycin Combination against *Pseudomonas Aeruginosa* Producing Metallo- β -Lactamase». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 63 (6): e00126-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.00126-19>.
- Anastasia, Antonio, Silvia Bonura, Raffaella Rubino, Giovanni Maurizio Giammanco, Irene Micciché, Maria Rita Di Pace, Claudia Colomba, y Antonio Cascio. 2023. «The Use of Intravenous Fosfomycin in Clinical Practice: A 5-Year Retrospective Study in a Tertiary Hospital in Italy». *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 12 (6): 971. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060971>.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. 2022. «Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis». *Lancet (London, England)* 399 (10325): 629-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- Apisarnthanarak, Anucha, y Linda M. Mundy. 2012. «Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia with intermediate minimum inhibitory concentrations to doripenem: combination therapy with high-dose, 4-h infusion of doripenem plus fosfomycin versus intravenous colistin plus fosfomycin».

- International Journal of Antimicrobial Agents* 39 (3): 271-72.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012>.
- Bassetti, Matteo, Antonio Vena, Chiara Sepulcri, Daniele Roberto Giacobbe, y Maddalena Peghin. 2020. «Treatment of Bloodstream Infections Due to Gram-Negative Bacteria with Difficult-to-Treat Resistance». *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 9 (9): 632. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9090632>.
- Candel, F. J., M. Matesanz David, y J. Barberán. 2019. «New Perspectives for Reassessing Fosfomycin: Applicability in Current Clinical Practice». *Revista Espanola De Quimioterapia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Quimioterapia* 32 Suppl 1 (Suppl 1): 1-7.
- Carlone, N. A., M. Borsotto, A. M. Cuffini, y D. Savoia. 1987. «Effect of Fosfomycin Trometamol on Bacterial Adhesion in Comparison with Other Chemotherapeutic Agents». *European Urology* 13 Suppl 1:86-91.
<https://doi.org/10.1159/000472869>.
- Cosentino, Federica, Pierluigi Viale, y Maddalena Giannella. 2023. «MDR/XDR/PDR or DTR? Which Definition Best Fits the Resistance Profile of Pseudomonas Aeruginosa?» *Current Opinion in Infectious Diseases* 36 (6): 564-71.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000966>.
- Cueto, Marina de, Luis Aliaga, Juan-Ignacio Alós, Andres Canut, Ibai Los-Arcos, Jose Antonio Martínez, Jose Mensa, et al. 2017. «Executive Summary of the Diagnosis and Treatment of Urinary Tract Infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC)». *Enfermedades Infecciosas Y Microbiologia Clinica* 35 (5): 314-20.
<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2016.11.005>.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2024. «Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Pulmofirst. Bosentan 125 mg». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE04739_FT_V01.pdf.
- Docobo-Pérez, F., G. L. Drusano, A. Johnson, J. Goodwin, S. Whalley, V. Ramos-Martín, M. Ballester-Tellez, et al. 2015. «Pharmacodynamics of Fosfomycin: Insights into Clinical Use for Antimicrobial Resistance». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59 (9): 5602-10. <https://doi.org/10.1128/AAC.00752-15>.
- Falagas, Matthew E., Evridiki K. Vouloumanou, George Samonis, y Konstantinos Z. Vardakas. 2016. «Fosfomycin». *Clinical Microbiology Reviews* 29 (2): 321-47.
<https://doi.org/10.1128/CMR.00068-15>.
- Giannella, Maddalena, Linda Bussini, Renato Pascale, Michele Bartoletti, Matteo Malagrino, Livia Pancaldi, Alice Toschi, et al. 2019. «Prognostic Utility of the New Definition of Difficult-to-Treat Resistance Among Patients With Gram-Negative Bloodstream Infections». *Open Forum Infectious Diseases* 6 (12): ofz505.
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofz505>.
- Grayson, M. Lindsay, Nenad Macesic, Janine Trevillyan, Andrew G. Ellis, Phillip T. Zeglinski, Nicholas H. Hewitt, Bradley J. Gardiner, y Albert G. Frauman. 2015. «Fosfomycin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 61 (7): 1141-43. <https://doi.org/10.1093/cid/civ436>.

- Hendlin, D., E. O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A. K. Miller, F. J. Wolf, T. W. Miller, et al. 1969. «Phosphonomycin, a New Antibiotic Produced by Strains of *Streptomyces*». *Science (New York, N.Y.)* 166 (3901): 122-23. <https://doi.org/10.1126/science.166.3901.122>.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N.º 014-IETSI-ESSALUD-2016». https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- Kaase, Martin, Florian Szabados, Agnes Anders, y Sören G. Gatermann. 2014. «Fosfomycin Susceptibility in Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae from Germany». *Journal of Clinical Microbiology* 52 (6): 1893-97. <https://doi.org/10.1128/JCM.03484-13>.
- Kadri, Sameer S., Jennifer Adjemian, Yi Ling Lai, Alicen B. Spaulding, Emily Ricotta, D. Rebecca Prevots, Tara N. Palmore, et al. 2018. «Difficult-to-Treat Resistance in Gram-Negative Bacteremia at 173 US Hospitals: Retrospective Cohort Analysis of Prevalence, Predictors, and Outcome of Resistance to All First-Line Agents». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 67 (12): 1803-14. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy378>.
- Kaye, Keith S., Louis B. Rice, Aaron L. Dane, Viktor Stus, Olexiy Sagan, Elena Fedosiuk, Anita F. Das, David Skarinsky, Paul B. Eckburg, y Evelyn J. Ellis-Grosse. 2019. «Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-Tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 69 (12): 2045-56. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz181>.
- Kranz, Jennifer, Riccardo Bartoletti, Franck Bruyère, Tommaso Cai, Suzanne Geerlings, Bela Köves, Sören Schubert, et al. 2024. «European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines». *European Urology* 86 (1): 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.03.035>.
- López-Montesinos, I., y J. P. Horcajada. 2019. «Oral and Intravenous Fosfomycin in Complicated Urinary Tract Infections». *Revista Espanola De Quimioterapia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola De Quimioterapia* 32 Suppl 1 (Suppl 1): 37-44.
- Martín, G., y O. Carmona. 2003. «Prevención de la resistencia bacteriana a antimicrobianos. aspectos farmacológicos.» *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología* 23 (1): 55-59.
- Mazzariol, Annarita, Alda Bazaj, y Giuseppe Cornaglia. 2017. «Multi-Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Urinary Tract Infections: A Review». *Journal of Chemotherapy (Florence, Italy)* 29 (sup1): 2-9. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2017.1380395>.
- Mezzatesta, Maria Lina, Giulia La Rosa, Gaetano Maugeri, Tiziana Zingali, Carla Caio, Andrea Novelli, y Stefania Stefani. 2017. «In Vitro Activity of Fosfomycin Trometamol and Other Oral Antibiotics against Multidrug-Resistant Uropathogens». *International Journal of Antimicrobial Agents* 49 (6): 763-66. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020>.

- Monge, Karla Marcela Moreno. 2013. «Carbapenémicos: Tipos y mecanismos de resistencia bacterianos». *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* 70 (608): 599-605.
- Ofori, Sandra, Teresa Cafaro, P. J. Devereaux, Maura Marcucci, Lawrence Mbuagbaw, Lehana Thabane, y Gordon Guyatt. 2023. «Noninferiority margins exceed superiority effect estimates for mortality in cardiovascular trials in high-impact journals». *Journal of Clinical Epidemiology* 161 (septiembre):20-27. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.06.022>.
- P, Naveenraj, Deepak Kumar, Durga Shankar Meena, Neetha T. R, Gopal Krishana Bohra, Vibhor Tak, Ankur Sharma, Naresh Kumar Midha, y Mahendra Kumar Garg. 2023. «Difficult-to-Treat Resistant Gram-Negative Blood Stream Infections - the Beginning of a Superbug Era - a Prospective Observational Study». *Indian Journal of Medical Microbiology* 44:100364. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2023.02.007>.
- Paul, Mical, Elena Carrara, Pilar Retamar, Thomas Tängdén, Roni Bitterman, Robert A. Bonomo, Jan de Waele, et al. 2022. «European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Guidelines for the Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli (Endorsed by European Society of Intensive Care Medicine)». *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 28 (4): 521-47. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
- Pontikis, Konstantinos, Ilias Karaikos, Styliani Bastani, George Dimopoulos, Michalis Kalogirou, Maria Katsiari, Angelos Oikonomou, Garyphallia Poulakou, Emmanuel Roilides, y Helen Giamarellou. 2014. «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». *International Journal of Antimicrobial Agents* 43 (1): 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010>.
- «Prevención de la resistencia bacteriana a antimicrobianos. aspectos farmacológicos.» s. f. Accedido 6 de marzo de 2025. https://www.researchgate.net/publication/262657730_Prevencion_de_la_resistencia_bacteriana_a_antimicrobianos_aspectos_farmacologicos.
- Rodríguez-Baño, Jesús, Belén Gutiérrez-Gutiérrez, Isabel Machuca, y Alvaro Pascual. 2018. «Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae». *Clinical Microbiology Reviews* 31 (2): e00079-17. <https://doi.org/10.1128/CMR.00079-17>.
- Sahni, Rani Diana, Veeraraghavan Balaji, Rosemol Varghese, James John, Giannoula S. Tansarli, y Matthew E. Falagas. 2013. «Evaluation of Fosfomycin Activity against Uropathogens in a Fosfomycin-Naive Population in South India: A Prospective Study». *Future Microbiology* 8 (5): 675-80. <https://doi.org/10.2217/fmb.13.31>.
- Samonis, George, Sofia Maraki, Petros I. Rafailidis, Anastasios Kapaskelis, Antonia C. Kastoris, y Matthew E. Falagas. 2010. «Antimicrobial Susceptibility of Gram-

- Negative Nonurinary Bacteria to Fosfomycin and Other Antimicrobials». *Future Microbiology* 5 (6): 961-70. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.47>.
- «Sanford Guide | Antimicrobial Stewardship». s. f. Accedido 22 de febrero de 2025. <https://www.sanfordguide.com/>.
- Sengul, Anthony, Edison Escobar, John R. Flores, Michelle Kwok, Shogo Kono, Gordon Guyatt, y Cynthia A. Jackevicius. 2024. «Non-Inferiority Trials: A Systematic Review on Methodological Quality and Reporting Standards». *Journal of General Internal Medicine* 39 (13): 2522-30. <https://doi.org/10.1007/s11606-024-08890-9>.
- Sojo-Dorado, Jesús, Inmaculada López-Hernández, Clara Rosso-Fernandez, Isabel M. Morales, Zaira R. Palacios-Baena, Alicia Hernández-Torres, Esperanza Merino de Lucas, et al. 2022. «Effectiveness of Fosfomycin for the Treatment of Multidrug-Resistant Escherichia Coli Bacteremic Urinary Tract Infections: A Randomized Clinical Trial». *JAMA Network Open* 5 (1): e2137277. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.37277>.
- Souli, Maria, Irene Galani, Stefanos Boukoulas, Michael George Gourgoulis, Zoi Chrysosouli, Kyriaki Kanellakopoulou, Theofano Panagea, y Helen Giamarellou. 2011. «In Vitro Interactions of Antimicrobial Combinations with Fosfomycin against KPC-2-Producing Klebsiella Pneumoniae and Protection of Resistance Development». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 55 (5): 2395-97. <https://doi.org/10.1128/AAC.01086-10>.
- Spoorenberg, V., M. E. J. L. Hulscher, R. B. Geskus, T. M. de Reijke, B. C. Opmeer, J. M. Prins, y S. E. Geerlings. 2016. «[Better antibiotic use in complicated urinary tract infections; multicentre cluster randomised trial of 2 improvement strategies]». *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 160:D460.
- Tamma, Pranita D., Emily L. Heil, Julie Ann Justo, Amy J. Mathers, Michael J. Satlin, y Robert A. Bonomo. 2024. «Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, agosto, ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae403>.
- Vallejo-Torres, Laura, Miquel Pujol, Evelyn Shaw, Irith Wiegand, Joan Miquel Vigo, Margaret Stoddart, Sally Grier, et al. 2018. «Cost of Hospitalised Patients Due to Complicated Urinary Tract Infections: A Retrospective Observational Study in Countries with High Prevalence of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria: The COMBACTE-MAGNET, RESCUING Study». *BMJ Open* 8 (4): e020251. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020251>.
- Wagenlehner, Florian M. E., Truls E. Bjerklund Johansen, Tommaso Cai, Bela Koves, Jennifer Kranz, Adrian Pilatz, y Zafer Tandogdu. 2020. «Epidemiology, Definition and Treatment of Complicated Urinary Tract Infections». *Nature Reviews. Urology* 17 (10): 586-600. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0362-4>.

VIII. ANEXO

ANEXO N.º 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir fosfomicina IV debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico especialista tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente adulto con infección del tracto urinario complicada con resistencia de difícil tratamiento con contraindicación o reacción adversa a colistina
Grupo etario	Adultos de 18 años a más.
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	De 7 a 14 días.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: - Reporte de infección del tracto urinario complicada. - Reporte de resistencia de difícil tratamiento**. - Reporte de contraindicación o reacción adversa para el uso de colistina*** - Reporte de contraindicación para el uso de carbapenémicos[£] - Reporte de perfil de susceptibilidad a fosfomicina. - Ausencia de contraindicación al uso de fosfomicina intravenosa según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID. - Ausencia de susceptibilidad del patógeno aislado para piperacilina-tazobactam, ceftazidima-avibactam, amikacina, o carbapenémicos[¥]
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N° 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. - Respuesta clínica[€] - Respuesta microbiológica[¶] - Especificar el número de días de duración del tratamiento. - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder. - Vigilancia de eventos adversos serios[^]
Criterios para la suspensión del medicamento	- Progresión de la infección. - Toxicidad inaceptable y reporte al Comité de Farmacovigilancia[†] - Eventos adversos serios.

*En caso de contar con Unidad del Programa de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA), es esta la que evalúa la aprobación del uso del producto.

**Bacterias gram negativas que demuestran fenotipo intermedio o resistente a todos los antibióticos de la familia de betalactámicos (incluidos carbapenémicos) y fluoroquinolonas.

***Contraindicación debida a enfermedad renal crónica y enfermedad renal aguda.

£Indicación condicional, es decir, en caso de resistencia intermedia.

¥Determinado por el antibiograma y la interpretación del médico especialista para el manejo de la infección.

€Remisión completa del cuadro clínico infeccioso al finalizar el tratamiento antibiótico.

¶Ausencia de aislamiento de la bacteria que causó la infección en el urocultivo, posterior a la finalización del tratamiento.

§El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

† Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud"

∂ RAM: reacción adversa a medicamentos.

^Con especial atención a los eventos de hipocalcemia y la insuficiencia cardíaca.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 19 de junio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Urinary Tract Infections[Mesh] OR "Urinary Infection"[tiab:~3] OR "Urinary Infections"[tiab:~3] OR Bacteriuria*[tiab] OR Pyuria*[tiab]) AND (Fosfomycin[Mesh] OR Fosfomycin[tiab] OR Phosphomycin*[tiab] OR Phosphonomycin*[tiab] OR Monuril[tiab] OR Monurol[tiab] OR Fosirol[tiab] OR Fosfobact[tiab]) AND ((Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	172

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 19 de junio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Urinary Tract Infections	230
	#2	(Urinary NEAR/3 Infection*):ti,ab,kw	10819
	#3	Bacteriuria*:ti,ab,kw	1301
	#4	Pyuria*:ti,ab,kw	304
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	11489
	#6	MH Fosfomycin	7
	#7	Phosphomycin*:ti,ab,kw	17
	#8	Phosphonomycin*:ti,ab,kw	2
	#9	Fosfomycin:ti,ab,kw	381
	#10	Monuril:ti,ab,kw	18
	#11	Monurol:ti,ab,kw	6
	#12	Fosirol:ti,ab,kw	0
	#13	Fosfobact:ti,ab,kw	0
	#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	396
	#15	#5 AND #14	220

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 19 de junio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(urinary tract infections) OR (urinary infection*) OR (infeccion urinaria) OR (infecção urinária) OR (urinary tract infection*) OR (infeccion del tracto urinario) OR (infecções do trato urinário) OR (bacteriuria*) OR (pyuria*) OR (piuria*)) AND (mh:(fosfomycin) OR (fosfomycin*) OR (fosfomicin*) OR (phosphomycin*) OR (phosphonomycin*) OR (fosfonomycin*) OR (monuril) OR (monurol) OR (fosirol) OR (fosfobact))) AND ((pt:(systematic review) OR	7

		(systematic review) OR (revisión sistemática) OR (revisão sistemática) pt:(meta-analysis) OR (meta-analys*) OR (meta-analis*) OR (metaanalysis) OR (metaanális*) OR (metanalysis) OR (metanális*) OR ((medline) AND (cochrane)) OR pt:(guideline) OR pt:(practice guideline) OR ti:(guideline*) OR ti:(guia) OR ti:(guide line*) OR (consens*) OR ti:(recommendation*) OR ti:(recomendacion*) OR ti:(recomendaç*) OR pt:(clinical trial) OR ti:(random*) OR ti:(aleatori*) OR (controlled trial*) OR (ensayo controlado) OR (ensaio controlado) OR (control trial*) OR mh:(technology assessment, biomedical) OR (technology assessment) OR (evaluación de tecnología) OR (technology appraisal) OR (avaliação de tecnologia) OR (hta) OR (ets) OR (ats) OR ti:(overview))) AND (db:("LILACS"))	
--	--	--	--