©The Author 2019. Published by Sociedad Española de Quimioterapia. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)(https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Official journal of the Spanish Society of Chemotherapy

Francisco Javier Candel[1]
Mayra Matesanz David[2]
José Barberán López[3]

Nuevas perspectivas para la reevaluación de la fosfomicina: aplicabilidad en la práctica clínica actual

[1]Enfermedades Infecciosas. Microbiología Clínica. Instituto de Investigación sanitaria San Carlos (IdIISC). Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid
[2]Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid
[3]Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario HM Montepríncipe. Universidad San Pablo CEU. Madrid.

RESUMEN

Fosfomicina es un antibiótico bactericida que interfiere en la síntesis de la pared celular. Tiene por tanto un amplio espectro de actividad contra una amplia gama de bacterias grampositivas y gramnegativas. Tanto la EMA como la FDA han iniciado trámites de revisión de la información acumulada sobre su uso y los nuevos ensayos clínicos. La intención es establecer los términos de uso en Europa y autorizar su comercialización en los EEUU. El presente monográfico trata de revisar los aspectos más actuales de la molécula. Desde el punto de vista microbiológico, su mecanismo de acción único puede proporcionar un efecto sinérgico a otras clases de antibióticos, incluidos los ß-lactámicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Entre los mecanismos de resistencia se encuentran la disminución del transporte intracelular del antibiótico, la alteración en la diana y la inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas o cinasas, sin embargo, la repercusión en la clínica de algunos de estos mecanismos no está aún contrastada. La falta de acuerdo para determinar los puntos de corte de sensibilidad entre CLSI (≤64 mg/L) y EUCAST (≤32 mg/Ll), el hecho de que algunos microorganismos exijan una CMI superior (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *Pseudomonas aeruginosa*) y la diferente concentración efectiva del fármaco ante grampositivos o gramnegativos hace que la recomendación posológica en el tratamiento de las infecciones por microorganismos multirresistentes pueda fluctuar entre 8 y 12 g/día frente a grampositivos y 16 y 24 g/día frente a gramnegativos. Fosfomicina tiene tres presentaciones (endovenosa en sal disódica, oral en sal cálcica o asociada a trometamina) tiene buena distribución en tejidos y abscesos y es bien tolerada. El cociente farmacodinámico de la producción posológica para fosfomicina es AUC/CMI. Sin embargo, se podría optimizar el cociente PK/PD en la práctica diaria en la función del patógeno, el perfil clínico del paciente o el modelo de infección. Fosfomicina es el tratamiento de la elección en cistitis en inmunocompetentes, en trasplantados, en gestantes y en el ámbito pediátrico. Resulta especialmente útil para su actividad microbiológica y por su posología oral en cistitis producidas por bacterias BLEE. Administrar por vía endovenosa a altas dosis y en combinación con otros antimicrobianos. Se ha encontrado útil en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos, multirresistentes, como enterobacterias, portadoras de carbapenemasas y *P. aeruginosa*, extensivamente o Panrresistentes en infecciones urinarias y en piel y partes blandas. También se ha mostrado activo en combinación con daptomicina o imipenem en infección osteoarticular por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Estamos ante un antibiótico antiguo que queda aún por descubrir.

Palabras clave: Fosfomicina, resistencia, farmacodinámica, tratamiento, microorganismos multirresistentes

INTRODUCCIÓN

Fosfomicina fue descubierta y sintetizada en España en la fundación Medina en Granada a partir de *Streptomyces fradiae* y *Pseudomonas syringae*. Actúa inhibiendo la UDP-N-acetilglucosamina-enolpiruvil transferasa (MurA), enzima responsable de catalizar la formación de N-acetilmurámico, precursor del peptidoglucano, a través de la unión de N-acetilglucosamina y fosfoenolpiruvato, provocando como consecuencia la lisis bacteriana (figura 1). El hecho de que tanto las bacterias grampositivas como las gramnegativas necesiten la formación del N-acetilmurámico para la síntesis del peptidoglucano, hace que el espectro de acción de la fosfomicina sea muy amplio, presentando actividad frente a los principales géneros de la práctica clínica tales como *Staphylococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas* spp y *Acinetobacter* spp. Es hidrosoluble, tiene un peso molecular

Correspondencia:
Francisco Javier Candel González.
Enfermedades Infecciosas. Microbiología Clínica. Instituto de Investigación sanitaria San Carlos (IdIISC). Instituto de Medicina de Laboratorio (IML). Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid
E-mail: fj.candel@gmail.com

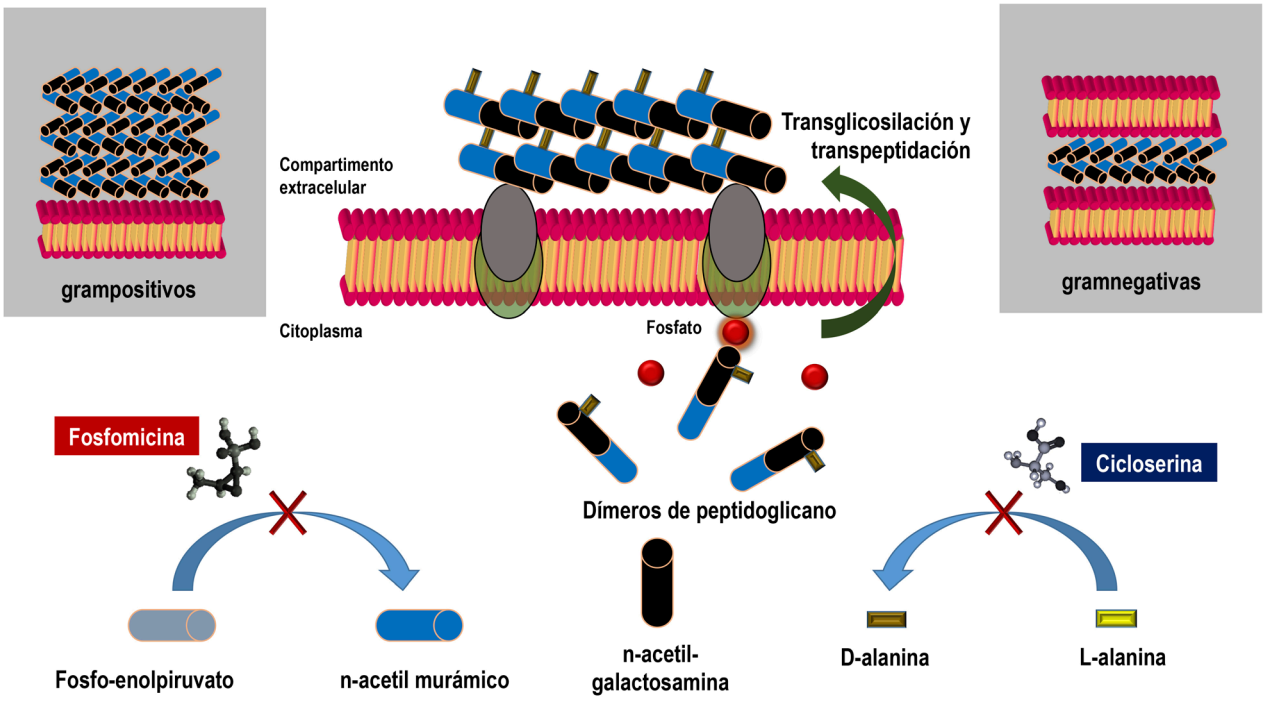

Figura 1 | **Mecanismo de acción de fosfomicina. Efecto en la síntesis de la pared bacteriana.**

bajo (138 g/mol) y una fijación proteica también baja, lo que le permite una elevada difusión tisular (volumen de distribución de 0.3 L/Kg). Además, difunde en modelos experimentales de biofilm en concentraciones iguales o incluso superiores a ciprofloxacino o cotrimoxazol [1].

Tanto la EMA como la FDA han iniciado trámites de revisión tanto de la información acumulada sobre su uso como la procedente de los nuevos ensayos clínicos. La intención es establecer criterios comunes de utilización en Europa y autorizar su comercialización en los EEUU [2, 3]. En sus diferentes formulaciones, tanto intravenosa (sal disódica), como oral (sal cálcica o trometamol), su prescripción ha aumentado de manera espectacular, debido a la gran incidencia de microorganismos multirresistentes en los que constituye, sola o en combinación, una alternativa terapéutica [4, 5].

NUEVOS DATOS MICROBIOLÓGICOS

Entre los mecanismos de resistencia a la fosfomicina se incluyen la disminución del transporte intracelular del antibiótico (mutación en genes transportadores, reguladores o del ampC para *glpT*), la alteración en la diana por alteraciones en la expresión de *murA* y por último la inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (*fosA*, *fosB* y *fosX*) o por quinasas (*formA* y *formB*) [6].

A pesar de la gran facilidad para la selección de mutantes resistentes a la fosfomicina su repercusión clínica no está suficientemente contrastada. En algunos casos, la resistencia reduce el fitness de la bacteria y otros su carácter virulento (capacidad de adherencia a las células epiteliales o a materiales sintéticos como los catéteres) [7,8]. Mas limitante resulta el mecanismo de inactivación directa del antibiótico por metaloenzimas (FosA, FosB y FosX), transmisible y frecuentemente encontrado en enterobacterias BLEE o portadoras de carbapenemasas, especialmente *Escherichia coli* [9].

Recientemente se ha comunicado la presencia de mutantes con pérdida de la expresión de *uhpT*, que ocasionan fenotípicamente el crecimiento de colonias de *E. coli* en el halo de inhibición, sin existir correlación con la clínica [10]. Dado que la frecuencia de concentración de mutantes depende de la concentración de fosfomicina por encima de la CMI del microorganismo (una de cada $5{,}5 \times 10^5$ con concentraciones 5 x CMI y $1{,}2 \times 10^9$ con concentraciones de 256 x CMI), se evitaría esta ventana de selección de mutantes resistentes con dosis altas del fármaco, especialmente si se prescribe en monoterapia [11]. Un metaanálisis reciente [12] encontró un 3,4% (95% CI 1,8%-5,1%) de resistencias en los tratamientos con fosfomicina en monoterapia. Esto unido a la actividad sinérgica con otros antimicrobianos, nos plantearía atractivos escenarios de prescripción, como la combinación terapéutica frente a microorganismos multirresistentes.

El citado metaanálisis plantea el beneficio de la utilización de fosfomicina en combinación con cualquier otro antibiótico respecto a la monoterapia. En este sentido, Falagas et al.

recogen, en una revisión extensa, el efecto sinérgico in vitro de fosfomicina, asociado a cualquier antimicrobiano, frente microorganismos grampositivos y gramnegativos, sensibles y resistentes [4]. La combinación de fosfomicina y meropenem es sinérgica y evita la aparición de resistencia farmacológica en infecciones graves causadas por cepas de Enterobacterias productoras de BLEE y *P. aeruginosa* [13]. Recientemente se ha estudiado la combinación de fosfomicina con tobramicina en modelos de biofilm de *P. aeruginosa* observando una reducción significativa de la biopelícula a las 24 h en comparación con la monoterapia [14].

La falta de acuerdo para determinar los puntos de corte de sensibilidad entre CLSI (≤ 64 mg/L) y EUCAST (≤ 32 mg/L), el hecho de que algunos microorganismos exijan una CMI superior (*Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *Serratia* spp, *P. aeruginosa*) y la diferente concentración efectiva del fármaco ante grampositivos o gramnegativos hace que la recomendación posológica en el tratamiento de infecciones por microorganismos multirresistentes pueda fluctuar entre 8 y 12 g/día frente a grampositivos y 16 y 24 g/día frente a gramnegativos [5,15].

APROXIMACIÓN PK/PD

Existen tres formulaciones de fosfomicina, una disodica para infusión endovenosa y dos presentaciones orales, una cálcica y una trometamol. La primera consiste en 1 a 8 g de polvo de fosfomicina disódica con ácido succínico como único excipiente. La segunda es la fosfomicina en sal cálcica, comercializada en pocos países como cápsulas de 500 mg de gelatina dura. La tercera, fosfomicina trometamol, es un derivado del ácido fosfónico, disponible como (1R,2S)-(1,2-epoxipropil) fosfónico con 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol. Se presenta en un sobre de 3 g con granulos blancos de fosfomicina-trometamol.

El cociente farmacodinámico de efectividad posológica para fosfomicina es AUC/CMI. Sin embargo, se podría optimizar el cociente PK/PD en la práctica diaria en función del patógeno, el perfil clínico del paciente o el modelo de infección. Fosfomicina exhibe actividad bactericida dependiente de la concentración frente a cepas de *E. coli, P. mirabilis y Streptococcus pneumonie* y actividad bactericida dependiente del tiempo frente a *S. aureus* y *P. aeruginosa* [16,17]. Al optimizar fosfomicina en simulaciones de Monte Carlo, los índices de PK/PD con los que se podría alcanzar un objetivo terapéutico eficaz (PTA > 90%) frente a enterobacterias son T> MIC> 70% y AUC/MIC> 23 [18]. La estabilidad molecular a temperatura ambiente de fosfomicina podría permitir infusiones continuas en modelos complejos de infección, sola o asociada a otros antimicrobianos. Como ejemplo, Asuphon et al. aportan los resultados de la infusión continua de fosfomicina 16 g combinada con una infusión prolongada de meropenem (1-2 g de infusión durante 3 horas cada 8 horas) frente a aislamientos clínicos de *P. aeruginosa* multirresistente logrando una fracción de respuesta acumulativa (CFR) superior al 88% [19]. PTA y CFR ≥ 90% se consideran óptimos frente a una población bacteriana, mientras que un CFR o PTA entre 80% y 90% se asocian con probabilidades moderadas de éxito.

Fosfomicina es un antimicrobiano bastante seguro. Excepcionalmente se comunican casos de intolerancia por la sobrecarga salina que genera. Un gramo de fosfomicina sódica aporta 0,33 g (14,4 meq) de sodio [20], de modo que un tratamiento de entre 12 a 24 g de fosfomicina aporta entre 4 y 8 g de sal al compartimento extracelular, y se han descrito casos de disnea e intolerancia al decúbito en pacientes en tratamiento con fosfomicina, incluso con fracción de eyección normal, que han requerido la retirada del fármaco [21-23]. Monitorizar la respuesta del compartimento extracelular ante la sobrecarga salina durante tratamientos a dosis altas (16-24 g/día), podría ser útil en pacientes comórbidos con discrasias hídricas (cirrosis hepática, insuficiencia cardiaca o renal) para evitar precipitar un episodio de insuficiencia cardiaca clínica [24]. La estabilidad molecular de fosfomicina a temperatura ambiente podría propiciar su empleo en infusión continua en modelos complejos de infección o frente a microorganismos multirresistentes, asociada a otro fármaco. Con esto se podrían prescribir dosis no tan altas (12-16 g/día), que garanticen concentraciones plasmáticas por encima de 32 mg/l, disminuyendo la sobrecarga salina total a la que obligaría una dosis fraccionada. Esto podría ser especialmente beneficioso en pacientes con las discrasias antes referidas.

En una reciente revisión de Falagas et al [4] se revisa la cinética de las distintitas formulaciones de fosfomicina. La biodisponibilidad oral de fosfomicina trometamol varía entre 34 y 58%. La absorción se produce en el intestino delgado. Aunque la evidencia sugiere que la administración conjunta con alimentos retrasa la absorción, la recuperación renal del fármaco no varía (del 50 al 60%), ni tampoco se afecta por la edad. Respecto a las diferencias entre el grado de absorción de las presentaciones orales de fosfomicina, la formulación de trometamol se absorbe unas 6 veces más que la cálcica durante las primeras 2 h después de la dosis y aproximadamente de 3 a 4 veces más que la cálcica durante el período posterior a la dosis de 12 h. Las concentraciones de una dosis única de 2 g de fosfomicina trometamol son de 2 a 4 veces más altas que una dosis de 3 gramos de cálcica. La explicación radica en que la fosfomicina cálcica se hidroliza e inactiva por el jugo gástrico [4].

La vida media de eliminación sérica (t1/ 2) de fosfomicina trometamol se encuentra en torno a las 5 horas. Un estudio en voluntarios sanos demostró una concentración sérica de fosfomicina disodica administrada a una dosis de 40 mg/kg de 10 mg/L a las 4 horas y 4 mg/L a las 8 horas. La misma dosis de fosfomicina administrada por vía oral (trometamol) presentó concentraciones séricas similares [25]. Son necesarios más estudios farmacocinéticos dada la potencial utilidad en terapia secuencial de este medicamento por vía oral en distintos modelos de infección, sobre todo en el tracto urinario, donde la concentración del fármaco es alta [4].

APROXIMACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL

Fosfomicina se ha empleado en el tratamiento de infecciones urinarias, respiratorias, en meningitis, otitis, e infeccio-

nes neuroquirurgicas, en endocarditis y bacteriemias, cirugía cardiaca, en infecciones nosocomiales por *P. aeruginosa* o *Acinetobacter baumannii* extensamente resistentes y enterobacterias portadoras de carbapenemasas. También en infecciones ginecológicas, infecciones relacionadas con dispositivos y osteoarticulares por *S. aureus* sensible y resistente a meticilina, entre otras.

Respecto a las infecciones urinarias, fosfomicina se excreta de forma inalterada en orina en torno al 93 a 99% y apenas se une a proteínas plasmáticas, distribuyéndose ampliamente al parénquima renal, vejiga o próstata no inflamadas [6]. Así, por ejemplo, a las 2 horas de administrar una dosis de fosfomicina trometamol de 3 g por vía oral se alcanzan concentraciones máximas en orina que oscilan entre 1.053 mg/l y 3.749 mg/l, manteniéndose con una concentración media por encima de 128 mg/l.

Una revisión sistemática demostró que fosfomicina trometamol vía oral conseguía erradicación microbiológica en cistitis del 80% de los pacientes tratados con una curación clínica que supera el 90%, incluyendo aquellas infecciones producidas por cepas BLEE [26]. Fosfomicina-trometamol 3 g los días 1, 3, 5 fue activo en cistitis no complicadas, aun producidas por cepas BLEE, con éxitos clínicos del 78-91% [26, 27], Sin embargo, en inmunosuprimidos (trasplante), o cateterizados (stent uretral, doble J) el porcentaje de erradicación descendió al 59% [28].

Fosfomicina está recomendada en cistitis en pacientes inmunocompetentes, según las guías de la IDSA [29], incluso en los entornos con BLEE, como lo están nitrofurantoína o cotrimoxazol [30]. En España representa tratamiento empírico de elección en cistitis aguda, en el paciente inmunocompetente y en el paciente trasplantado, según recomendaciones la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología clínica [31,32]. También se emplea fosfomicina oral en la bacteriuria asintomática y la cistitis de la gestante [33]. En el ámbito pediátrico, fosfomicina presenta múltiples ventajas para su uso en Infección del tracto urinario: es fácil de dosificar, alcanza concentraciones elevadas en orina, los efectos adversos son poco frecuentes y no afecta a la flora intestinal. Además, debido al excelente patrón de sensibilidad frente a *E. coli* y otras enterobacterias, se considera uno de los tratamientos de elección para la cistitis pediátrica afebril, especialmente en su forma trometamol [34].

Fosfomicina tiene un efecto sinérgico en combinación con otros antimicrobianos, especialmente daptomicina e imipenem, frente a cepas de grampositivos multirresistentes [35] y ha demostrado una difusión superior a otros antibióticos a través de biopeliculas [36, 37]. Esta doble circunstancia, podría ser útil en el tratamiento de la infección osteoarticular.

Clínicamente existe evidencia del beneficio clínico en asociación con daptomicina e imipenem en bacteriemia y endocarditis causada por *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) [22,38] y en la actualidad hay un estudio en marcha que compara la actividad de fosfomicina en monoterapia frente a la combinación con daptomicina en el tratamiento de la infección por SARM [39]. En España se encuentra recomendada la combinación de fosfomicina y daptomicina en el tratamiento de la infección persistente o complicada por SARM en la guías de manejo de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [40]. También en el ámbito pediátrico, podría plantearse una alternativa a los pacientes con osteomielitis aguda hematógena producida por SARM. o en alérgicos a betalactámicos [41].

El beneficio de las terapias de combinación en el caso de bacterias gramnegativas multirresistentes se ha visto también reforzado con los recientes resultados del estudio INCREMENT, que demostró tener menor impacto sobre la mortalidad en los pacientes más graves (scores mayores de 7) con bacteriemia causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas [42]. Fosfomicina por vía endovenosa a altas dosis y en combinación con otros antimicrobianos se ha mostrado útil en el tratamiento de las infecciones por gramnegativos multirresistentes como enterobacterias portadoras de carbapenemasas y *P. aeruginosa* extensamente resistentes o panrresistentes, especialmente en infección del tracto urinario, aunque también en infección abdominal y de piel y partes blandas [43-45] y se encuentra recomendada como alternativa terapéutica en combinación frente a infecciones del tracto urinario producidas por enterobacterias portadoras de carbapenemasas con CMI superior a 8 mg/L [46], y en inmunosuprimidos trasplantados de órgano solido [47].

Por ultimo, en marzo de 2019 se han presentado los primeros resultados del estudio ZEUS, que comparaba fosfomicina contra piperacilina-tazobactan en el tratamiento de la infección urinaria complicada, incluida la pielonefritis. Se trataba de un estudio aleatorizado de 465 pacientes, 233 de ellos tratados con fosfomicina y 231 con piperacilina-tazobactam. En la población microbiológicamente elegible fosfomicina cumplió con el objetivo principal de no inferioridad respecto a piperacilina-tazobactam con tasas de éxito generales del 64,7% (119/184 pacientes) versus 54,5% (97/178 pacientes), respectivamente. Las tasas de curación clínica en el test de curación (TOC) en los días 19 a 21 fueron altas y similares entre ambos tratamientos (90,8% en fosfomicina [167/184] versus 91,6% en piperacilina-tazobactam [163/178], respectivamente). En el análisis post-hoc con patógenos tipificados a través de electroforesis en gel de campo pulsado, las tasas de éxito globales en TOC por intención de tratar modificada fueron 69,0% (127/184) para fosfomicina versus 57,3% (102/178) para piperacilina-tazobactam (diferencia 11,7% IC 95%: 1,3, 22,1) [48].

Entre los nuevos retos que la fosfomicina debe afrontar para su implementación en la práctica clínica se encuentra la terapia secuencial a la vía oral, una vez controlado el foco infeccioso y aclarado la bacteriemia, o incluso la optimización de la dosis y formulación galénica oral para conseguir estos objetivos desde el punto de vista farmacodinámico (concentración en el foco y en sangre de manera efectiva) con la mínima intolerancia digestiva. Poder incluir la fosfomicina en la secuencial oral en la terapia secuencial de otros modelos de infección, más allá del urinario, se acogería con ilusión en los programas stewardship.

Estamos por tanto ante una molécula, que siendo antigua, está aún por descubrir, y que cuanto más conocemos de ella, más beneficios potenciales encontramos. Probablemente el modelo terapéutico más atractivo en la actualidad, dada su seguridad y actividad, sea el de la infección del tracto urinario. Sin embargo, cada vez existe más evidencia *in vitro* e *in vivo* de su utilidad en combinación sinérgica con otros antimicrobianos para el tratamiento de infecciones complejas por microorganismos resistentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomycin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and P*seudomonas aeruginosa* biofilms. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 366-368. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.005
2. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/fosfomycin-containing-medicinal-products
3. https://www.nabriva.com/pipeline-research
4. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. Clin Microbiol Rev 2016; 29: 321–47. doi:10.1128/CMR.00068-15. DOI: 10.1128/CMR.00068-15
5. Candel FJ, Cantón R. Current approach to fosfomycin: From bench to bedside. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018. doi:10.1016/j.ijggc.2010.08.005
6. Dijkmans AC, Zacarías NVO, Burggraaf J et al. Fosfomycin: pharmacological, clinical and future perspectives. Antibiotics 2017; 6: 24. DOI: 10.3390/antibiotics6040024
7. Nilsson AI, Otto B, Aspevall O, Kahlmeter G, Andersson DI. Biological Costs and Mechanisms of Fosfomycin Resistance in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2850–8. doi:10.1128/AAC.47.9.2850.
8. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomycin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. Int J Antimicrob Agents 2018. doi:10.1103/PhysRevB.83.075123
9. Benzerara Y, Gallah S, Hommeril B, Genel N, Decré D, Rottman M, et al. Emergence of plasmid-mediated fosfomycin-resistance genes among Escherichia coli isolates, France. Emerg Infect Dis 2017; 23: 1564–7. doi:10.3201/eid2309.170560.
10. Lucas A, Ito R, Mustapha MM et al. Frequency and mechanisms of spontaneous fosfomycin non-susceptibility observed upon disk diffusion testing of Escherichia coli. J Clin Microbiol. 2017; 56. pii: e01368-17. DOI: 10.1128/JCM.01368-17
11. Van Scoy BD, Mc Cauley J, Ellis-Grosse EJ et al. Exploration of the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for fosfomycin efficacy using an in vitro infection model. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:7170-7. DOI: 10.1128/AAC.04955-14
12. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. Clin Microbiol Infect 2017; 23:363-372. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.005
13. Docobo-Pérez F, Drusano GL, Johnson A et al. Pharmacodynamics of fosfomycin: Insights into clinical use for antimicrobial resistance. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5602-10. DOI: 10.1128/AAC.00752-15
14. Díez-Aguilar M, Morisini MI, Köksal E et al. Use of Calgary and microfluidic BioFlux systems to test the activity of fosfomycin and tobramycin alone and in combination against cystic fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Antimicrob Agents Chemother 2017; 62(1). DOI: 10.1128/AAC.01650-17
15. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al on behave of Study Group of Nosocomial Infections (GEIH) of the Spanish Society of Infectious Diseases, Infectious Diseases (SEIMC). Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33: 338-41. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.11.015
16. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomycin against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3042-50. DOI: 10.1093/jac/dkv221
17. Roussos N, Karageorgopoulos DE, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. Int J Antimicrob Agents 2009; 34: 506-15. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.08.013
18. Lepak AJ, Zhao M, VanScoy B, Taylor DS, Ellis-Grosse E, Ambrose PG et al. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of ZTI-01 (Fosfomycin for Injection) in the neutropenic murine thigh infection model against *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2017;61. pii: e00476-17. doi: 10.1128/AAC.00476-17
19. Asuphon O, Montakantikul P, Houngsaitong J, Kiratisin P, Sonthisombat P. Optimizing intravenous fosfomycin dosing in combination with carbapenems for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in critically ill patients based on pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) simulation. Int J Infect Dis 2016;50: 23-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.06.017
20. Spanish agency for medicines and health products. Available at: http://www.ern.es/wp-content/uploads/2013/01/FT-Fosfocina-IV-IM.pdf. [accessed 29.01.2019].
21. Coronado-Alvarez MN, Parra D, Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomycin combinations against a variety of gram-positive cocci. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2019; 37(1):4-10. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.05.009
22. Del Rio A, Gasch O, Moreno A, et al. Efficacy and safety of fosfomycin plus imipenem as rescue therapy for complicated bacteremia and endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicenter clinical trial. Clin Infect Dis. 2014; 59: 1105–1112. DOI: 10.1093/cid/ciu580
23. Cañamares-Orbis I, Silva JT, López-Medrano F, Aguado JM. Is high-dose intravenous fosfomycin safe for the treatment of patients prone to heart failure?. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33: 294. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.07.005

24. Candel FJ, Matesanz M, Martín-Sánchez FJ, González Del Castillo JM. Monitoring of high-dose fosfomycin guided by NT-proBNP. Int J Cardiol. 2016; 209: 131-132. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.037
25. Goto M, Sugiyama M, Nakajima S, Yamashina H. Fosfomycin kinetics after intravenous and oral administration to human volunteers. Antimicrob Agents Chemother 1981; 20: 393–397. PMCID: PMC181707
26. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. Lancet Infect Dis. 2010; 10: 43-50. DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70325-1
27. Qiao LD, Zheng B, Chen S, et al. Evaluation of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: an uncontrolled, open-label, multicentre study. BMJ Open 2013; 3:e004157. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004157
28. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56:5744–8. DOI: 10.1128/AAC.00402-12
29. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, 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. 2011; 52:e103-20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
30. Walker E, Lyman A, Gupta K, Mahoney MV, Snyder GM, Hirsch EB. Clinical Management of an Increasing Threat: Outpatient Urinary Tract Infections Due to Multidrug-Resistant Uropathogens. Clin Infect Dis. 2016; 63: 960-965. DOI: 10.1093/cid/ciw396
31. de Cueto M, Aliaga L, Alós JI, Canut A, Los-Arcos I, Martínez JA et al Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 35: 314-320. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.005
32. Vidal E, Cervera C, Cordero E, Armiñanzas C, Carratalá J, Cisneros JM, et al. "Management of urinary tract infection in solid organ transplant recipients: Consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)". Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Dec;33(10): 679.e1-679.e21. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.020
33. Keating GM. Fosfomycin 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. 2013 Nov;73(17):1951-66. DOI: 10.1007/s40265-013-0143-y
34. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Cano ME, de la Rubia L, Wallmann R, Martínez-Martínez L, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. Enferm Infecc Microbiol Clin 2018;36:417–22. doi:10.1016/j.eimc.2017.08.003
35. Coronado-Alvarez MN, Parra D, Parra-Ruiz J. Clinical efficacy of fosfomycin combinations against a variety of gram-positive cocci. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2018 Jun 12. pii: S0213-005X(18)30196-4. doi: 10.1016/j.eimc.2018.05.009
36. Monzón M, Oteiza C, Leiva J et al. Biofilm testing of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates: low performance of vancomycin in relation to other antibiotics. Diagn Microbiol Infect Dis. 2002; 44: 319-324. PMID: 12543535
37. Rodríguez-Martínez JM, Ballesta S, Pascual A. Activity and penetration of fosfomycin, ciprofloxacin, amoxicillin/clavulanic acid and co-trimoxazole in *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Int J Antimicrob Agents 2007; 30: 366-368. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.005
38. Miró JM, Entenza JM, Del Río A, Velasco M, Castañeda X, Garcia de la Mària C, et al. High-dose daptomycin plus fosfomycin is safe and effective in treating methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* endocarditis. Antimicrob Agents Chemother. 2012; 56 (8): 4511-4515. DOI: 10.1128/AAC.06449-11
39. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M, Pigrau C, Barcenilla F, Murillas J, et al. Daptomycin plus fosfomycin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. BMJ Open. 2015; 5 (3): e006723. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-006723
40. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MA, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015; 33(9): 625.e1-625.e23. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.015.
41. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. Arch Dis Child 2003; 88: 512–516. PMID: 12765918
42. Gutiérrez-Gutiérrez B, Salamanca E, de Cueto M, Hsueh PR, Viale P, Paño-Pardo JR, et al., REIPI/ESGBIS/INCREMENT Investigators. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2017; 17:726 –734. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1
43. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S et al Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomycin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. Intern J Antimicrob Agents 2014; 43: 52-59. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010
44. Papst L, Beović B, Pulcini C, Durante-Mangoni E, Rodríguez-Baño J, Kaye KS, et al.; ESGAP, ESGBIS, ESGIE and the CRGNB treatment survey study group. Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals. Clin Microbiol Infect. 2018; 24(10):1070-1076. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.015.
45. Apisarnthanarak A, Mundy LM. 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. Int J Antimicrob Agents. 2012; 39: 271-2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012

46. Bassetti M, Peghin M, Pecori D. The management of multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Curr Opin Infect Dis 2016, 29:583–594. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000314
47. Silva JT, Fernández-Ruiz M, Aguado JM. Multidrug-resistant Gram-negative infection in solid organ transplant recipients: implications for outcome and treatment. Curr Opin Infect Dis. 2018; 31(6):499-505. doi:10.1097/QCO.0000000000000488.
48. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stu V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Fosfomycin for injection (ZTI-01) vs Piperacillin-Tazobactam (PIP-TAZ) for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) Including Acute Pyelonephritis (AP): ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial. Clin Infect Dis 2019. doi: 10.1093/cid/ciz181/5370034.