



Aspectos actuales en fosfomicina

Javier Veganzones
Ana Montero
Emilio Maseda

Nuevas evidencias del uso de fosfomicina en la bacteriemia y endocarditis infecciosa

Servicio de Anestesia, Unidad de Cuidados Críticos Quirúrgicos, Hospital Universitario La Paz, Madrid

RESUMEN

Existe una creciente preocupación por el aumento de las tasas de resistencia de múltiples patógenos y la limitada disponibilidad de nuevos antibióticos frente a ellos. En este contexto fosfomicina resulta de gran interés por su actividad frente a una amplia gama de estos microorganismos. En concreto en este tema repasaremos los alentadores datos en cuanto a su uso en el tratamiento de infecciones bacteriemias por gramnegativos, así como su papel frente a dos de los principales causantes de bacteriemias y endocarditis a nivel mundial, tanto de origen nosocomial como de la comunidad, como son los enterococos, cuya creciente resistencia a glucopéptidos y aminoglucósidos supone una seria amenaza, y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, cuya infección, a pesar de los esfuerzos, sigue asociándose a una elevada morbi-mortalidad y un alto riesgo de complicaciones. Fosfomicina por tanto, supone en este sentido, y gracias además a su gran capacidad sinérgica con diversos antibióticos, una herramienta en la ampliación del armamentario terapéutico frente a este tipo de infecciones.

Palabras clave: fosfomicina, bacteriemia, endocarditis infecciosa, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, gramnegativos.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe un preocupante aumento de las tasas de resistencia a antibióticos entre patógenos grampositivos y gramnegativos, lo que supone un incremento en la mortalidad y estancia hospitalaria. Todo ello impone la necesidad de búsqueda de estrategias de tratamiento alternativas. Dada la disponibilidad limitada de nuevos antimicrobianos, la

reevaluación de moléculas antiguas parece una opción interesante. En este sentido la fosfomicina ha suscitado gran interés, puesto que, pese a ser un antibiótico antiguo permanece activo frente a una amplia gama de patógenos problemáticos como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), los enterococos resistentes a glucopéptidos, y las enterobacterias resistentes a múltiples antimicrobianos. Su mecanismo de acción único junto con su amplio espectro y su potencial sinérgico con otros antibióticos convierten a fosfomicina en un candidato prometedor para el tratamiento de pacientes con infecciones sistémicas complejas.

FOSFOMICINA

Fosfomicina, descubierta en España en 1969 [1], se trata de un fármaco bactericida que actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular [2], impidiendo la formación del ácido N-acetilmurámico del peptidoglicano de la pared bacteriana. Esta acción inhibitoria tiene lugar en un paso anterior a la acción de betalactámicos o glucopéptidos. Fosfomicina es un agente hidrófilo, con un peso molecular bajo (PM 138) y una unión a proteínas muy baja, lo que le permite una elevada difusión tisular. También penetra y difunde adecuadamente en biopelículas, no solo actuando sobre los microorganismos sino también produciendo modificaciones en la estructura de la misma [3]. Se elimina casi exclusivamente mediante filtración glomerular. El parámetro de efectividad farmacocinético-farmacodinámico que hay que considerar para alcanzar el objetivo terapéutico es el área bajo la curva/CMI y presenta efecto postantibiótico.

El espectro de fosfomicina es amplio y abarca a la mayoría de las bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, incluyendo muchas variedades resistentes a antibióticos como: *Staphylococcus aureus*, incluso SARM [4], enterococos, incluso resistentes a vancomicina [5], *Enterobacteriaceae*, incluso productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) [6], *Pseudomonas aeruginosa* (con tasas variables de resistencia intrínseca) [7]. Fosfomicina ejerce efectos inmunomoduladores

Correspondencia:
Emilio Maseda
Servicio de Anestesia, Cuidados Críticos Quirúrgicos, Hospital Universitario La Paz,
Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid
Tfno.: 917277273
E-mail: emilio.maseda@gmail.com

al alterar la función de linfocitos, monocitos y neutrófilos, así como la respuesta aguda de citoquinas inflamatorias *in vitro* e *in vivo*. Todo ello da como resultado una mayor capacidad bactericida a los neutrófilos en su presencia en comparación con otros antimicrobianos [8]. Su mecanismo de acción único hace que la resistencia cruzada sea poco común y permite la sinergia con otros antimicrobianos [9], como ponen de manifiesto numerosos trabajos en la literatura que expondremos a continuación. En general se considera un fármaco seguro. No obstante, se han comunicado casos de insuficiencia cardíaca secundaria a sobrecarga de sodio tras la administración de su formulación intravenosa [10].

BACTERIEMIA POR GRAMNEGATIVOS

La mayoría de los datos que apoyan el uso de fosfomicina en infecciones causadas por microorganismos gramnegativos multiresistentes tienen su origen en estudios observacionales que implican un número muy limitado de pacientes, en los cuales además, fosfomicina es generalmente empleada como parte de un régimen en combinación con otros agentes. Todo ello unido a la falta de un grupo comparador adicional limita las conclusiones que se pueden extraer de los datos disponibles.

Las infecciones bacteriémicas causadas por microorganismos gramnegativos multiresistentes tienen un mal pronóstico. El diagnóstico precoz y el inicio de la terapia antimicrobiana óptima resultan claves en la mejora de los resultados. Así en un estudio de cohorte realizado en un hospital español entre 2010 – 2012 que incluyó 40 pacientes con bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas OXA-48, la mortalidad observada fue del 65%. Los pacientes eran mayoritariamente ancianos con comorbilidades significativas (57,5% malignidad subyacente), expuestos a antibióticos y a procedimientos invasivos durante su ingreso. La fuente más frecuente de bacteriemia fue la urinaria. Amikacina, colistina y fosfomicina fueron los antibióticos que con mayor frecuencia se mantuvieron eficaces frente a los aislamientos de OXA-48, pero ninguno por sí solo fue activo de manera uniforme. Los pacientes fueron tratados mayoritariamente con combinaciones de antibióticos activos frente al patógeno implicado, empleando monoterapia solo en casos muy seleccionados (pacientes de menor gravedad y foco controlado). De los cinco pacientes que fueron tratados con fosfomicina intravenosa (cuatro recibieron terapia de combinación con colistina y uno con tigeciclina) el fallecimiento a causa de la infección fue comunicado en dos de los mismos [11].

Papel de fosfomicina. Los datos preliminares del uso de fosfomicina en combinación con otros agentes para el tratamiento de infecciones bacteriémicas por microorganismos gramnegativos multiresistentes son alentadores. Existe un ensayo clínico en curso, cuyo objetivo principal es demostrar la no inferioridad clínica de fosfomicina con respecto a meropenem en el tratamiento dirigido de infecciones bacteriémicas causadas por *Escherichia coli* productor de BLEE. En este

estudio multicéntrico se incluyen pacientes con bacteriemia secundaria a infección del tracto urinario causada por *E. coli* productor de BLEE y a continuación mediante un sistema de asignación al azar se incluye en una de las siguientes ramas de tratamiento: fosfomicina disódica intravenosa 4g/6h o meropenem intravenoso 1g/8h. Como objetivos secundarios se recogen entre otros la mortalidad hospitalaria y a los treinta días, la tasa de recurrencias, los días de estancia hospitalaria así como la seguridad y el desarrollo de resistencias a fosfomicina [12].

BACTERIEMIA / ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *S. AUREUS*

La bacteriemia estafilocócica es una entidad grave con una morbi-mortalidad elevada y un alto riesgo de complicaciones tales como la diseminación hematogena o la endocarditis. Es una de las principales causas de bacteriemia a nivel mundial tanto de origen nosocomial como de la comunidad, con una incidencia que varía desde 10 a 30 por 100.000 persona-año, y que a pesar de los esfuerzos en el manejo sigue presentando una elevada mortalidad tal y como demostraba un reciente estudio multinacional observacional que analizaba bases de datos de varios centros europeos mostrando una mortalidad del 29% a los 90 días, si bien este porcentaje varía con la edad, características del paciente y foco de infección [13]. Además de la mortalidad, son infecciones que se asocian a elevada morbilidad y costes sanitarios debido a ingresos hospitalarios y tratamientos antibióticos prolongados. Los factores que influyen en el pronóstico de la bacteriemia estafilocócica los podríamos dividir en 2 categorías:

En primer lugar aquellos no modificables y que incluirían los asociados al huésped (edad, comorbilidades), al patógeno (SARM) y al foco de infección, donde destaca especialmente la endocarditis infecciosa que tiene en la actualidad una mortalidad entre 16-25%, y donde *S. aureus* ha pasado a ser la primera causa en el mundo desarrollado [14]. De acuerdo con esto también es importante destacar el aumento global de la prevalencia de infecciones por SARM así como los cambios epidemiológicos a los que se asocia, que incluyen un aumento en la edad, presencia de más comorbilidades y adquisición relacionada con el medio sanitario principalmente. A esto se le añade el hecho de que la infección por SARM ha sido identificada en sí misma como factor de riesgo de mortalidad independiente tal y como se observa en un gran estudio multicéntrico observacional español que incluía más de 600 episodios de bacteriemia por SARM con una tasa de mortalidad >30% independientemente del tipo de tratamiento antibiótico administrado [15].

En segundo lugar, y en cuanto a los factores modificables, destacarían los relacionados con el manejo, diagnóstico precoz, control del foco y adecuado tratamiento antibiótico. En este sentido, circunstancias tales como la localización de la infección, una elevada carga bacteriana, o la presencia de material extraño, tal y como ocurre en las vegetaciones válvulas y abscesos, cobran especial importancia ya que pueden dificultar el manejo y la eficacia del tratamiento.

Papel de fosfomicina. Actualmente y según la recomendación de las últimas guías [16, 17] vancomicina se sigue considerando como primera opción terapéutica de la bacteriemia y endocarditis por SARM, junto con la daptomicina, ambas en monoterapia, a pesar de que se han descrito en la literatura fallos terapéuticos y la aparición de resistencias tanto a vancomicina como a daptomicina, que pueden llegar a ser de hasta el 15% [18, 19]. Concretamente las cepas de SARM con CMI para vancomicina mayores o iguales a 2 mg/L han aumentado de 5,6% en 2004 a 11,1% en 2009, asociándose además con unos peores resultados [20, 21].

En este contexto fosfomicina puede desempeñar un papel importante en la ampliación del armamentario terapéutico frente a este tipo de infecciones ya que presenta muy buena actividad frente a SASM y SARM, con tasas de sensibilidad superiores al 95%.

Terapia combinada. Varios estudios han analizado además la capacidad sinérgica de fosfomicina con diversos antibióticos [10]. En el caso concreto de SARM se ha visto como en presencia de fosfomicina SARM reduce la expresión de la PBP2A, aumentando así la sensibilidad a betalactámicos. Por ello en modelos experimentales de endocarditis (*in vitro* e *in vivo*) se ha evaluado la efectividad de fosfomicina combinada con diferentes betalactámicos contra SARM y cepas intermedias a glucopéptidos. De todas ellas, la combinación con imipenem en la más activa [22]. Este estudio multicéntrico evaluó la eficacia clínica y seguridad de fosfomicina asociada a imipenem como terapia de rescate para 16 pacientes con endocarditis por SARM o bacteriemia complicada. Los hemocultivos se negativizaron a las 72h después de la primera dosis en todos los casos, y la tasa de curación fue del 69% con sólo una muerte atribuible a SARM. La combinación fue segura en el 94% de los casos, aunque un paciente con cirrosis hepática falleció de fallo multiorgánico secundario a sobrecarga de sodio [23]. Más recientemente el mismo equipo ha realizado un ensayo clínico aleatorizado evaluando la eficacia y seguridad de imipenem asociado a fosfomicina en el tratamiento de bacteriemia por SARM y endocarditis, comparados con vancomicina sola. Aunque el estudio presentó defectos de reclutamiento y la muestra final no permitió un análisis robusto, proporciona una prueba de concepto que apoya futuras investigaciones [24].

Aunque la experiencia es limitada, se han observado también actividad sinérgica *in vitro* entre fosfomicina y daptomicina, y algunos casos han sido tratados con éxito [25,26]. Actualmente está en marcha un ensayo clínico [27] que aleatoriza pacientes con bacteriemia por SARM a tratamiento con daptomicina en monoterapia o combinado con fosfomicina. Existen también estudios acerca de la actividad sinérgica con linezolid con buenos resultados *in vitro* [28].

En 2013 la guía de la Sociedad Española de Quimioterapia sobre el tratamiento de la Infección Estafilocócica [29] situaba fosfomicina como opción terapéutica a tener en cuenta en la endocarditis por SARM sobre válvula nativa. Más recientemente otras guías [18, 30] han incluido su uso como alternativa en

combinación con cloxacilina, daptomicina o imipenem, en el tratamiento de las infecciones complicadas por SASM o SARM.

La bacteriemia por *S. aureus*, incluyendo endocarditis infecciosa, conlleva una elevada mortalidad y hasta un 50% de pacientes con fracaso de la terapia inicial con vancomicina y que requieren tratamiento de rescate. Por esta razón el empleo de nuevas estrategias, entre las cuales se incluye fosfomicina, es necesario para tratar efectivamente a estos pacientes y puede requerir terapias combinadas como terapia de rescate.

BACTERIEMIA / ENDOCARDITIS INFECCIOSA POR *ENTEROCOCCUS SPP*

Enterococcus spp se ha convertido en la tercera causa más frecuente de bacteriemia nosocomial, lo cual se asocia significativamente al riesgo de desarrollo de endocarditis infecciosa [15]. La endocarditis infecciosa enterocócica está causada principalmente por *Enterococcus faecalis* (90% de los casos) y, más raramente, por *E. faecium* (5%). El tratamiento médico de la endocarditis enterocócica supone un reto por dos motivos. Primero, los enterococos son altamente resistentes a la muerte inducida por antibióticos y suprimirlos requiere una administración prolongada (hasta 6 semanas) de combinaciones bactericidas sinérgicas de dos inhibidores de la pared celular (ampicilina más ceftriaxona) o un inhibidor de la pared celular con aminoglucósidos. En segundo lugar, debido a la resistencia de los enterococos a múltiples antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, y una creciente resistencia a glucopéptidos y aminoglucósidos [31]. La asociación de dosis altas de penicilina o ampicilina y un aminoglucósido (estreptomina o gentamicina) normalmente cura la endocarditis enterocócica, sin embargo la resistencia a aminoglucósidos supone un problema importante y una amenaza. Por ello se necesitan evaluar nuevas opciones terapéuticas tales como combinaciones sinérgicas [10]. Por estos motivos fosfomicina podría tener un papel útil y su asociación con ceftriaxona podría considerarse una opción terapéutica en el tratamiento antibiótico de la endocarditis por *E. faecalis*. [32]

BIBLIOGRAFÍA

1. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomycetes. Science 1969; 166:122-123. doi:10.1126/science.166.3901.122.
2. Skarzynski T, Mistry A, Wonacott A, Hutchinson SE, Kelly VA, Duncan K. Estructura de UDP-N-acetilglucosamina enolpiruvil transferasa, una enzima esencial para la síntesis de peptidoglicano bacteriano, complejo con sustrato UDP-N-acetilglucosamina y la droga fosfomicina. Estructura 4 1996;1465-1474. doi: 10.1016/S0969-2126(96)00153-0.
3. Anderson GG, Kenney TF, Macleod DL, Henig NR, O'Toole GA. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms on cultured airway cells by a fosfomicin/tobramycin antibiotic combination. Pathog Dis 2013; 67:39-45. doi:10.1111/2049-632X.12015.

4. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Invest Drugs* 2009;18:921–944. doi:10.1517/13543780902967624.
5. Descourouez JL, Jorgenson MR, Wergin JE, Rose WE. Fosfomicin synergy in vitro with amoxicillin, daptomycin, and linezolid against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from renal transplant patients with infected urinary stents. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:1518–1520. doi:10.1128/AAC.02099-12.
6. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:43–50. doi:10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
7. Falagas ME, Kastoris AC, Karageorgopoulos DE, Rafailidis PI. Fosfomicin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34:111–120. doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009.
8. Krause R, Patruta S, Daxbock F, Fladerer P, Wenisch C. The effect of fosfomicin on neutrophil function. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:141–146. doi:10.1093/jac/47.2.141.
9. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:359–368. doi:10.1007/s00228-010-0794-5.
10. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:82–83. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.09.002.
11. Navarro-San Francisco, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Feb;19(2):E72–9. doi: 10.1111/1469-0691.12091.
12. Rosso-Fernández, Sojo-Dorado, Barriga et al. Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FO-REST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015 Mar 31;5(3):e007363. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007363.
13. Kaasch AJ, Barlow G, Edgeworth JD et al. *Staphylococcus aureus* infection: a pooled analysis of five national prospective hospital-based cohort studies. *J Infect.* 2014 ; 68(3): 242–251. doi:10.1016/j.jinf.2013.10.015.
14. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Tleyjeh IM, Rybak MJ et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132:1435–1486. doi: 10.1161/CIR.0000000000000296.
15. Gasch O et al. Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1049–57. doi: 10.1111/1469-0691.12108
16. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e18e55. Doi: 10.1093/cid/ciq146.
17. Habib G, Lancelotti P, Antunes MJ. ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC): endorsed by European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J.* 2015;36:3075–3128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319
18. Gasch O, Camoez M, Domínguez MA, Padilla B, Pintado V, Almirante B, et al. Emergence of resistance to daptomycin in a cohort of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persistent bacteraemia treated with daptomycin. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:568–571. DOI: 10.1093/jac/dkt396.
19. Fowler VG Jr, Boucher HW, Corey GR et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *New Engl J Med* 2006; 355: 363. doi: 10.1056/NEJMoa053783
20. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2):193–200. Doi: 10.1086/524667
21. van Hal SJ, Jensen SO, Vaska VL, Espedido BA, Paterson DL, Gosbell IB. Predictors of mortality in *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Microbiol Rev.* 2012; 25(2):362–86. doi: 10.1128/CMR.05022-11
22. del Río A, García-de-la-Mària C, Entenza JM, Gasch O, Armero Y, Soy D, et al. Fosfomicin plus β -lactams as synergistic bactericidal combinations for experimental endocarditis due to methicillin-resistant and glycopeptide-intermediate *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60:478–486. doi:10.1128/AAC.02139-15.
23. del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and safety of fosfomicin 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.
24. Pericàs JM, Moreno A, Almela M, García-de-la-Mària C, Marco F, Muñoz P et al. Efficacy and Safety of Fosfomicin Plus Imipenem vs. Vancomycin for Complicated Bacteremia and Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Randomized Clinical Trial. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24(6):673–676. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.010.
25. Miró JM, Entenza JM, Del Río A et al. High-Dose daptomycin plus fosfomicin is safe and effective in treating MSSA and MRSA endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 4511–5. doi:10.1128/AAC.06449-11.
26. Chen et al: High-dose daptomycin and fosfomicin treatment of a patient with endocarditis caused by daptomycin-nonsusceptible

- Staphylococcus aureus: Case report. BMC Infectious Diseases 2011; 11:152. doi:10.1186/1471-2334-11-152.
27. Shaw E, Miró JM, Puig-Asensio M et al. Daptomycin plus fosfomicin versus daptomycin monotherapy in treating MRSA: protocol of a multicentre, randomised, phase III trial. BMJ Open 2015;5:e006723. doi:10.1136/bmjopen-2014-006723.
 28. Yu Xu- hong et al. In vitro activity of fosfomicin in combination with linezolid against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Antibiot (Tokyo). 2014 ;67(5):369-71. doi:10.1038/ja.2014.5.
 29. Mensa J, Soriano A, Llinares P, Barberán J, Montejo M, Salavert M et al. Guidelines for antimicrobial treatment of the infection by *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter. 2013;26 Suppl 1:1-84. PMID: 23824510
 30. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B et al. Executive summary of the 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): 626-32. Doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.014.
 31. Habib G et al. Guía ESC 2015 sobre el tratamiento de la endocarditis infecciosa. Rev Esp Cardiol. 2016;69(1):69.e1-e49. Doi:10.1016/j.recesp.2015.11.015.
 32. Farina C et al. In vitro Activity Effects of Twelve Antibiotics Alone and in Association against Twenty-Seven Enterococcus faecalis Strains Isolated from Italian Patients with Infective Endocarditis: High in vitro Synergistic Effect of the Association Ceftriaxone-Fosfomicin. Chemotherapy 2011;57:426-433. doi: 10.1159/000330458.