

Aspectos actuales en fosfomicina

Jesús Ruiz Ramos¹
Miguel Salavert Lleti²

Fosfomicina en las infecciones producidas por gramnegativos multirresistentes

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

²Unidad de Enfermedades Infecciosas (Área Clínica Médica). Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

RESUMEN

El alarmante aumento en las tasas de resistencia a los antibióticos comunicado entre varios patógenos ha generado el empleo de políticas de tratamiento alternativas. Dado que la disponibilidad de nuevos fármacos antimicrobianos es bastante limitada, la reevaluación de los antibióticos más antiguos constituye ahora una opción interesante. La fosfomicina, un análogo bactericida del fosfoenolpiruvato, utilizado anteriormente como tratamiento oral para las infecciones del tracto urinario no complicadas, ha interesado recientemente a los médicos de todo el mundo. En general, la resistencia avanzada descrita en las bacterias gramnegativas sugiere que la fosfomicina puede servir como una opción de tratamiento adecuada en pacientes con infecciones microbianas altamente resistentes. En esta revisión, y en referencia a los datos clave disponibles, se centra la atención en la posible extensión del uso de fosfomicina más allá de las infecciones del tracto urinario y contra bacterias gram-negativas multirresistentes.

Palabras clave: Fosfomicina, bacterias Gram negativas, multirresistencia, tratamiento antibiótico.

SITUACIÓN DE FOSFOMICINA EN EL PANORAMA ACTUAL DE RESISTENCIA EN GRAMNEGATIVOS

Con el incremento en la prevalencia de resistencia en el mundo de las bacterias en general, se ha generado la necesidad de desarrollar nuevos antibióticos y de recuperar antiguas sustancias cuando no se disponen de suficientes alternativas. Fosfomicina es un derivado del ácido fosfónico, inicialmente descrito y aislado a finales de los años sesenta a partir de cul-

tivos de especies de *Streptomyces*, que se comporta como un antibiótico bactericida análogo del fosfoenolpiruvato, de bajo peso molecular, amplio espectro y con actividad putativa frente a varias bacterias, incluyendo bastantes de las gramnegativas multirresistentes. Actúa mediante inhibición irreversible en una fase precoz de la síntesis de la pared celular, bloqueando el primer paso de la misma a nivel de la UDP-GlcNAc enolpiruvil-transferasa. Este mecanismo de acción único hace que la resistencia cruzada con otras clases de antibióticos sea menos probable y permite retener una actividad *in vitro* significativa frente a muchas bacterias tanto grampositivas como gramnegativas, incluyendo cepas con multirresistencia. De ahí que, recientemente, se halla incrementado en todo el mundo el interés de clínicos y microbiólogos por la fosfomicina en todas sus potenciales facetas de uso.

Resistencias en bacterias gramnegativas: posibilidades de tratamiento. Las resistencias de las bacterias gramnegativas se han convertido en la última década en una de las mayores amenazas para la salud pública a nivel mundial. La gravedad de las infecciones generadas por las mismas, su gran capacidad de transmisión y dispersión por el medio, la dificultad de utilizar un tratamiento empírico e incluso dirigido adecuado y la escasez de nuevos antibióticos frente a algunos bacilos gramnegativos (BGN) como *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y determinadas enterobacterias con múltiples mecanismos de resistencia ha generado una enorme preocupación en los sistemas sanitarios de todo el mundo [1]. Aparte de las complicaciones y la morbimortalidad atribuible que conlleva implícitas la multirresistencia, se ha comprobado también la repercusión de esta carga de enfermedad en la calidad de vida, discapacidad, inducción de dependencia y, por ello, sobre la sostenibilidad del sistema social y sanitario.

Sin olvidar la producción de AmpC, la aparición y disseminación de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y de

Correspondencia:
Miguel Salavert Lleti.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.
Av. Fernando Abril Martorell, nº 106; Valencia 46026.
Tífono.: 961244000; extensión 440354.
E-mail: Salavert_mig@gva.es

carbapenemasas es, a día de hoy, el problema de resistencia antibiótica de mayor importancia tanto por su dificultad de tratamiento como por su aumento exponencial en la última década, siendo las cepas productoras de las mismas las principalmente involucradas en infecciones nosocomiales o relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS). Un gran mayoría de ellas se caracterizan por presentar, además de la pérdida de actividad frente a agentes β -lactámicos, una notable resistencia a otras familias de antibióticos habitualmente empleados como las quinolonas o los aminoglucósidos, debido a la acumulación de múltiples mecanismos de resistencia o a la trasmisión de plásmidos que trasportan genes de resistencia adicionales [2-4].

La limitación de nuevas alternativas frente a este tipo de cepas bacterianas ha generado que, durante la última década, antibióticos como la fosfomicina hayan adquirido una gran importancia como estrategias de rescate o posibilidades de combinación para el tratamiento de infecciones causadas por estas bacterias multirresistentes [5]. No obstante, la recuperación de estos antiguos antibióticos para el manejo de infecciones complejas requiere un conocimiento y actualización de sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas para optimizar su eficacia y minimizar los importantes eventos adversos asociados ocasionalmente a los mismos.

Espectro de acción de fosfomicina frente a bacterias gramnegativas. Fosfomicina presenta una buena actividad frente a bacterias gramnegativas como *Haemophilus influenzae* y la mayor parte de las enterobacterias (figura 1), incluyendo *Citrobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens* y *Shigella* spp.,[6-8] con una CMI entre 0,25 y 16 mg/L en la mayor

parte de los aislados, aunque se ha observado que algunas de ellas, pueden alcanzar valores de hasta 64 mg/L. Otras enterobacterias tales como *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter* spp. o *Morganella morganii* presentan una sensibilidad menor a este antibiótico, con CMI situadas entre 16 y 64 mg/L.

Entre los BGN no fermentadores, *P. aeruginosa* y *A. baumannii* presentan una sensibilidad moderada a fosfomicina, con unos valores de CMI también situados entre 16 y 64 mg/L [9]. Fosfomicina presenta así mismo actividad frente a cepas de *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica*. Frente a especies del género *Bordetella*, *Legionella*, *Pasteurella* o *Vibrio*, su actividad es moderada [10, 11]. Especies como *Burkholderia cepacea*, *S. maltophilia* o algunas especies del género *Acinetobacter* no son sensibles a fosfomicina [9], como se muestra en la figura 1.

Por otro lado, fosfomicina ha demostrado presentar una buena actividad para penetrar en el interior de los biofilm de bacterias gramnegativas, tanto en monoterapia como en terapia combinada, presentando una excelente actividad erradicadora [12-14].

Actividad de fosfomicina frente a gramnegativas multirresistentes. Como se ha comentado anteriormente, durante los últimos años hemos asistido a un incremento notable en las resistencias a fármacos habitualmente empleados para el manejo de infecciones diversas por bacterias gramnegativas, tales como quinolonas, β -lactámicos o aminoglucósidos. En este entorno de crecientes resistencias, antibióticos clásicos entre los que se encuentran la fosfomicina, cloranfenicol, cefamicinas, temocilina, polimixinas (colistina) y tetraciclinas (minociclina) o gliciliclinas (tigeciclina), continúan siendo una de las escasas alternativas disponibles.

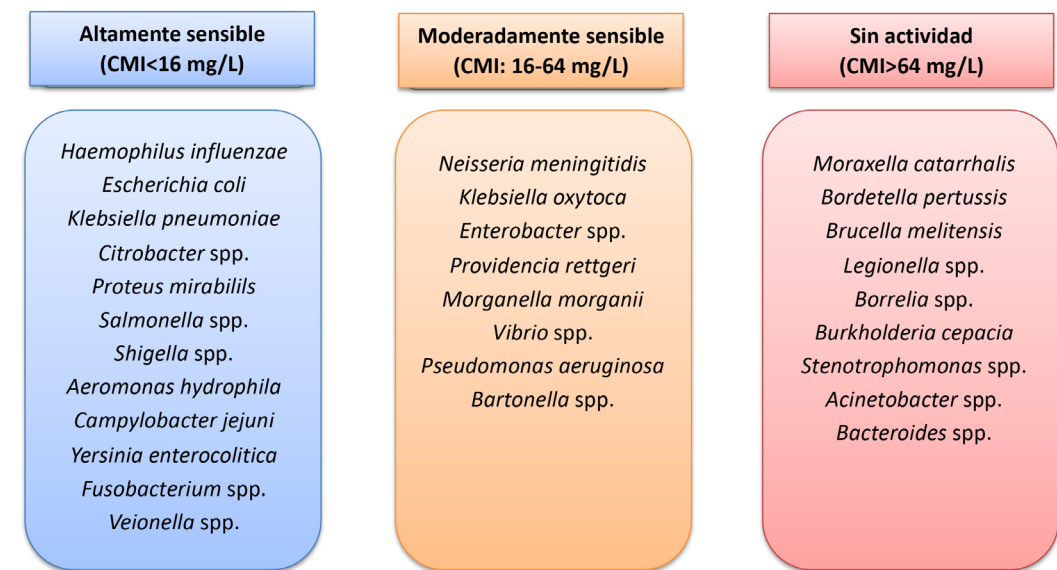


Figura 1 | Sensibilidad a fosfomicina de especies de bacterias gramnegativas

Fosfomicina ha demostrado presentar en múltiples estudios una buena actividad *in vitro* frente a enterobacterias productoras de BLEE. El valor de la CMI para inhibir el 90% de cepas de *E. coli* con BLEE (CMI₉₀) se encuentra habitualmente en 2-4 mg/L, aunque en países asiáticos se ha observado una mayor resistencia a la misma (CMI₉₀ hasta de 128 mg/L) [15]. Otras enterobacterias presentan de forma más evidente una disminución de su sensibilidad a fosfomicina tras la adquisición de BLEE. Así, las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE presentan un valor de CMI₉₀ que varía entre 32 y >1.024 mg/L [16], superiores a las cepas sin este mecanismo de resistencia.

Sin embargo, cabe destacar que se ha observado un incremento de la resistencia a fosfomicina entre las enterobacterias, cada vez con mayor multirresistencia, en ciertas regiones geográficas durante los últimos años. En su estudio, Rodríguez-Avial et al. mostraron en más de 16.000 cepas de *E. coli* productoras de BLEE un descenso significativo de la sensibilidad a fosfomicina desde el año 2005 al 2011. No obstante, la actividad de fosfomicina durante el último periodo se mantuvo por encima del 80% [17], mientras que la resistencia a ciprofloxacino fue del 78,2%, a cotrimoxazol del 62,3% y a amoxicilina-clavulánico del 55,3%. En otros estudios, fosfomicina muestra una buena actividad frente a las cepas de *E. coli* productoras de BLEE, con porcentajes de resistencia entre el 2,6% [18] y el 10%. Por tanto, fosfomicina sigue constituyendo una buena alternativa terapéutica en estos casos. La impresión que transmiten estos datos y los de otros estudios similares es que el fenómeno de co-resistencia en las enterobacterias productoras de BLEE en relación a las quinolonas y cotrimoxazol es mayor y más frecuente, y de mucho menor grado en asociación con fosfomicina.

Respecto a las enterobacterias productoras de carbapenemasas (EPC), la mayor parte de los datos proceden de estudios realizados con cepas de *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas de clase A, como las denominadas KPC. La sensibilidad de estas cepas a fosfomicina oscila entre el 39 y

el 100% de acuerdo a diferentes estudios [15, 19, 20]. Cabe destacar que fosfomicina también mantiene actividad frente a cepas de enterobacterias que presentan el plásmido *mcr-1*, elemento genético móvil conocido por generar resistencia a la colistina. Un estudio que identificó 19 cepas portadoras de este plásmido, entre 390 enterobacterias con resistencia a colistina, mostró que en todas ellas se mantenían la sensibilidad a la fosfomicina [21].

La actividad de fosfomicina frente a BGN no fermentadores como *P. aeruginosa* o *A. baumannii* en situación de multirresistencia es menos predecible y altamente variable en función de los fenotipos presentes en diferentes entornos epidemiológicos [15, 16]. El mecanismo de acción particular de este antibiótico le convierte en una alternativa muy atractiva para utilizarlo en combinación con otros agentes basados en la sinergia o adición observadas en estudios *in vitro*. De hecho, son múltiples los estudios que han demostrado la eficacia clínica de la combinación con antibióticos como carbapenémicos o colistina [22-24]. La terapia combinada con fosfomicina en el manejo de infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes es consistente con las tendencias actuales del manejo de las infecciones causadas por estas cepas [25, 26].

USO CLÍNICO DE FOSFOMICINA EN EL MANEJO DE INFECCIONES POR GRAM NEGATIVOS MULTIRRESISTENTES

Dada sus características farmacocinéticas (tabla 1), su particular mecanismo de acción y su conservado espectro frente a cepas multirresistentes, el interés en el uso de fosfomicina ha crecido de forma muy relevante más allá de su tradicional aplicación en el manejo de infección urinaria no complicada.

Infección por bacterias multirresistentes. Durante la última década se han publicado numerosas guías y consensos de manejo de infecciones por bacterias multirresistentes, que

Tabla 1	Propiedades farmacocinéticas y penetración en tejidos de fosfomicina y otros antibióticos utilizados en el manejo de infecciones por bacterias gramnegativas multirresistentes			
	Fosfomicina	Meropenem	Tigeciclina	Amikacina
Vd (L/kg)	0,4-0,5	0,2-0,4	7-9	0,2-0,4
Unión a proteínas (%)	<5%	<5%	75-85%	<5%
Eliminación renal (%)	35-50%	75-80%	30%	>95%
Pulmón	30-50%	20-40%	5-30%	10-15%
Tejido subcutáneo	40%	70-80%	80-100%	20-30%
Humor acuoso	15%	5-8%	10%	8-10%
Hueso	20%	15-20%	350-450%	10%
LCR	65%	5-20%	10-52%	10-20%

Vd: volumen de distribución; (%) porcentaje de la propiedad, parámetro o grado de penetración tisular; LCR: líquido cefalorraquídeo.

plantean alternativas al uso de los antibióticos tradicionales. La Guía Española de manejo de infecciones por enterobacterias multirresistentes incluye a la fosfomicina como una alternativa relevante al tratamiento de este tipo de infecciones, al mismo nivel de fármacos como colistina, tigeciclina o aminoglucósidos (Nivel C-III) [27]. Pese a disponer de experiencia limitada, los autores de la misma concluyen que podría ser una opción adecuada, a dosis elevadas (4–6 g/6h u 8 g/8h) siempre en combinación con otros antibióticos.

Un revisión publicada por la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Enfermedades Infecciosas en el año 2014 concluyó que fosfomicina debería ser una alternativa válida en el manejo de infecciones por cepas multirresistentes, habiendo mostrado una buena tolerancia en los estudios publicados e insistiendo de nuevo en la necesidad de su uso en tratamiento combinado por su efecto sinérgico con otros antibióticos y para minimizar la generación de resistencias [28]

Recientemente se han publicado dos guías de manejo de infecciones causadas por *P. aeruginosa*. La guía de la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) considera que fosfomicina podría ser una alternativa en tratamiento dirigido combinado frente a cepas resistentes a otros antibióticos, en dosis de 16 a 24 g/día [29]. Por otro lado, la revisión publicada por Bassetti et al. ofrece un paso más, indicando a la fosfomicina como un posible tratamiento empírico junto a un β -lactámico potencialmente activo en pacientes con alta sospecha de infección *P. aeruginosa* [30].

Infección del tracto urinario. La infección del tracto urinario constituye la indicación más ampliamente extendida para fosfomicina, habiendo sido utilizada desde su comercialización para el manejo de infecciones urinarias complicadas agudas y crónicas, tanto en adultos como en población pediátrica. En el tratamiento de la cistitis no complicada, la formulación de fosfomicina-trometamol constituye el tratamiento de primera línea, junto a nitrofurantoína, en dosis de 3 g en adultos y 1 g en población pediátrica [31, 32].

No obstante, fosfomicina ha cobrado una especial importancia en los últimos años en el manejo de infecciones urinarias complicadas causadas por cepas de bacterias gramnegativas multirresistentes tanto por vía intravenosa como intramuscular, a dosis de 12 a 18 g/día. Su empleo ha sido aplicado con éxito tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros agentes, incluyendo aminoglucósidos, tigeciclina, colistina, piperacilina/tazobactam o carbapenémicos [33, 34], y mostrando una alta tasa de respuesta tanto frente a enterobacterias como ante *Pseudomonas* spp. De hecho, algunos autores recomiendan el uso de fosfomicina en las sepsis de origen urinario causadas por enterobacterias productoras de BLEE en las que el uso de carbapenémicos no esté indicado [32]. No obstante, las guías de práctica clínica aún no incluyen el uso de fosfomicina entre las alternativas de manejo empírico de sepsis urinarias con alta sospecha de BLEE [35–38]. A día de hoy están pendientes de su publicación los resultados del estudio FOREST [39], un interesante ensayo clínico en el que se

compara el uso de fosfomicina en monoterapia vs. meropenem en el manejo de las bacteriemias de origen urinario causadas por enterobacterias, cuyos resultados permitirán posicionar más claramente a la fosfomicina en el manejo de infecciones urinarias por gramnegativos multirresistentes.

Infección pulmonar. Fosfomicina ha mostrado una buena capacidad de penetración en el tejido pulmonar, con valores situados entre el 32 y el 53% (tabla 1) en pacientes con neumonía respecto a la dosis administrada y alcanzada en sangre [40]. Es por ello que se ha planteado como una alternativa en el manejo de neumonías predominantemente de origen nosocomial con resistencias a los antibióticos habitualmente empleados. Cabe destacar que en los casos publicados de infección pulmonar por gramnegativos multirresistente tratados con éxito con fosfomicina intravenosa, ésta se ha utilizado en combinación con otros antibióticos, incluyendo carbapenémicos, tigeciclina o colistina [41]. Existe igualmente experiencia en el uso de fosfomicina por vía intravenosa en combinación con otros fármacos para el manejo de las exacerbaciones causadas por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, observando una buena respuesta y tolerancia al tratamiento [42]. Actualmente, fosfomicina no se encuentra presente en las guías de manejo de la neumonía nosocomial como tratamiento empírico [43], aunque las pequeñas experiencias publicadas podrían hacerla considerar en aquellos centros con alta tasa de neumonías por gramnegativos y elevadas resistencias a β -lactámicos cuando se mantenga una buena sensibilidad a este antibiótico.

Respecto a la terapia nebulizada adyuvante, actualmente se encuentran activos varios estudios para comprobar su eficacia en el manejo de la neumonía, principalmente junto a aminoglucósidos. En un ensayo clínico aleatorizado publicado recientemente en neumonía asociada a la ventilación mecánica por gramnegativos, su administración conjunta con amikacina mediante un sistema de inhalación especial no demostró beneficios, en cuanto a curación clínica y mortalidad, frente al brazo de placebo y tratamiento antibiótico intravenoso, pese a observarse una reducción de la carga bacteriana [44]. Es por ello que, dada la reducida y controvertida experiencia con esta vía, se debe reservar su uso para aquellas situaciones en las que exista una sospecha de alto inóculo pulmonar y sin otras alternativas disponibles.

Infección osteoarticular. Pese a que en la infección osteoarticular los microorganismos grampositivos suponen el mayor número de casos, las infecciones por gramnegativos han experimentado un notable incremento durante la última década [45], suponiendo una dificultad añadida a la antibioterapia por su facilidad para desarrollar resistencias en tratamientos prolongados y las dificultades de seleccionar antibióticos activos con una buena penetración en el tejido osteoarticular (tabla 1). Sirot et al. [46] determinaron la capacidad de fosfomicina para penetrar en tejido óseo en 20 pacientes, encontrando que las concentraciones alcanzadas tras la administración de

una dosis de 4 g eran de 19,6 y 10 mg/mL tras una y tres horas de administración, suponiendo un 15% de las concentraciones alcanzadas en sangre. Otros autores también han encontrado concentraciones elevadas de fosfomicina tanto en hueso como en líquido intersticial [47], poniendo de manifiesto la posibilidad de tratamiento con este fármaco. A ello debe sumarse la citada actividad de fosfomicina frente a bacterias que forman y viven en biofilms, el cual constituye el principal mecanismo de persistencia bacteriana en las prótesis articulares, siendo el causante del fracaso al tratamiento antimicrobiano.

Fosfomicina ha demostrado en estudios *in vitro* una actividad erradicadora superior a otros antibióticos como gentamicina, tigeciclina o colistina frente a cepas de *E. coli* productoras de BLEE en materiales protésicos [48], por lo que podría considerarse como una buena alternativa en el manejo de infecciones asociadas a prótesis osteoarticulares causadas por cepas multirresistentes, pese a que es necesaria una mayor evidencia clínica para recomendar su uso.

Endocarditis. Al igual que con otros fármacos, la información relativa al uso de fosfomicina en endocarditis causadas por gramnegativos es reducida, habiéndose demostrado su actividad únicamente en modelo animales [49]. Es por ello que las guías europeas (ESC) [50] y americanas (IDSA) [51] no incluyen este fármaco como un candidato en el manejo de este tipo de infecciones bacteriémicas de origen endovascular. No obstante, es conocida la actividad de este fármaco frente a grampositivos como *S. aureus* resistente a meticilina, donde se ha constatado su actividad sinérgica con antibióticos como imipenem [52]. Este hecho hace suponer que esta combinación pudiera tener fundamento en el manejo de la endocarditis por bacterias gramnegativas.

Infecciones en Sistema Nervioso Central (SNC). Pese a la corta experiencia publicada con fosfomicina en el manejo de infecciones en SNC, dos características del fármaco le hacen ser una alternativa atractiva para el manejo de infecciones del SNC de origen nosocomial, en las que predominan los BGN. En primer lugar y como se comentó anteriormente, presenta una buena actividad erradicadora de los biofilms, los cuales juegan un papel relevante en las infecciones persistentes de pacientes con drenajes ventriculares. De hecho, un estudio reciente en 1.642 muestras de LCR obtenidos a través de drenajes ventriculares, cerca del 7,5% presentaban un resultado positivo para aislados de bacilos gramnegativos, siendo la mitad de las cepas estudiadas productoras de biofilm [53]. Por otro lado, fosfomicina exhibe una buena capacidad de paso a través de la barrera hematoencefálica, con una penetración que se sitúa cerca del 30% [54], superior a la de los glicopéptidos, aminoglucósidos y a bastantes de los β -lactámicos. Así, su difusión en LCR y en colecciones cerebrales es buena, tanto con meninges inflamadas como no inflamadas, por lo que su C_{LCR} es superior a la CMI de las bacterias sensibles (tabla 1).

A pesar de que la experiencia descrita es limitada, existen series de casos de infecciones del SNC por enterobacterias produc-

toras de BLEE tratadas con éxito con fosfomicina [55], por lo que podría considerarse como una alternativa en el manejo de estas infecciones cuando existan escasas opciones terapéuticas.

Infecciones gastrointestinales. Fosfomicina presenta una buena actividad frente a los principales patógenos gramnegativos implicados en gastroenterocolitis, incluyendo aislados de *Campylobacter*, *E. coli*, *Salmonella* spp. y *Shigella* [56]. Por otro lado, su estructura facilita una buena difusión en el tejido digestivo tras su administración sistémica, por lo que ha sido ampliamente utilizada desde hace décadas para el tratamiento de estas infecciones [48]. De hecho, un estudio en 118 niños demostró que fosfomicina era capaz de erradicar de forma eficaz cepas de *E. coli* O157:H7, productoras de toxina Shiga-like y en consecuencia de cuadros clínicos enterohemorrágicos, por lo que su utilización en los primeros 5 días de la enfermedad podría reducir el riesgo y la aparición del *síndrome hemolítico urémico* [57]. Este carácter protector de fosfomicina adquiere aún más valor teniendo en cuenta la controversia existente en relación al papel no definido del tratamiento antibiótico en esta infección e incluso de que el uso previo de antibióticos pudiera ser un factor de riesgo significativo para el desarrollo del citado síndrome.

Respecto a su aplicación en el manejo de infección intra-abdominal secundaria o terciaria, su actividad frente a enterobacterias productoras de BLEE y carbapenemasas hacen que este fármaco pueda resultar una alternativa atractiva, a pesar de que la experiencia descrita hasta la fecha es aún reducida [58, 59].

FOSFOMICINA Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO COMBINADO

En una reciente encuesta realizada en el seno de un estudio europeo de opiniones expertas para explorar el manejo antibiótico contemporáneo de las infecciones hospitalarias causadas por bacterias gramnegativas resistentes a los carbapenémicos, la combinación de una polimixina junto a un carbapenem fue la asociación más utilizada en la mayoría de casos, aunque las combinaciones de polimixinas con tigeciclina, un aminoglucósido, fosfomicina y rifampicina fueron también frecuentes [60]. Se prescribió terapia de combinación al menos ocasionalmente en el 99,1% de los hospitales participantes (114 de 115) siendo considerada con mayor frecuencia al tratar bacteriemias, neumonías e infecciones del SNC, de forma similar entre enterobacterias, *P. aeruginosa* y *A. baumannii*. La monoterapia se usó para el tratamiento de las infecciones complicadas del tracto urinario, usualmente con un aminoglucósido o una polimixina, y menos frecuentemente con fosfomicina. El objetivo de la terapia de combinación fue mejorar la efectividad del tratamiento y prevenir el desarrollo de resistencia. En general, los encuestados compartieron la idea errónea de que la terapia de combinación, la estrategia preferida, estaba respaldada por evidencias científicas sólidas y de alta calidad [60].

En el tratamiento de las infecciones intraabdominales y en las de piel y tejidos blandos causadas por enterobacterias productoras de carbapenemasas, las combinaciones dobles de tigeciclina con un carbapenem o un aminoglucósido fueron las más comunes y en el caso de las infecciones de tracto urinario complicadas lo fue la asociación de un aminoglucósido con fosfomicina (34/105, 32,4%). En el caso de infecciones causadas por *P. aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos, el tratamiento combinado unió al cuerpo central de la polimixina (colistina) un carbapenem (54,7% en el caso de las bacteriemias), un aminoglucósido o fosfomicina. En terapia de combinación triple la polimixina se unió a un carbapenem y habitualmente más a fosfomicina que a un aminoglucósido para evitar nefrotoxicidad sumatoria [60].

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, un estudio de cohortes retrospectivas en el cual se pretendió investigar el efecto de la terapia más apropiada y del tratamiento de combinación más adecuado sobre la mortalidad de los pacientes con bacteriemia causada por enterobacterias productoras de carbapenemasas [61]. El tratamiento apropiado se asoció con un efecto protector sobre la mortalidad y la terapia de combinación se relacionó con una mejoría en supervivencia, pero solo en el subgrupo de pacientes clasificado con un score de mortalidad elevado de inicio. Por ello, los autores concluían que en el manejo de la bacteriemia por enterobacterias productoras de carbapenemasas los pacientes deben recibir un tratamiento apropiado precoz, lo más cercano al diagnóstico, y que la monoterapia debería reservarse para los episodios clasificados mediante el score en un estrato de baja mortalidad [61]. Las combinaciones más frecuentemente usadas fueron las de colistina más tigeciclina (31%), aminoglucósidos más tigeciclina (35%) y colistina más carbapenem (44%). La mortalidad global de las monoterapias fue del 41%, y la de las terapias de combinación en su conjunto del 35%, siendo del 33% para las combinaciones que incluyeron la fosfomicina, si bien este antibiótico sólo fue utilizado en 10 de los 343 episodios de bacteriemia con tratamiento apropiado (78% de la serie; 22% recibieron tratamiento inapropiado). La mortalidad en los casos de combinaciones con fosfomicina fue más elevada (40%) entre los pacientes con el score de alto riesgo (valor entre 8-15) respecto a los enfermos con score de bajo riesgo de mortalidad (valor entre 0-7). Debe tenerse en cuenta que en este estudio el microorganismo más frecuente fue *K. pneumoniae* (85% de las bacteriemias) y que el tipo más frecuente de carbapenemasa fue la KPC (aproximadamente en el 75%).

En una exhaustiva y reciente revisión sobre el tratamiento de las infecciones causadas por enterobacterias productoras de AmpC, BLEE y carbapenemasas se incluyen valoraciones y posicionamientos muy detallados del papel de la fosfomicina en el manejo de las mismas [62]. De nuevo se resalta la posibilidad de tratamiento en monoterapia en sólo una serie de síndromes infecciosos, como las infecciones del tracto urinario, pero también se advierte de que hasta que no se disponga

de los resultados de una serie de estudios en marcha [39, 63], no se pueden hacer aún recomendaciones firmes acerca del tratamiento de las enterobacterias productoras de BLEE o de AmpC solo con fosfomicina. En el caso de las enterobacterias productoras de carbapenemasas se aboga por las terapias de combinación dado que la eficacia en monoterapia es dudosa para algunos de los fármacos activos *in vitro*, incluyendo aquí a las polimixinas, la tigeciclina y la fosfomicina. De ahí el interés en explorar los tratamientos de combinación para encontrar un potencial efecto sinérgico o aditivo entre algunos de estos antibióticos. Debido a la escasez de información, la fosfomicina no es una primera opción contra las infecciones graves por enterobacterias productoras de carbapenemasas cuando hay otros medicamentos activos disponibles, y menos en monoterapia, pero puede ser necesaria en algunos casos de pacientes con escasas opciones. Entre las recomendaciones expresas, fosfomicina se incluye entre los fármacos de acompañamiento para sumarse a combinaciones dobles o triples, tanto si el antibiótico principal es un β -lactámico como si se trata de colistina, según se mantenga o no la sensibilidad a los diversos agentes β -lactámicos de potencial uso (ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam; alternativamente, meropenem [si las CMI son ≤ 8 mg/L] o ceftazidima o aztreonam). En el caso de resistencia a β -lactámicos y colistina, fosfomicina acompañaría a un aminoglucósido y tigeciclina [62]. En tales casos se recomiendan dosis altas de fosfomicina, de 16 a 24 g por día, en combinación.

Las posibilidades de uso de fosfomicina en regímenes de combinación también se han contemplado e incluido en otras recientes guías sobre el manejo de las infecciones por BGN multirresistentes en receptores de trasplante de órgano sólido [64]. En concreto, fosfomicina es preferida para su empleo en tratamientos combinados triples, asociada a otros dos antibióticos activos (un carbapenem sólo cuando el valor de CMI ≤ 8 mg/L, administrado a dosis altas y en perfusión extendida) y sobre todo en infecciones de tracto urinario, aunque se pueda utilizar en otros síndromes infecciosos y bacteriemias de diverso origen [65]. Sólo en casos de infecciones menos invasivas o de menor gravedad, especialmente en las urinarias, el paciente se podría beneficiar de un tratamiento libre de carbapenémicos con colistina, aminoglucósidos o fosfomicina en monoterapia.

CONCLUSIONES

En un entorno creciente de resistencias entre las bacterias gramnegativas, fosfomicina se ha posicionado como una alternativa a considerar en el tratamiento de las mismas, tanto por su sostenida actividad frente a estas cepas como por sus propiedades farmacocinéticas y actividad frente a los biofilms [66]. Debe contemplarse siempre el riesgo de emergencia de subpoblaciones resistentes bajo monoterapia y prevenirse por ello. Aunque las tasas de sensibilidad son variables según regiones, las resistencias parecen incrementarse en contextos de alto uso de fosfomicina y junto a la exposición ante patógenos multirresistentes [67]. Más allá de las infecciones urinarias como principal foco de prescripción [68, 69], su excelente

capacidad de difusión a diferentes tejidos le otorga una gran versatilidad en el manejo de las infecciones por gramnegativos en otros variados tipos de síndromes infecciosos [70]. Todo ello hace a fosfomicina uno de los comodines clave de acompañamiento en la terapia combinada según diferentes guías y documentos de recomendaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Curcio D. Multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: are you ready for the challenge? *Curr Clin Pharmacol* 2014; 9(1):27-38. PMID: 23489027.
- Cubero M, Cuervo G, Dominguez MÁ, Tubau F, Martí S, Sevillano E, et al. Carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible isogenic isolates of *Klebsiella pneumoniae* ST101 causing infection in a tertiary hospital. *BMC Microbiol* 2015; 15:177. doi: 10.1186/s12866-015-0510-9. PMID: 26335352; PMCID: PMC4559076.
- Moradali MF, Ghods S, Rehm BH. *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle: A Paradigm for Adaptation, Survival, and Persistence. *Front Cell Infect Microbiol* 2017; 7:39. doi: 10.3389/fcimb.2017.00039. eCollection 2017. PMID: 28261568; PMCID: PMC5310132.
- Vaidya VK. Horizontal Transfer of Antimicrobial Resistance by Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae*. *J Lab Physicians* 2011; 3(1):37-42. doi: 10.4103/0974-2727.78563. PMID: 21701662; PMCID: PMC3118055.
- Sastry S, Doi Y. Fosfomicin: Resurgence of An Old Companion. *J Infect Chemother* 2016; 22(5):273-80. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.010. PMID: 26923259.
- Samonis G, Maraki S, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Kastoris AC, Falagas ME. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative nonurinary bacteria to fosfomicin and other antimicrobials. *Future Microbiol* 2010; 5(6):961-70. doi: 10.2217/fmb.10.47. PMID: 20521939.
- Stock I, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*, *Shigella*, *E. vulneris*, and *E. hermannii* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 33(3):187-99. PMID: 10092968.
- Fukuyama M, Furuhashi K, Oonaka K, Hara T, Sunakawa K. [Antibacterial activity of fosfomicin against the causative bacteria isolated from bacterial enteritis]. *Jpn J Antibiot* 2000; 53(7):522-31. PMID: 11019386.
- 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(2):111-20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.03.009. PMID: 19403273.
- Reparaz J, Fernández C. Sensitivity of *Vibrio* spp. to fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 Suppl 1:58-62. PMID: 832545.
- Gutiérrez Martín CB, Rodríguez Ferri EF. In vitro susceptibility of *Pasteurella multocida* subspecies *multocida* strains isolated from swine to 42 antimicrobial agents. *Zentralblatt Bakteriell Int J Med Microbiol* 1993; 279: 387-93. PMID: 8219509.
- Cai Y, Fan Y, Wang R, An M-M, Liang B-B. Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomicin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64(3):563-6. DOI: 10.1093/jac/dkp224. PMID: 19561148.
- 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(1):39-45. DOI: 10.1111/2049-632X.12015. PMID: 23620118; PMCID: PMC4939271.
- Corvec S, Furustrand T, Tafin U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(3):1421-7. DOI: 10.1128/AAC.01718-12. PMID: 23295934; PMCID: PMC3591882.
- Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomicin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2016; 47(4): 269-85. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.02.001. PMID: 27013000.
- Sastry S, Clarke LG, Alrowais H, Query AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical Appraisal of Fosfomicin in the Era of Antimicrobial Resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (12): 7355-61. doi: 10.1128/AAC.01071-15. PMID: 26369978; PMCID: PMC4649162.
- Rodríguez-Avial C, Rodríguez-Avial I, Hernández E, Picazo JJ. [Increasing prevalence of fosfomicin resistance in extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urinary isolates (2005-2009-2011)]. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26(1):43-6. PMID: 23546462.
- De Cueto M, López L, Hernández JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomicin against extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(1):368-70. DOI: 10.1128/AAC.50.1.368-370.2006. PMID: 16377714; PMCID: PMC1346795
- Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29(2): 321-47. DOI: 10.1128/CMR.00068-15. PMID: 26960938; PMCID: PMC4786888
- Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomicin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45(1):66-70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010. PMID: 25450805.
- Castanheira M, Griffin MA, Deshpande LM, Mendes RE, Jones RN, Flamm RK. Detection of mcr-1 among *Escherichia coli* Clinical Isolates Collected Worldwide as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program in 2014 and 2015. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(9):5623-4. DOI: 10.1128/AAC.01267-16. PMID: 27401568; PMCID: PMC4997847.
- 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 fosfomicin versus intravenous colistin plus fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39(3):271-2. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.11.012. PMID: 22236455.
- Sirijatuphat R, Thamlikitkul V. Preliminary study of colistin versus

- colistin plus fosfomicin for treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58(9): 5598-601. doi: 10.1128/AAC.02435-13; PMID: 24982065.
24. Dinh A, Salomon J, Bru JP, Bernard L. Fosfomicin: efficacy against infections caused by multidrug-resistant bacteria. *Scand J Infect Dis.* 2012; 44(3):182-9. doi: 10.3109/00365548.2011.616221; PMID: 22176655.
 25. Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(12): 1123-40. doi: 10.1080/14787210.2017.1410434; PMID: 29172792.
 26. Perez F, El Chakhtoura NG, Papp-Wallace KM, Wilson BM, Bonomo RA. Treatment options for infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: can we apply «precision medicine» to antimicrobial chemotherapy? *Expert Opin Pharmacother* 2016; 17(6):761-81. doi: 10.1517/14656566.2016.1145658. PMID: 26799840; PMID: PMC4970584.
 27. Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Cobos-Trigueros N, Fresco G, Navarro-San Francisco C, Gudiol C, et al. Executive summary of the diagnosis and antimicrobial treatment of invasive infections due to multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. *Guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015; 33(5):338-41. doi: 10.1016/j.eimc.2014.11.015. PMID: 25563393.
 28. Reffert JL, Smith WJ. Fosfomicin for the Treatment of Resistant Gram-Negative Bacterial Infections: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther* 2014; 34(8):845-57. doi: 10.1002/phar.1434. PMID: 24782335.
 29. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter* 2018; 31(1):78-100. PMID: 29480677; PMID: PMC6159363.
 30. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context* 2018; 7: 212527. doi: 10.7573/dic.212527. PMID: 29872449; PMID: PMC5978525.
 31. 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; 33(10):679.e1-679.e21. doi: 10.1016/j.eimc.2015.03.024. PMID: 25976754.
 32. De Cueto M, Aliaga L, Alós J-I, 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(5):314-20. doi: 10.1016/j.eimc.2016.11.005. PMID: 28017477.
 33. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, van Duin D. Experience with fosfomicin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(11):5744-8. doi: 10.1128/AAC.00402-12. PMID: 22926565; PMID: PMC3486602.
 34. Giancola SE, Mahoney MV, Hogan MD, Raux BR, McCoy C, Hirsch EB. Assessment of Fosfomicin for Complicated or Multidrug-Resistant Urinary Tract Infections: Patient Characteristics and Outcomes. *Chemotherapy* 2017; 62(2):100-4. doi: 10.1159/000449422. PMID: 27788499.
 35. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2013; 41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941.
 36. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, et al. EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU)*. *Eur Urol* 2001; 40(5):576-88. PMID: 11752870.
 37. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, Colgan R, Geerlings SE, Rice JC. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Catheter Associated Urinary Tract Infection in Adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50(5):625-63. PMID: 20175247.
 38. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, 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(5): e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257. PMID: 21292654.
 39. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavin-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2015; 5(3):e007363. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007363>. PMID: 25829373; PMID: PMC4386243.
 40. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, Dittrich P, et al. Extracellular concentrations of fosfomicin in lung tissue of septic patients. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(5):995-8. doi: 10.1093/jac/dkq070. PMID: 20228081.
 41. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S, Dimopoulos G, Kalogirou M, Katsiari M, et al. Outcomes of critically ill intensive care unit patients treated with fosfomicin for infections due to pandrug-resistant and extensively drug-resistant carbapenemase-producing Gram-negative bacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(1): 52-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2013.09.010. PMID: 24183799.
 42. Mirakhor A, Gallagher MJ, Ledson MJ, Hart CA, Walshaw MJ. Fosfomicin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2(1):19-24. DOI: 10.1016/S1569-1993(02)00143-1. PMID: 15463841.
 43. Wilke M, Grube R. Update on management options in the treatment of nosocomial and ventilator assisted pneumonia: re-

- view of actual guidelines and economic aspects of therapy. *Infect Drug Resist* 2013; 7:1-7. doi: 10.2147/IDR.S25985. PMID: 24379684; PMCID: PMC3872224.
44. Kollef MH, Ricard J-D, Roux D, Francois B, Ischaki E, Rozgonyi Z, et al. A Randomized Trial of the Amikacin Fosfomicin Inhalation System for the Adjunctive Therapy of Gram-Negative Ventilator-Associated Pneumonia: IASIS Trial. *Chest* 2017; 151(6):1239-46. doi: 10.1016/j.chest.2016.11.026. PMID: 27890714.
45. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Ribera A, Tubau F, et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(3):254.e1-8. doi: 10.1016/j.cmi.2014.09.007. PMID: 25618436.
46. Sirot J, Lopitiaux R, Dumont C, Rampon S, Cluzel R. [Diffusion of fosfomicin into bone tissue in man]. *Pathol Biol (Paris)* 1983; 31(6):522-4. PMID: 6348661.
47. Meissner A, Haag R, Rahmzadeh R. Adjuvant fosfomicin medication in chronic osteomyelitis. *Infection* 1989; 17(3):146-51. PMID: 2661439.
48. Corvec S, Furustrand T, U, Betrisey B, Borens O, Trampuz A. Activities of fosfomicin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57(3):1421-7. doi: 10.1128/AAC.01718-12. PMID: 23295934; PMCID: PMC3591882.
49. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ, Caillon J, Navas D, Gras C, et al. Bactericidal effect of pefloxacin and fosfomicin against *Pseudomonas aeruginosa* in a rabbit endocarditis model with pharmacokinetics of pefloxacin in humans simulated in vivo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16(8):575-80. PMID: 9323468.
50. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 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(44):3075-128. doi: 10.1093/eurheartj/ehv319. PMID: 26320109.
51. 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(15):1435-86. doi: 10.1161/CIR.000000000000296. PMID: 26373316.
52. 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(8):1105-12. doi: 10.1093/cid/ciu580. PMID: 25048851.
53. Benachinmardi KK, Ravikumar R, Indiradevi B. Role of Biofilm in Cerebrospinal Fluid Shunt Infections: A Study at Tertiary Neurocare Center from South India. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8(3):335-41. doi: 10.4103/jnrp.jnrp_22_17. PMID: 28694609; PMCID: PMC5488550.
54. Pfausler B1, Spiss H, Dittrich P, Zeitlinger M, Schmutzhard E, Joukhadar C. Concentrations of fosfomicin in the cerebrospinal fluid of neurointensive care patients with ventriculostomy-associated ventriculitis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53(5):848-52. DOI: 10.1093/jac/dkh158. PMID: 15056646.
55. Tseng Y-C, Kan L-P, Huang L-Y, Yin T, Yang Y-S, Lin J-C, et al. Successful treatment of a patient with ventriculoperitoneal shunt-associated meningitis caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Tohoku J Exp Med* 2014; 233(4):301-5. PMID: 25142281.
56. Gobernado M. Fosfomicin. *Rev Española Quimioter* 2003; 16(1):15-40. PMID: 12750755.
57. Tajiri H, Nishi J, Ushijima K, Shimizu T, Ishige T, Shimizu M, et al. A role for fosfomicin treatment in children for prevention of haemolytic-uraemic syndrome accompanying Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 46(5):586-9. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.006. PMID: 26391378.
58. Tobudic S, Matzneller P, Stoiser B, Wenisch JM, Zeitlinger M, Vychytil A, et al. Pharmacokinetics of intraperitoneal and intravenous fosfomicin in automated peritoneal dialysis patients without peritonitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(7):3992-5. doi: 10.1128/AAC.00126-12. PMID: 22564843; PMCID: PMC3393440.
59. Gallardo A, Sáez JM, Enriquez G, Cobacho AR, Torronteras R, Recordan C, et al. Surgical suppurating infections and surgical abdominal infections treated with fosfomicin. *Chemotherapy* 1977; 23 Suppl 1:392-8. DOI: 10.1159/000222080. PMID: 832540.
60. 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. PMID: 29410094.
61. 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: 726-34. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30228-1. PMID: 28442293.
62. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, Pascual A. Treatment of infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-, AmpC-, and carbapenemase producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev* 2018; 31:e00079-17. doi: 10.1128/CMR.00079-17. PMID: 29444952.
63. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, Das A, Skarinsky D, Eckburg PB, Ellis-Grosse EJ. 2017. Intravenous fosfomicin (ZTI-01) for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) including acute pyelonephritis (AP): results from a multicenter, randomized, double-blind phase 2/3 study in hospitalized adults (ZEUS), abstr 1845. IDWeek.
64. Aguado JM, Silva JT, Fernández-Ruiz M, Cordero E, Fortún J, Gudiol C, et al.; Spanish Society of Transplantation (SET); Group for Study

- of Infection in Transplantation of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESITRA-SEIMC); Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) (RD16/0016). Management of multidrug resistant Gram-negative bacilli infections in solid organ transplant recipients: SET/GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations. *Transplant Rev (Orlando)* 2018; 32(1):36-57. doi: 10.1016/j.tre.2017.07.001. PMID: 28811074.
65. 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. PMID: 30299353.
 66. Alrowais H, McElheny CL, Spychala CN, Sastry S, Guo Q, Butt AA, et al. Fosfomicin Resistance in *Escherichia coli*, Pennsylvania, USA. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(11): 2045-7. doi: 10.3201/eid2111.150750. PMID: 26488485; PMCID: PMC4622254.
 67. Falagas ME, Athanasaki F, Voulgaris GL, Triarides NA, Vardakas KZ. Resistance to fosfomicin: Mechanisms, Frequency and Clinical Consequences. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53(1): 22-28. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.09.013. PMID: 30268576.
 68. Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Athan E, Francis JR, Roberts MJ, et al. Fosfomicin: what was old is new again. *Intern Med J* 2018; 48(12): 1425-1429. doi: 10.1111/imj.14122. PMID: 30517987.
 69. Falagas ME, Giannopoulou KP, Kokolakis GN, Rafailidis PI. Fosfomicin: use beyond urinary tract and gastrointestinal infections. *Clin Infect Dis* 2008; 46(7): 1069-77. doi: 10.1086/527442. Re PMID: 18444827.
 70. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. 2017; 6(4). pii: E24. doi: 10.3390/antibiotics6040024. PMID: 29088073; PMCID: PMC5745467.