



## FARMACOCINÉTICA (PK) Y FARMACODINAMIA (PD) DE FOSFOMICINA Y SU TRASLACIÓN A LA CLÍNICA

**Dr. Javier Candell**

Servicios de Microbiología  
Hospital Clínico de San Carlos  
Madrid

*Médico adjunto del Servicio de Microbiología Clínica en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Autor de más de 50 artículos y de más de 40 capítulos de libros, 22 comunicaciones a Congresos internacionales y 30 a congresos nacionales. Miembro del Comité Editorial de la Revista Española de Quimioterapia y de la Revista de Infección y Vacunas. Autor de más de 100 conferencias desde 2010, en el contexto de cursos de Formación continuada del Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS), del Hospital Clínico San Carlos, de simposios y congresos. Secretario general de la Sociedad Española de Quimioterapia antiinfecciosa y vacunas (SEQ) y coordinador del Grupo de Bacteriemia y Sepsis de la SEQ. Miembro del Comité Ejecutivo (secretario) del Grupo de Trabajo en Patología Infecciosa de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES) (Infurgsemes) y miembro del GEIH y del GEIPC de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*

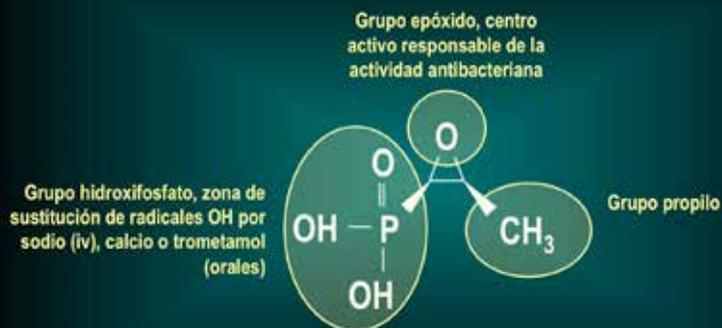
El Dr. Javier Candel empezó por mostrar su gratitud a los organizadores de las jornadas, a quienes felicitó por las cifras de seguimiento de las conferencias. En primer lugar, alertó que, dada la incertidumbre existente sobre Fosfomicina, aproximar una propuesta terapéutica a partir de esta imprecisión “es profundizar en ella”. Es por esta razón que los investigadores han optado por la descripción de la “observación clínica a partir de las dosis empleadas con el objetivo de comprobar su eficacia”.

## ASPECTOS GENERALES

En su introducción, se refirió a la molécula y describió los diferentes aspectos que la caracterizan: su grupo epóxido, que es el centro activo responsable de la actividad antibacteriana, el grupo propilo y el grupo hidroxifosfato, la zona de sustitución de radicales OH por sodio (iv), calcio o trometamol (diapositiva 4).

Diapositiva 4

### Fosfomicina: estructura molecular



Producto natural, de descubrimiento y síntesis en España (1954), aislado por primera vez desde *Streptomyces fradki*, aunque se ha obtenido también de *S. wedmorensis*, *S. viridochromogenes*, *Pseudomonas viridiflava* y *Penicillium spp*

**El tamaño molecular  
"sí importa  
en microbiología"**

**La importancia de  
Fosfomicina se en-  
cuentra en que es un  
antimetabolito para la  
bacteria, porque im-  
pide la formación del  
dímero de peptidoglu-  
cano a partir del cual  
se formará la pared**

Según esto, se diferencian tres tipos de Fosfomicina: la Fosfomicina cálcica, con dos moléculas de calcio; la Fosfomicina sódica, con dos de sodio, –"que es la que se presenta en la formulación endovenosa"–, y la que describe como "la ancestralmente conocida desde hace mucho tiempo, que es la de liberación mantenida: la Fosfomicina trometamol" (diapositiva 5).

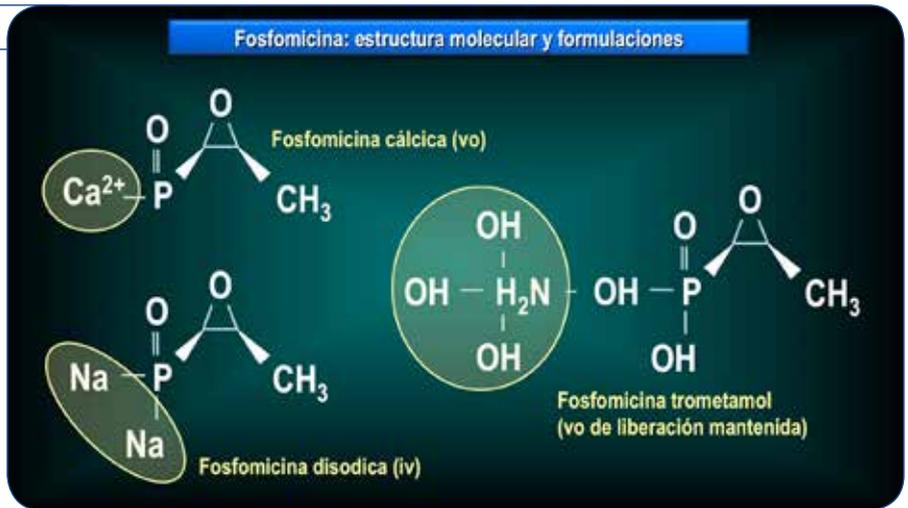
El tamaño molecular "sí importa en microbiología", aseguró el Dr. Candel, ya que un peso de 138 comparado con el de Vancomicina (1.485) "nos da idea de cómo van a ser, no solo los volúmenes de distribución sino las capacidades de difusión, metabolismo y eliminación" (diapositiva 6).

Por lo que se refiere al mecanismo de acción, la importancia de Fosfomicina –así como la de Cicloserina, un análogo–, es que ambas son antimetabolitos para la bacteria, porque impiden la formación del dímero de peptidoglucano a partir del cual se constituirá la pared.

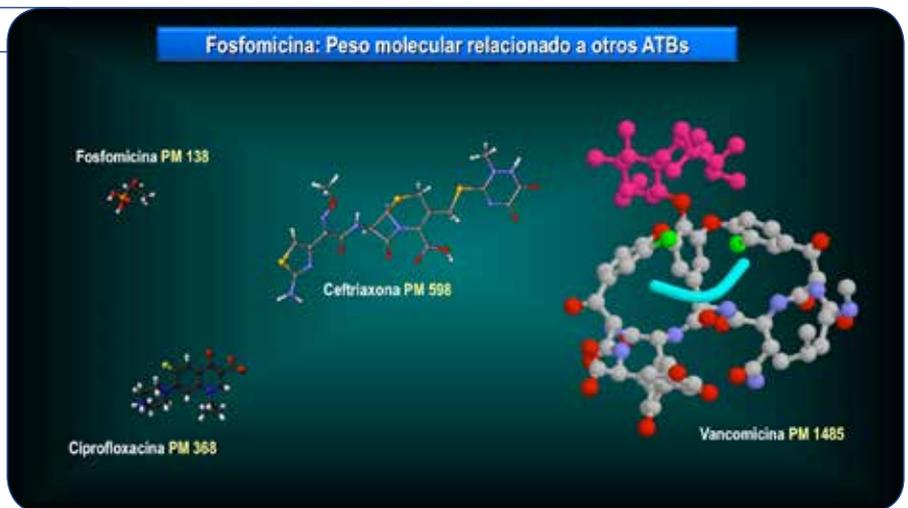
## **ACTIVIDAD DE FOSFOMICINA**

El Dr. Candel entró de lleno a hablar de la actividad bactericida de Fosfomicina en tanto que es uno de los factores más importantes de este antibiótico. Explicó que se mide en las curvas de letalidad y que en diferentes estudios (1) se comprueba que hay una reducción de tres logaritmos en 3 horas. "Si el concepto tradicional entre bactericida y bacteriostático difería en la reducción de tres logaritmos en 24 h, que esta molécula lo haga en 3 h en algunos modelos de infección urinaria, nos podría sugerir su capacidad bactericida", sentenció (diapositiva 12).

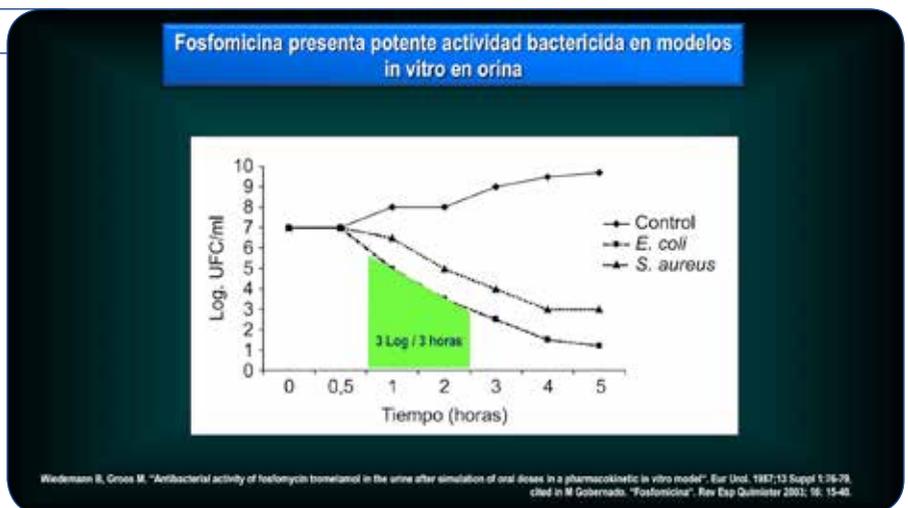
Diapositiva 5



Diapositiva 6



Diapositiva 12



**Fosfomicina**  
**“se elimina fundamentalmente por vía renal, y muy poco fecal, solo en un 15%”**

Los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos nos ayudan a entender cómo se prescribe, por qué y en qué modelos de infección (2). Esto es importante, porque la concentración máxima, por ejemplo, puede variar según el tipo de absorción: sal sódica, sal cálcica o trometamol (diapositiva 13).

Entre todos los conceptos, remarcó que la fijación proteica es muy baja (hay muy poca unión a proteínas). También en el parámetro de intravenosa: “Que Fosfomicina tenga una semivida de eliminación de aproximadamente 3 horas ayuda a aproximar, con los pulsos posológicos que vayamos dando, tanto cada 4 o cada 6 horas la concentración de fármaco que tendremos en plasma, que no debería estar en valle por debajo de los 64 mg/l”. Aunque el parámetro de efectividad posológica que más se ajusta a la Fosfomicina, conociendo su semivida de eliminación, es ABC/CMI, y de ahí su posología aprobada, su estabilidad molecular a temperatura ambiente (20-25 grados) durante 24 horas permite su empleo en perfusión continua, manteniendo unos valles por encima de 64 mg/l incluso con menos dosis diaria”. Comentó también el volumen de distribución de Fosfomicina, que es de 0,3, valor que remarcó que era bajo, y que no tiene metabolismo: “Se elimina fundamentalmente por vía renal, y muy poco por vía fecal, solo en un 15%”.

Diapositiva 13

| Fosfomicina: Parámetros Pk/Pd       |  |                             |                   |
|-------------------------------------|--|-----------------------------|-------------------|
| Parámetros FC                       | Sal sódica   | Sal cálcica                 | Trometamol        |
| Cmax                                | 90 mg/L con 2g/iv  | 3-5-7 mg/l con 0,5-1-2 g vo | 30 mg/l con 3g vo |
| AUC/CMI                             | 700 mg x h/l con 12 g/día iv                                     |                             |                   |
| Fijación proteica                   | Menor del 5%   |                             |                   |
| Hemivida de eliminación             | 3 horas  | 5 horas                     | 6 horas           |
| Volumen de distribución             | 0,3 l/kg   |                             |                   |
| Metabolismo                         | No tiene   |                             |                   |
| Eliminación                         | Renal 85%, fecal 15%   |                             |                   |
| Estabilidad molecular a T° ambiente | 24 horas   | 48-72 horas                 | No procede        |
| Parámetros Fc/Fd                    |  |                             |                   |
| Parámetro de efectividad posológica | Tiempo > la CMI en 40-50% del intervalo entre dosis consecutivas |                             |                   |

Gobernado M "Fosfomicina". Rev Esp Quimioter 2003; 16: 15-40. Menasa J. Fosfomicina en Guía Terapéutica antimicrobiana 2005. Micromedex ([www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)), AEMPS (<http://www.aemps.gob.es>), Stabille ([www.stabille.es](http://www.stabille.es))

La estabilidad molecular a temperatura ambiental es de 24 h, por lo que una opción es la perfusión continua

Los porcentajes de difusión tisular son altísimos

## VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

Para explicar este punto, se refirió a dos tipos de fármacos en cuanto al volumen de distribución, teniendo en cuenta tanto el volumen intracelular como el extracelular.

1. Por una parte, describió los que tienen un volumen de distribución bajo. En este caso, la mayoría del fármaco queda en el plasma y el espacio intersticial y es poca la difusión intracelular. Este modelo sería favorable para el tratamiento de una bacteriemia. En este grupo se incluyen los  $\beta$ -lactámicos, los aminoglucosidos, los glucilipopéptidos y Fosfomicina.
2. Por otra parte, presentó a aquellos que tienen un volumen de distribución alto. Estos fármacos presentan concentraciones más bajas en plasma y más altas en tejido, de modo que, por ejemplo en bacteriemia, podrían quedar en el valle de concentración del fármaco por debajo de la CMI del microorganismo. Serían favorables para el tratamiento de una infección localizada. Forman parte de este segundo grupo las oxazolidinonas, las tetraciclinas y glicilciclinas, las quinolonas y los macrólidos.

Cuando aumenta el volumen extracelular, en situaciones de sepsis grave, deshidratación, disproteinemia, etc., los antibióticos con volumen extracelular bajo requieren mayor concentración para poder alcanzar diana; así, la CMI del microorganismo es alta. Esta sería otra justificación, junto con la sensibilidad *in vitro*, para el uso de dosis más altas de Fosfomicina, para alcanzar concentración adecuada a la sensibilidad en el foco en situaciones hemodinámicas complejas como las descritas.

## DIFUSIÓN

La ponencia continuó centrándose en la difusión tisular. El experto empezó remarcando que se produce una difusión "altísima".

El Dr. Candel describió los porcentajes de difusión, que en tejido celular subcutáneo y músculo están en un 30-40%; en humor acuoso, en un 15%; en líquido biliar, en un 20%; en hueso, entre un 15% y un 20%; en líquido cefalorraquídeo, en un 65%; en pulmón, entre un 32% y un 52%; en orina, en un 70%; en líquido amniótico, en un 95%, y en sangre fetal, en un 90% (3) (diapositiva 16).

### Fosfomicina: Difusión tisular

| Tejido                              | Porcentaje respecto a la concentración plasmática |
|-------------------------------------|---|
| Tejido celular subcutáneo y músculo | 30-40%  |
| Humor acuoso                        | 15%   |
| Líquido biliar                      | 20%   |
| Hueso                               | 15-20%  |
| LCR*                                | 65%   |
| Pulmón                              | 32-52%  |
| Orina                               | 70%   |
| Líquido amniótico                   | 95%   |
| Sangre fetal                        | 70%   |

Gobernado M "Fosfomicina". Rev Esp Quimioter 2003; 16: 15-40.

**Fosfomicina está recomendada en cistitis inmunocompetentes y en enfermedades infecciosas en el paciente trasplantado, donde también es la primera elección, según SEIMC (4)**

Asimismo explicó a los asistentes que, con estos porcentajes de difusión, en concreto en líquido cefalorraquídeo, "se podría tratar la meningitis con Fosfomicina. Sin embargo, existen estudios puntuales en los que no se pueden garantizar niveles mantenidos del fármaco en líquido cefalorraquídeo en meningitis postquirúrgica".

## USOS CLÍNICOS

### Infección del tracto urinario

Según la bibliografía presentada, Fosfomicina está recomendada en cistitis en pacientes inmunocompetentes, según las guías de la IDSA (3), y en el paciente trasplantado, donde también es primera elección, según SEIMC (4). Existen además referencias en estudios de seguimiento de Fosfomicina, en este caso norteamericanos (5): "Desde 2009, que no tenían ninguna prescripción, hasta 2013, en que tenían prescritas más de 537 dispensaciones, tan solo observan fracaso -en la pauta de Fosfomicina que ellos tienen recomendada- en los pacientes hospitalizados sometidos a cirugía en tratamiento concomitante y sondados. En el resto, tienen un 100% de éxito. De 500 cepas, había 100 portadoras de betalactamasas, y todas ellas eran sensibles a Fosfomicina" (diapositiva 19).

**“En la infección del tracto urinario Fosfomicina es la primera elección, incluso en cepas multirresistentes”**

En un revisión (6) de 2010, los investigadores describieron sensibilidades superiores al 85%, por lo que “todo el mundo asume que en la cistitis, Fosfomicina es la elección, incluso en cepas portadoras de betalactamasas de espectro extendido”.

Por último, se refirió a un estudio actual en desarrollo, el estudio Forest (7), que incluye tratamiento de infecciones bacteriémicas por betalactamasas de espectro extendido a altas dosis contra los carbapenémicos (diapositiva 21).

Diapositiva 19

### Fosfomicina en ITU

**Primera elección en cistitis en inmunocompetentes IDSA** (Gupta K, et al. CID 2011; 52: e103-e120)

**Primera elección en cistitis en trasplantados SEIMC** (Vidal E, Carvera C, Cordero E, 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 (REIP)" EMC 2015 Ahead of print)

- 537 dispensaciones desde farmacia desde 2009 (ninguna) a 2013.
- **Fracaso en 10%** relacionado con pacientes hospitalizados, sometidos a cirugía, a tratamiento antimicrobiano concomitante y cateterizados
- 100 cepas eran BLEE (sobre todo *E coli*) y todas sensibles a fosfomicina.

Sestry S, Clarke LG, Al-Rawsa H, Quarry AM, Shutt KA, Doi Y. "Clinical Appraisal of Fosfomicin in the Era of Antimicrobial Resistance". Antimicrob Agents Chemother. 2015 Sep 14. (ahead of print)

Diapositiva 21

### Fosfomicina en ITU bacteriémica por BLEE

**Proyectos actuales en desarrollo**

**ESBL-E.coli bacteremia UTI\*, co-sensitised patient**  
**Randomisation**  
**Experimental arm:** Intravenous fosfomicin 3g/IVq8h in 60 minutes infusion  
**Control arm:** Meropenem 500mg/IVq8h in 15-30 minutes infusion  
**Follow-up:** 7d (n=100) / 14d (n=100)  
**Primary end point:** Cure at 7 days  
**Secondary end point:** Cure at 14 days  
**Dropouts:** (n=100) end of study

Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Levin-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández L, et al. "Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial". BMJ Open. 2015; 5: e007363.

**La combinación de colistina, gentamicina y piperacilina + tazobactam con Fosfomicina podría ser una buena alternativa al paciente crítico**

**La dosis terapéutica recomendada en infecciones por microorganismos resistentes es de 12 g/día en infección moderada y 24 g/día en grave**

## **Neumonía**

Con respecto a la neumonía, su difusión tanto en pulmón sano como enfermo justifica su posible utilidad asociada con un carbapenémico. Son pocos los casos, pero existen evidencias de su prescripción en neumonía. “Ahora, con las carbapenemasas en los hospitales, hemos tenido la oportunidad de combinar este y otros tratamientos en la lesión. Los resultados son pocos, pero existen evidencias” (8) (9).

## **Infección osteoarticular**

La difusión osteoarticular está entre el 30-40%, y evidenció que existen casos en que Fosfomicina -hay evidencia *in vitro* y en series de casos- es útil asociada a otros fármacos (10). Hay en desarrollo un proyecto de daptomicina en monoterapia contra Daptomicina asociada a Fosfomicina en infección osteoarticular por *S. aureus* (11).

Y es que “Fosfomicina está casi siempre en sinergia, en todos los modelos”. Para ejemplificar esta afirmación, se presentó el estudio FOSIMI (12), que estudia Fosfomicina frente imipenem en *S. aureus*; y en el caso de las bacteriemias por gramnegativos, se presentó un artículo de Navarro San-Francisco *et al.* (13), en bacteriemias por carbapenemasas tipo OXA y las alternativas que no llevaban carbapenémico. “Las alternativas eran colistina-Fosfomicina en el contexto de la sepsis urológica”.

Incluso en bacterias panresistentes, Pontikis *et al.* (14), combinando Fosfomicina con uno o dos fármacos, observaron 13 supervivientes de los 15 a los 14 días, aunque fueron 9 a los 28 días. La primera serie que hablaba de la utilidad en la combinación con Fosfomicina la presentó Michalopoulos (15) en 2010, en la que observó en los modelos de bacteriemia primaria, neumonías, infección de piel y blandas, infecciones del tracto urinario, etc., que la combinación de colistina, gentamicina y pipertazo con Fosfomicina podían ser buenas alternativas, y en pacientes críticos parece que se plantea como una posibilidad en combinación.

## **¿CÓMO PRESCRIBIR FOSFOMICINA ENDOVENOSA?**

La dosis total se puede diluir en salino, dextrosa, glucosalino y glucoptásico a partir de una dilución mínima de 100-200 cc.

Las dosis terapéuticas recomendadas en las infecciones por microorganismos resistentes están “entre 12 gramos al día en infección moderada y 24 gramos día en infección grave”. Como ya se

**“Como es un fármaco tiempo dependiente y estable a temperatura ambiente, facilita que se pueda prescribir en infusión continua, consiguiendo niveles aceptables por encima de la CMI con menos dosis de antimicrobiano”**

ha indicado, se recomienda la asociación con otro antimicrobiano frente a microorganismos multirresistentes. La disolución reconstituida permanece estable durante 24 horas a temperatura ambiente (22-25 grados). “Como es un fármaco tiempo dependiente y estable a temperatura ambiente, se podría perfundir en infusión continua, consiguiendo niveles aceptables por encima de la CMI con menos dosis de antimicrobiano.”

La semivida de eliminación es de 3 horas. “Es importante saberlo para aplicar el fármaco cada 6 o 8 horas, dependiendo en cada caso.” Por último, en insuficiencia renal, indicó que “con aclaramientos mayores de 40 ml/min, sin cambios; entre 20-40 ml/min, 4 g/12 h –8 g al día–; entre 10-20 ml/min, 4 g cada 24 h, y con un aclaramiento menor de 10 ml/min, 2 g al día, y es muy importante, dado que es una molécula muy pequeña, añadir entre 2 y 4 g postdiálisis, porque el fármaco se dializa. En técnicas de recambio plasmático continuo (hemofiltración veno-venosa continua, etc.) parece razonable que la dosis fuera la misma que en el paciente sano, aunque faltan estudios que corroboren este término” (diapositiva 29).

Diapositiva 29



El Dr. Candel describió cuatro modelos de prescripción posibles (16) (17) (18):

1. 4 g cada 6 horas, 16 g al día. "Nos mantendríamos por encima de la CMI (orientativa), más o menos por encima o en rango 64."
2. 500 mg/hora, o sea, 12 g al día, infundidos de forma continua.
3. 24 g/h, paciente con sepsis grave, 6 g cada 6 horas, con picos de 400; a las 3 horas ya estamos en 200.
4. 24 g/h, paciente también grave, 1 g/hora, en continua. El doble del tiempo para el CMI y dependerá de la concentración mínima inhibitoria.

## LA SOBRECARGA SALINA

Después de la explicación, el Dr. Candel afrontó una preocupación con la que se encuentran los facultativos, ya que el paciente tratado a altas dosis puede presentar signos de insuficiencia cardíaca (disnea e intolerancia al decúbito) aun cuando no tenga trastornos ecocardiográficos conocidos. Esto es debido a la sobrecarga salina que Fosfomicina a altas dosis depara. "Tenemos que tener en cuenta que 1 g de Fosfomicina sódica aporta 0,33 g (14.4 meq) de sodio, por lo que un tratamiento de entre 12 y 24 g con Fosfomicina aporta entre 4 y 8 g de sal al compartimento extracelular." Se han descrito casos en los que se ha requerido la retirada del fármaco (19).

## Bibliografía

1. Wiedemann B, Groos M. "Antibacterial activity of fosfomicin trometamol in the urine after simulation of oral doses in a pharmacokinetic in vitro model". *Eur Urol.* 1987; 13 (Suppl 1):76-79.
2. Gobernado M "Fosfomicina". *Rev Esp Quimioter* 2003; 16: 15-40.
3. 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.
4. Vidal E, Cervera C, Cordero E, 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 May 12. [Epub ahead of print]
5. Sastry S, Clarke LG, Al-Rowais 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
6. Falagas ME, et al "Fosfomicin for the treatment of multidrug-resistant, including extended spectrum betalactamase producing, enterobacteriaceae infections: A systematic review". *Lancet infect Dis* 2010; 10: 43-50
7. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavín-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. "Fosfomicin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial". *BMJ Open.* 2015; 5: e007363.
8. Matzi V, Lindenmann J, Porubsky C, Kugler SA, Maier A, et al. "Extracellular concentrations of fosfomicin in lung tissue of septic patients". *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 995-998.
9. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Use of high-dose 4-hour infusion of doripenem, in combination with fosfomicin, for treatment of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa pneumonia*. *Clin Infect Dis.* 2010; 51: 1352-1354.
10. Schintler MV, Traunmüller F, Metzler J, et al. "High fosfomicin concentrations in bone and peripheral soft tissue in diabetic patients presenting with bacterial foot infection". *J Antimicrob Chemother.* 2009; 64: 574-578.
11. Lingscheid T, Poepl W, Bernitzky D, et al. "Daptomycin plus fosfomicin, a synergistic combination in experimental implant-associated osteomyelitis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in rats". *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 859-863.
12. del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al from FOSIMI Investigators "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.
13. Navarro-San Francisco C, Mora-Rillo M, Romero-Gómez MP, Moreno-Ramos F, Rico-Nieto A, Ruiz-Carrascoso G, Gómez-Gil R, Arribas-López JR, Mingorance J, Paño-Pardo JR. "Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: a major clinical challenge". *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19: E72-E79.
14. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S 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" *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 43: 52-59.
15. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:184-186.
16. Apisarnthanarak A, Mundy L.M. "*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: 271-272.
17. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:184-186.
18. Pontikis K, Karaiskos I, Bastani S 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" *Intern J Antimicrob Agents* 2014; 43: 52-59.
19. Cañamares-Orbis I, Silva JT, López-Medrano F, Aguado JM. "Is high-dose intravenous fosfomicin safe for the treatment of patients prone to heart failure?". *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015; 33: 294.