

Revisión

Fosfomicina

M. Gobernado

Servicio de Microbiología, Hospital La Fe, Avda. Campanar 21, 46009 Valencia

RESUMEN

La fosfomicina es un antibiótico natural de estructura epoxídica, de bajo peso molecular, que actúa en la primera etapa de la síntesis del peptidoglucano de la pared bacteriana, con efecto bactericida rápido, de amplio espectro, incluyendo Staphylococcus aureus resistentes a la meticilina y enterococos resistentes o con sensibilidad intermedia a los glucopéptidos. A lo largo de los años ha mantenido su actividad, con tasas de resistencia estables. Tiene acción sinérgica, aditiva o indiferente con glucopéptidos, linezolid, quinupristina-dalfopristina, betalactámicos, aminoglicósidos, ansamicinas, nitroimidazoles y quinolonas, sin antagonismos. Se puede administrar por vía oral o parenteral con un amplio margen de dosis, no se une a las proteínas plasmáticas y tiene un buen volumen de distribución, alcanzando concentraciones elevadas en el líquido intersticial y los tejidos. La eliminación es renal, en forma activa y sin metabolitos, siendo dializable. Se ha usado en numerosas indicaciones: infecciones urinarias, respiratorias, intraabdominales, obstétrico-ginecológicas, del sistema nervioso central y osteoarticulares, con resultados satisfactorios globales en el 80% de los casos y mínimos efectos secundarios. No causa alteraciones importantes en la flora normal humana. Como efectos adicionales tiene la capacidad de favorecer la fagocitosis, ser inmunomodulador y proteger a las células humanas de la toxicidad del cisplatino, la ciclosporina, los aminoglicósidos, la vancomicina, la amfotericina B y las polimixinas. Hoy día la fosfomicina por vía oral tiene indicaciones claras en las infecciones urinarias y las gastroenteritis, y por vía parenteral, a dosis altas y en asociación, en infecciones hospitalarias graves causadas por patógenos problemáticos, incluyendo estafilococos y enterococos multiresistentes, y para los enfermos inmunodeprimidos en tratamiento con fármacos nefrotóxicos.

Palabras clave: Fosfomicina - Antibióticos - Infecciones

Fosfomycin

SUMMARY

Fosfomycin is a natural antibiotic with an epoxide structure and low molecular weight which acts in the first stage of peptidoglycan synthesis of the bacterial wall. It has a rapid bactericidal effect, and a wide spectrum, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus and intermediate glycopeptide-susceptible or -resistant enterococci. Over the years it has maintained its activity and has shown stable rates of resistance. It has synergistic action, which is additive or indifferent with glycopeptides, linezolid, quinupristin-dalfopristin, betalactams, aminoglycosides, ansamycins, nitroimidazoles and quinolones, without antagonism. It can be administered orally or parenterally in a wide range of doses, it does not bind to plasma proteins, and has a good distribution volume, reaching high concentrations in the interstitial fluid and tissues. It is eliminated in the kidneys in its active form without metabolites and is dialyzable. It has been used in a number of indications, including urinary, respiratory, intraabdominal, obstetric-gynecologic, central nervous system and osteoarticular infections, with satisfactory overall results in 80% of cases and minimal side effects. It does not cause important changes in the normal human flora. As additional effects it has the capacity to favor phagocytosis, act as an immunomodulator and protect human cells from cisplatin, cyclosporin, aminoglycoside, vancomycin, amphotericin B and polymixin toxicity. Oral fosfomycin is currently clearly indicated in urinary infections and gastroenteritis, and parenteral fosfomycin in high doses and in combination with other drugs in severe in-hospital infections caused by problematic pathogens, including multiresistant staphylococci and enterococci, and in immunodepressed patients treated with nephrotoxic drugs.

Key words: Fosfomycin - Antibiotics - Infections

INTRODUCCIÓN

La fosfomicina, conocida antiguamente como fosfonomicina, es un antibiótico natural, que data del año 1969, de naturaleza epoxídica, ácido (-)-*cis*-1,2-epoxipropilfosfónico, con peso molecular de 138,1, el más bajo de entre todos los antibióticos después de la cicloserina, aislado inicialmente de una cepa del hongo *Streptomyces fradie* procedente de una muestra de tierra de la provincia de Alicante y posteriormente de otros lugares, resultado de un programa de investigación de nuevos antibióticos iniciado en 1954 por las compañías Merck & Co., Inc. y la Compañía Española de Penicilina y Antibióticos (1-6). También se ha obtenido de otros *Streptomyces* como *S. wedmorensis* y *S. viridochromogenes*, y de *Pseudomonas viridiflava* y *Penicillium* (7-9). En la actualidad se produce exclusivamente por síntesis química. Después de 30 años de su comercialización en España, merece un recuerdo.

La molécula es sencilla e hidrosoluble, semejante al fosfoenolpiruvato, sólo tiene tres átomos de carbono y carece de nitrógeno; el átomo de carbono está unido al de fósforo sin un puente de oxígeno intermedio. La actividad antibacteriana se debe al enlace epoxi. Es estable en un intervalo de pH de 4 a 11, con acción óptima a pH 6,2. La sustitución de los dos átomos de hidrógeno del radical fosfórico por otros de sodio o uno de calcio da lugar a las sales disódica, para administración parenteral, o cálcica, para la vía oral. Una formulación galénica posterior para la vía oral incorpora la base orgánica tris-hidroximetil-aminometano (trometamol o trometamina) (Fig. 1).

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Mecanismo de acción

La fosfomicina penetra en las bacterias a través de dos sistemas de permeasas, uno que transporta el L- α -glicerolfosfato y otro, inducible, que lleva a la D-glucosa-6-fosfato al interior de la célula bacteriana. Una vez dentro actúa impidiendo la síntesis de su pared, inhibiendo por competición, al ser análogos, la enzima UDP-N-acetilglucosami-

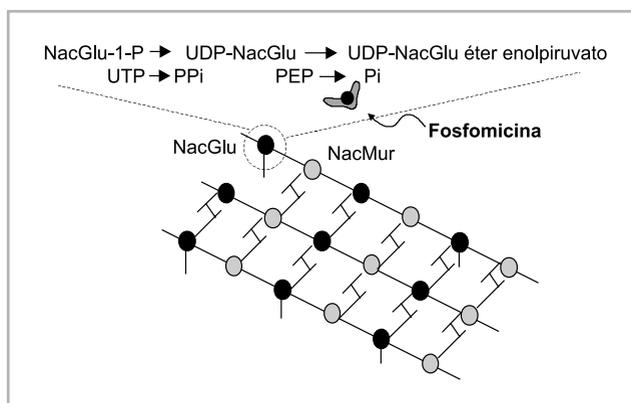


Figura 2. Mecanismo de acción de la fosfomicina. Actúa impidiendo la síntesis de la pared, inhibiendo la enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-0-enolpiruvil transferasa (MurA), que cataliza la primera etapa de la biosíntesis del heteropolímero del peptidoglucano previa a la incorporación del fosfoenolpiruvato a la uridin-N-acetilglucosamina para originar el ácido uridin-difosfo-N-acetilmurámico.

na-3-0-enolpiruvil transferasa (MurA), enzima que ha sido cristalizada (10), que cataliza la primera etapa de la biosíntesis del heteropolímero del peptidoglucano previa a la incorporación del fosfoenolpiruvato a la uridin-N-acetilglucosamina para originar el ácido uridin-difosfo-N-acetilmurámico (1, 11-13) (Fig. 2). El antibiótico actúa sobre las bacterias en fase de crecimiento, no interfiere en las reacciones de las células humanas que requieren el fosfoenolpiruvato y se une covalentemente con el residuo de cisteína Cys115 (14).

Este mecanismo de acción hace que el efecto de la fosfomicina sea bactericida, existiendo una correlación entre la cinética de su actividad y la tasa de crecimiento bacteriano, demostrado, entre otros microorganismos, en *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Acinetobacter lwoffii*, *Haemophilus influenzae*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Proteus rettgeri*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa* (15).

El efecto bactericida de la fosfomicina sobre las células bacterianas es rápido y se demuestra por la reducción de la

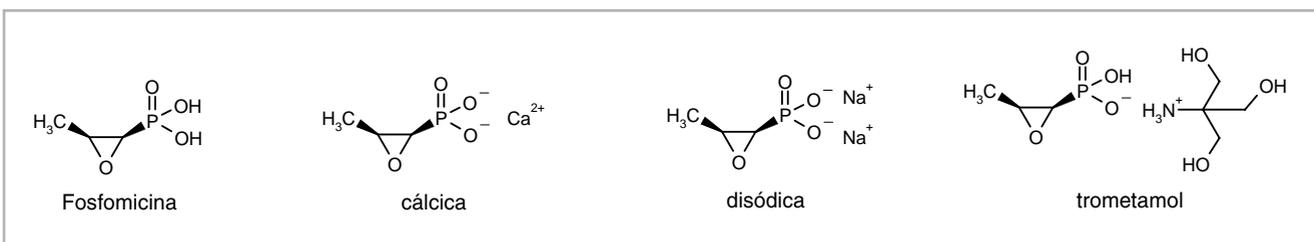


Figura 1. Fórmula de la fosfomicina (ácido (-)-*cis*-1,2-epoxi-propil-fosfónico), y sus formulaciones (cálcica, disódica y trometamol).

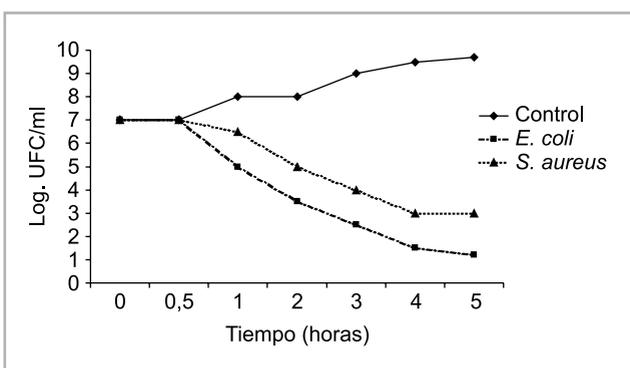


Figura 3. Efecto bactericida de la fosfomicina (299).

turbidez en los medios de cultivo líquido, la disminución de las colonias en los pases a medio sólido, que es evidente entre los 10 y 120 minutos, por la desorganización del citoplasma y la región del DNA, el alargamiento de algunas células, la formación de formas L y protoplastos vistos tanto en microscopía óptica como electrónica, y la posterior lisis, hechos comprobados estudiando cepas de *S. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus cereus*, *K. pneumoniae*, *Escherichia coli*, *S. marcescens* y otras (16-21) (Fig. 3).

Los valores de la CMI y la CMB son similares o muy próximos para la mayoría de las bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas (22-26). La incubación en anaerobiosis da unas CMI y CMB más bajas que en aerobiosis, dependiendo de la especie bacteriana y del medio de cultivo empleado, probablemente debido al mejor transporte de la fosfomicina a través de la membrana celular en esas condiciones (27, 28).

Espectro

El espectro de la fosfomicina es amplio y abarca a la mayoría de las bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas (Tabla 1).

Grampositivos

Sobre *S. aureus* y *Staphylococcus epidermidis* la actividad es buena, con CMI₅₀ y CMI₉₀ de 2 a 32 mg/l, respectivamente (25, 29-32); es menor sobre *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus auricularis* y *Staphylococcus hominis*; por otro lado, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus*

Tabla 1. Espectro de la fosfomicina.

Actividad buena (CMI ≤16 mg/l)	Actividad moderada (CMI 16-64 mg/l)	Sin actividad (CMI >64 mg/l)
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus auricularis</i>	<i>Staphylococcus cohnii</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Staphylococcus hominis</i>	<i>Staphylococcus warneri</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
Estreptococos grupo C	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	<i>Corynebacterium striatum</i>
Estreptococos grupo F	<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Mycobacterium</i> spp.
Estreptococos grupo G	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Nocardia asteroides</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Nocardia farcinica</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Bacillus anthracis</i>	<i>Providencia rettgeri</i>	<i>Bordetella parapertussis</i>
<i>Actinomyces</i> spp.	<i>Morganella morganii</i>	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Vibrio</i> spp.	<i>Legionella</i> spp.
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Borrelia burgdoferi</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Bartonella</i> spp.	<i>Borrelia recurrentis</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Leptospira</i> spp.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Citrobacter</i> spp.	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Prevotella</i> spp.	<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Proteus vulgaris</i>		<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.		<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Shigella</i> spp.		<i>Rickettsia</i> spp.
<i>Aeromonas hydrophila</i>		<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<i>Peptococcus</i> spp.		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.		
<i>Fusobacterium</i> spp.		
<i>Veillonella</i> spp.		

cohnii, *Staphylococcus warneri* y *Staphylococcus saprophyticus* suelen ser resistentes, con CMI >128 mg/l (33, 34).

La CMI para *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, estreptococos de los grupos C, F y G, y *S. pneumoniae* es ≤ 16 mg/l (29, 35), y de 16-32 mg/l para *Streptococcus agalactiae* (36).

Sobre *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, aunque el intervalo de actividad es amplio (CMI 4->128 mg/l), la mayor parte de las cepas se inhiben con 16-32 mg/l (32). *Corynebacterium* spp. tiene sensibilidad intermedia, pero *Corynebacterium striatum* es resistente (37, 38). Las listerias, incluyendo *Listeria monocytogenes*, son moderadamente sensibles a la fosfomicina (37, 39), y tanto *Nocardia asteroides* como *Nocardia farcinica* son resistentes (40).

Gramnegativos

H. influenzae y las enterobacterias *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens*, *Citrobacter* spp., *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. están dentro de las cepas sensibles a la fosfomicina, con CMI entre 0,25 y 16 mg/l, aunque la CMI₉₀ para algunas cepas de las bacterias entéricas llega 64 mg/l (29, 32, 35). Otros géneros y especies de enterobacterias, como *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter*, *P. rettgeri* y *Morganella morganii*, presentan sensibilidad intermedia al antibiótico, con CMI entre 16 y 64 mg/l.

Otras bacterias gramnegativas, como *Aeromonas hydrophila*, *Campylobacter jejuni* y *Yersinia enterocolitica*, también están dentro de los microorganismos sensibles a la fosfomicina (41-43), y sobre *Vibrio*, *Legionella*, *Pasteurella* y *Bartonella* la actividad es moderada (44-47).

De los bacilos gramnegativos no fermentadores, *P. aeruginosa* es moderadamente sensible a la fosfomicina y *Acinetobacter calcoaceticus* es resistente (29, 35).

Anaerobios

La actividad de la fosfomicina sobre las bacterias anaerobias es variable: buena sobre *Veillonella*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. y *Fusobacterium* spp., con CMI $\leq 0,12$ -32 mg/l; moderada sobre *Clostridium perfringens* y *Prevotella*, con CMI 16-64 mg/l (23, 45, 48); y nula sobre *Bacteroides fragilis*, con CMI > 256 mg/l (49-51).

Los géneros *Mycobacterium*, *Legionella*, *Borrelia* y, lógicamente, las bacterias sin pared como *Coxiella burnetii*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma* y *Ureaplasma*, son insensibles a la fosfomicina.

Puntos de corte

De acuerdo con la farmacocinética de la fosfomicina, que revisaremos más adelante, los puntos de corte para establecer los criterios de cepas sensibles, intermedias y resistentes se han establecido de manera general en ≤ 16 mg/l para las sensibles y ≥ 64 mg/l para las resistentes, que corresponden a diámetros del halo de inhibición de 22 y 18 milímetros, respectivamente (52).

Cuando las determinaciones se hacían por el método de difusión propuesto por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) en medio de Mueller-Hinton, en los halos de inhibición aparecían microcolonias de mutantes resistentes a la fosfomicina y las CMI eran más altas de lo esperado, habiendo discrepancias entre los resultados *in vitro* e *in vivo* en las infecciones experimentales. Las CMI para varias especies, como *S. marcescens*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y otras, podían ser hasta 256 veces más elevadas de lo esperado, debido a que el antibiótico, para poder penetrar en el interior de la célula bacteriana, necesita el concurso de los sistemas de transporte L- α -glicerofosfato y hexosa fosfato, este último inducido por la glucosa-6-fosfato (G6P), compuesto presente en los tejidos de los mamíferos (32, 53-56). Este problema se obvió incorporando, a los discos con carga de fosfomicina de 50 mg/l, G6P a una concentración de 25-50 mg/l, la más adecuada para conseguir CMI similares *in vitro* y en tejidos (57-59). En 1983, con esta carga mixta de los discos, usando como medio Mueller-Hinton y teniendo en cuenta la farmacocinética de la fosfomicina después de la administración de 2-4 g por vía intravenosa, se propuso, por un grupo internacional de estudio, que los puntos de corte más adecuados eran ≤ 16 mg/l para las cepas sensibles y ≥ 64 mg/l para las resistentes, que correspondían a diámetros del halo de inhibición de 22 y 18 milímetros, respectivamente, comprobando que el mejor coeficiente de correlación se obtenía con esa cantidad de 50 mg/l de G6P (52). Para la sal fosfomicina trometamina, usada sólo para infecciones de vías urinarias, algunos autores han propuesto usar discos con carga de 200 mg/l de fosfomicina y 50-100 mg/l de G6P, subiendo el punto de corte de resistencia hasta 256 mg/l, que es lo aprobado por el NCCLS para las infecciones urinarias (60-62). Por el método de difusión, usando comprimidos (*Neo-sentitab*[®], Rosco, Dinamarca), los puntos de corte propuestos para los halos de inhibición son ≤ 13 y ≥ 16 milímetros para las infecciones urinarias, y ≤ 16 y ≥ 20 milímetros para el resto (63).

Efecto de la asociación con otros antibióticos

El mecanismo de acción de la fosfomicina sobre las primeras etapas de la formación de la pared bacteriana sugiere-

Tabla 2. Efecto de la asociación de fosfomicina sobre diversas bacterias (referencias en el texto).

Fosfomicina asociada a	Microorganismos	Efecto
Penicilina	<i>S. aureus</i>	S
	<i>N. meningitidis</i>	S
	<i>S. pneumoniae</i>	S
Ampicilina	<i>S. aureus</i>	S
	<i>E. coli</i>	S
Meticilina	<i>S. aureus</i>	S-A
Oxacilina	<i>S. aureus</i>	S
	<i>S. epidermidis</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
Mezlocilina	<i>P. aeruginosa</i>	S
	<i>S. marcescens</i>	S
Piperacilina	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Piperacilina-tazobactam	<i>P. aeruginosa</i>	S
	<i>S. marcescens</i>	S
	<i>S. aureus</i>	S
Cefalotina	<i>S. aureus</i>	S
Cefamandol	<i>S. aureus</i>	S
Cefoxitina	<i>P. aeruginosa</i>	S
	<i>S. marcescens</i>	S
Cefmetazol	<i>S. aureus</i>	S
Cefotaxima	<i>S. aureus</i>	S
	<i>S. epidermidis</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
	<i>S. pneumoniae</i>	S
Cefazolina	<i>S. aureus</i>	S
Cefoperazona	<i>P. aeruginosa</i>	S
	<i>S. aureus</i>	S
Cefoperazona-sulbactam	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
	<i>S. aureus</i>	S-A
Cefsulodina	<i>P. aeruginosa</i>	S
Ceftazidima	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
Cefepima	<i>P. aeruginosa</i>	S
Aztreonam	<i>P. aeruginosa</i>	S
Imipenem	<i>S. aureus</i>	S-A-I
	<i>S. epidermidis</i>	S
	<i>K. pneumoniae</i>	S
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
Meropenem	<i>P. aeruginosa</i>	S
Ácido fusídico	<i>S. aureus</i>	A-I
	<i>S. epidermidis</i>	S-A
Vancomicina	<i>S. aureus</i>	A-S-I
	<i>S. epidermidis</i>	A-I
Teicoplanina	<i>S. aureus</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
Daptomicina	<i>S. aureus</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
Estreptomicina	<i>S. aureus</i>	A-S
	<i>E. coli</i>	S
	<i>P. aeruginosa</i>	A-S

(Continúa)

Tabla 2. Efecto de la asociación de fosfomicina sobre diversas bacterias (referencias en el texto) (continuación).

Fosfomicina asociada a	Microorganismos	Efecto
Gentamicina	<i>S. aureus</i>	A-S-I
	<i>E. faecalis</i>	A-S
	<i>S. marcescens</i>	A-S
	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Netilmicina	<i>S. aureus</i>	A-S
Amikacina	<i>S. aureus</i>	A-S-I
Midecamicina/miocamicina	<i>P. aeruginosa</i>	S
Rifampicina	<i>S. aureus</i>	AT-I-S
	<i>S. epidermidis</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
Ciprofloxacino	<i>S. aureus</i>	S
	<i>S. epidermidis</i>	S
	<i>E. faecalis</i>	S
Ofloxacino	<i>P. aeruginosa</i>	S-A-I
	<i>S. aureus</i>	S-A
	<i>E. faecalis</i>	S
Levofloxacino	<i>P. aeruginosa</i>	S-A
Pefloxacino	<i>S. aureus</i>	A-S-I
	<i>E. faecalis</i>	S
Esparfloxacino	<i>S. aureus</i>	S

S: sinérgico; A: aditivo; I: indiferente; AT: antagonico.

re una acción aditiva o sinérgica con otros antibióticos. La sinergia se observa en un 36% a 74% según las distintas especies estudiadas, y en el resto el efecto es simplemente aditivo, pero no antagonico, salvo alguna excepción como con rifampicina sobre *S. aureus* (64-66) (Tabla 2).

Se ha visto efecto sinérgico con penicilina frente a *S. aureus*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* (67-69); con ampicilina frente a *S. aureus* y *E. coli* (67); con oxacilina frente a *S. aureus*, *S. epidermidis* y *E. faecalis* (70, 71); con mezlocilina frente a *P. aeruginosa* y *S. marcescens* (72); con piperacilina-tazobactam sobre *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *S. marcescens* (73); con cefalotina, cefazolina, cefmetazol, cefamandol y cefotaxima sobre *S. aureus* (64, 74, 75); con cefoxitina sobre *P. aeruginosa* y *S. marcescens* (72); con cefoperazona sobre *S. aureus* y *P. aeruginosa* (76); con cefsulodina, cefepima y aztreonam sobre *P. aeruginosa* (76, 77); con imipenem sobre *S. epidermidis* y *K. pneumoniae* (78, 79); con meropenem sobre *P. aeruginosa* (77); con teicoplanina y daptomicina sobre *S. aureus* y *E. faecalis* (80-83); con midecamicina y miocamicina sobre *P. aeruginosa* (72); con rifampicina sobre *S. epidermidis* y *E. faecalis* (28); con ciprofloxacino sobre *S. aureus*, *S. epidermidis* y *E. faecalis* (28); y con ofloxacino y pefloxacino sobre *E. faecalis* (84). En otros pares antibiótico-bacteria el efecto es sinérgico o aditivo, como con piperacilina sobre *P. aeruginosa* (76, 77);

con cefoperazona-sulbactam sobre *P. aeruginosa* y *S. aureus* (85); con ácido fusídico sobre *S. aureus* (78); con vancomicina sobre *S. epidermidis* (86); con gentamicina sobre *E. faecalis*, *P. aeruginosa* y *S. marcescens* (72, 77, 87); con netilmicina y amikacina sobre *S. aureus* (88); y con ofloxacino y pefloxacino sobre *S. aureus* (65, 89). También las asociaciones pueden ser indiferentes para algunas cepas, como con ácido fusídico y vancomicina sobre *S. aureus* y *S. epidermidis* (86, 90-92); con ceftazidima sobre *P. aeruginosa* (77, 93); con imipenem sobre *S. aureus* y *P. aeruginosa* (65, 77, 79, 93); con gentamicina sobre *S. aureus* (92); y con ciprofloxacino sobre *P. aeruginosa* (79, 94).

Mecanismos de resistencia

La resistencia de las bacterias a la fosfomicina puede ser por alteraciones en el sistema de transporte a través de la pared celular, por alteración de la diana, y raramente por rotura enzimática de su anillo.

Desde el principio de trabajar con fosfomicina, como hemos visto al comentar las pruebas de sensibilidad *in vitro*, se pudo detectar mutantes resistentes cromosómicas de baja frecuencia (10^{-6} a 10^{-9}) en varias poblaciones bacterianas. Esta resistencia está motivada por la incapacidad del antibiótico para penetrar en el interior de la célula bacteriana debido a la carencia de L- α -glicerolfosfato y D-glucosa-6-fosfato, sistemas esenciales para su transporte (11).

La resistencia puede ser de origen cromosómico o plasmídico (Tabla 3). La cromosómica se manifiesta por la producción de una enzima constitutiva (fosfomicina-glutatión-S transferasa) inactivante del antibiótico, localizada en el espacio periplásmico, al producir una unión entre el glutatión y la fosfomicina (95). Este tipo de resistencia se ha

descrito tanto en bacterias grampositivas como en gramnegativas, entre ellas *S. aureus*, estreptococos de los grupos A y B, *E. coli*, *S. enteritidis* y *Shigella flexneri* (96-103).

En *E. coli* las mutantes resistentes suelen formar colonias más pequeñas, con crecimiento más lento, menor capacidad de utilizar los carbohidratos y menos virulencia (99, 100, 104). Las mutantes resistentes a la fosfomicina de *S. enteritidis* son hasta mil veces menos virulentas para el ratón que las cepas originales (101). Las mutaciones en *S. flexneri*, concretamente las de *pts-44* de la región entre *purC* y *pstI*, determinan resistencia a la fosfomicina, pero las cepas que las poseen también tienen dificultades en la utilización de carbohidratos y por ello son avirulentas (103). Semejantes observaciones se han producido con *Salmonella typhimurium* que codifican cambios o deleciones en *ptsI* (102). En los estreptococos de los grupos A y B se han descrito cepas con alteración en su morfología, sensibilidad a los detergentes y propiedades hidrofóbicas, además de ser resistentes a la fosfomicina, asociadas a cambios en el transporte del glicerol-3-fosfato, parte de los ácidos lipoteicoicos de los grampositivos (98).

La resistencia plasmídica, difícil de demostrar al principio (105), es transferible y está condicionada por alteración de la permeabilidad de la membrana celular y modificación enzimática del antibiótico (106). Se ha descrito de manera experimental en el laboratorio y en cepas de origen clínico de *E. coli*, *S. marcescens*, *S. aureus*, *S. epidermidis* y otras bacterias sin interés médico, como *Bacillus megaterium* (107-113). El plásmido de enterobacterias como *E. coli* es el pOU900 (109), el de *S. marcescens* el pPI1843, y el transposón el Tn2921 (110, 114, 115). Un clon de *S. aureus* resistente a la meticilina y la fosfomicina, ampliamente distribuido en Argentina, Brasil y otros países latinoamericanos, alberga el transposón Tn554 (97). Otro plásmido, encontrado en una cepa de *S. epidermidis* BM2641, el pIP1842, con una secuencia de 417 pb, se ha visto que no tiene homología con el gen *fosA*, causante de la resistencia a la fosfomicina en *S. marcescens*, pero sí con los productos del *fosB* de otras bacterias gramnegativas (111-113). El gen *fosB*, implicado en la resistencia de los estafilococos, está distribuido, con diversa heterogeneidad, en varios países y diversas especies de este género (113).

Otro mecanismo de resistencia descrito, aunque raro, es la inactivación de la fosfomicina por apertura del enlace de la molécula de fosfomicina entre el carbono y el fósforo por la enzima C-P-liasa que se encuentra en algunas cepas del género *Pseudomonas* y en la especie *B. megaterium* (116).

La fosfomicina no presenta resistencia cruzada con ningún otro antibiótico.

Tabla 3. Mecanismos de resistencia (referencias en el texto).

Microorganismo	Tipo de resistencia
<i>E. coli</i>	Cromosómica Plasmídica
<i>S. enteritidis</i>	Cromosómica
<i>S. typhimurium</i>	Cromosómica
<i>S. marcescens</i>	Plasmídica
<i>S. flexneri</i>	Cromosómica
<i>S. aureus</i>	Cromosómica Plasmídica (?)
<i>S. epidermidis</i>	Plasmídica
Estreptococos grupo A	Cromosómica
Estreptococos grupo B	Cromosómica

Evolución de las resistencias

La preocupación por la evolución de la resistencia a la fosfomicina, como con otros antibióticos, comenzó al poco de comercializarse. En varios estudios entre los años 1972 y 1975, realizados en hospitales españoles, con la inclusión global de más de 15.000 cepas de distintos géneros y especies bacterianas aisladas de diferentes muestras infecciosas, no se evidenció aumento de la resistencia, salvo en algunos géneros como *Klebsiella*, *Proteus* productores de indol y *Serratia*, manteniéndose el resto con sensibilidad similar (35, 51, 117, 118).

En un trabajo del año 1988, realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos pediátricos, la actividad de la fosfomicina sobre los patógenos causantes de infecciones nosocomiales del aparato respiratorio, tracto urinario, asociadas a catéteres y bacteriemias, que incluían *P. aeruginosa* y *E. faecalis*, se mantuvo estable, o aumentó, durante el periodo de 65 meses que duró el estudio (119).

Sobre *S. aureus* resistentes a la meticilina, en un estudio del año 1989 que incluía 106 cepas de 21 países, la resistencia a la fosfomicina se mantenía en el 22%, mientras que era >90% para los macrólidos y los aminoglucósidos, >70% para las tetraciclinas, 69% para trimetoprima, 66% para clindamicina y 39% para rifampicina, mostrando mejor actividad ciprofloxacino, ácido fusídico, bacitracina, novobiocina, mupirocina y los glucopéptidos (120).

En un hospital francés, entre las 1367 cepas de *P. aeruginosa* con cinco fenotipos distintos de resistencia, la actividad de ticarcilina, piperacilina, ceftazidima, aztreonam, imipenem, tobramicina, amikacina y ciprofloxacino disminuyó entre 1990 y 1992 en las unidades críticas del hospital, pero la de fosfomicina se mantuvo estable (121).

De 332 *S. aureus* aislados en una UCI quirúrgica de un hospital alemán durante un periodo de tres años, más del 60% fueron resistentes a la meticilina, la gentamicina y el ciprofloxacino, con sensibilidad alta (80% a 100%) a la fosfomicina, el cotrimoxazol, el ácido fusídico, el cloranfenicol, la vancomicina y la teicoplanina (122).

El clon de *S. aureus* llamado "ibérico" (*mecA* polimorfismo I, patrón E Tn554, macrorrestricción cromosómica A y falta del gen regulador *mecI*), causante de una epidemia en un hospital español y luego extendido a otros países europeos como Portugal, Italia y Escocia, resistente a la meticilina, otros betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, rifampicina y ciprofloxacino, también se mantenía sensible a fosfomicina, cotrimoxazol, vancomicina, ácido fusídico y mupirocina (123).

En 133 cepas de *S. aureus* fagotipo 95 resistentes a la meticilina aisladas en un hospital de Barcelona, la resistencia a la fosfomicina fue del 1,2%, mientras que a la tobramicina, las quinolonas y los macrólidos estuvo en el 96,5%, el 84,9% y el 78,1%, respectivamente (124).

Sobre diversas cepas de enterococos, incluyendo *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. gallinarum* y *E. casseliflavus* con resistencia a la vancomicina tipo VanA, VanB, VanC1 y VanC2, la fosfomicina inhibió a más del 95% de ellas, sugiriendo los autores la indicación de este antibiótico, a dosis altas y asociado a otros, para el tratamiento de infecciones causadas por enterococos resistentes a la vancomicina (125).

De 35 cepas de *S. pneumoniae* aisladas del LCR de enfermos con meningitis, un 14,3% mostraron sensibilidad intermedia a la cefotaxima, sólo un 6,9% fueron resistentes a la fosfomicina, mientras que el 48,6%, 45,7% y 30% lo fueron a la penicilina, el cotrimoxazol y el cloranfenicol, respectivamente (126).

En trabajos recientes acerca de la actividad de la fosfomicina sobre bacterias de origen urinario se evidencia su buen comportamiento sobre estos patógenos. En un estudio español multicéntrico, que incluía 1371 aislamientos, la actividad de la fosfomicina sobre *E. coli* era del 90% y >70% sobre *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *S. aureus* y especies de *Enterobacter* y *Enterococcus*, pero con resistencias más elevadas en *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* (127).

En otro informe español sobre bacterias aisladas en enfermos con infección urinaria adquirida en la comunidad, entre los 13.774 patógenos aislados las cepas de *E. coli* mostraron una sensibilidad a la fosfomicina del 99%, con un 37% de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico, un 33% a cotrimoxazol y un 22% a ciprofloxacino (128).

En un estudio similar llevado a cabo en diez hospitales de Norteamérica, el 97,5% de 1097 cepas de *E. coli* y 157 de *E. faecalis* fueron sensibles a la fosfomicina (129).

En Francia, los resultados de actividad de la fosfomicina sobre 1160 aislamientos de infecciones urinarias en 15 centros privados mostraron un porcentaje de sensibilidad del 99,1%, comparable al de las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos y las cefalosporinas de tercera generación, y superiores a los obtenidos con amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico, cefalotina, cefuroxima y cefixima (130).

En el proyecto internacional denominado Eco-Sens, diseñado para vigilar la prevalencia y la sensibilidad de los patógenos causantes de infecciones urinarias en mujeres adquiridas en la comunidad, en el cual participaron 252 centros de 17 países, de los 3278 patógenos aislados *E. coli* representó el 77% de todos ellos, con sensibilidad a la fosfomicina >97%, incluidas las cepas españolas, en donde se detectó resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico en el 26,7% de los aislamientos y a ciprofloxacino en el 14,7% (131). La resistencia de *E. coli* aislado en Rusia de infecciones urinarias, en un estudio multicéntrico de ocho centros, fue alta para la ampicilina, manteniéndose baja, en el 2,7%, para la fosfomicina, y similar o inferior en otros antibióticos (132).

Tabla 4. Evolución de la actividad de la fosfomicina (%) sobre diversos microorganismos (Hospital La Fe, Valencia).

Microorganismo	Año					
	1973	1977	1981	1985	1992	2002
<i>S. aureus</i>	88	97	94	96	91	94
<i>E. faecalis</i>	90	96	90	84	87	89
<i>E. coli</i>	84	96	95	98	98	99
<i>Klebsiella</i> spp.	79	80	86	90	85	87
<i>Enterobacter</i> spp.	44	76	75	77	70	68
<i>S. marcescens</i>	97	99	88	85	85	87
<i>Salmonella</i> spp.	99	99	96	97	99	99
<i>P. mirabilis</i>	82	71	79	86	86	87
<i>M. morgani</i>	40	33	42	45	36	37
<i>P. aeruginosa</i>	71	86	73	69	68	77

En la Tabla 4 puede verse la evolución de la actividad de la fosfomicina sobre diversos microorganismos aislados en nuestro hospital desde 1973 a 2002, sin que se hayan detectado diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los años.

Todos estos datos indican que, a pesar del tiempo transcurrido desde la introducción de la fosfomicina en la práctica médica, la actividad sobre patógenos habituales causantes de infecciones en que está indicado este antibiótico, como *E. coli*, y otros que en la actualidad se consideran problemáticos por su resistencia adquirida a diversos antibióticos, como *S. pneumoniae*, *S. aureus*, estafilococos plasmocoagulasa negativos, *E. faecalis* y otros enterococos, no ha variado de manera significativa al cabo de 30 años.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Administración oral

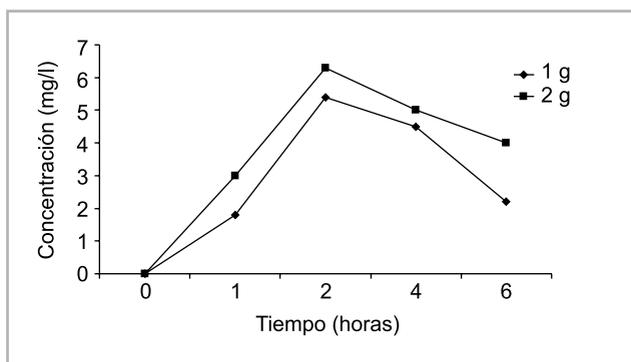
La absorción de la formulación oral en forma de sal cálcica de fosfomicina es del 20% al 40% de la dosis, con picos a las 2-4 horas entre 3 y 9,4 mg/l, dependiendo de la dosis administrada (entre 0,5 y 3 g), con efecto acumulativo. El antibiótico no se une a las proteínas plasmáticas. Al contrario que la fosfomicina trometamol, la absorción no se ve afectada por los alimentos. Un tercio de la dosis se elimina por la orina en forma biológicamente activa y otro tercio se encuentra en las heces a las 72 horas; el resto se elimina más lentamente, hasta en 6-7 días. Con dosis de 500 mg cada seis horas la concentración en orina es de 300-500 mg/l (133-138) (Tabla 5) (Figs. 4 y 5).

La absorción de la fosfomicina trometamol es del 37% al 50%, con C_{max} de 10,9 a 30,9 mg/l dependiendo de la dosis (entre 1 y 4 g), y T_{max} a las cuatro horas, con un AUC (mg/l/h) de 106,7 y 189,7, con dosis de 2 y 4 g, respectivamente. La semivida de eliminación es de cuatro horas y la excreción renal del 35% al 60% (139-141) (Tabla 6).

Tabla 5. Datos farmacocinéticos de la sal cálcica de fosfomicina, vía oral en adultos (referencias en el texto).

	Dosis		
	500 mg	1 g	2 g
C_{max} (mg/l)	3-4	5,2	7,1
T_{max} (h)	1-2	2	4
Vd (l)	24-30	34	34
F (%)	20-40	30-40	30-40
$T_{1/2}$ (h)	4-5,5	2,3	2,3
UPP (%)	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Ex. renal (%)	25-30	25-30	25-30
Metabolizada	0	0	0

C_{max} : concentración máxima observada; T_{max} : tiempo de la C_{max} ; Vd: volumen de distribución; F: biodisponibilidad; $T_{1/2}$: semivida plasmática; UPP: unión a proteínas plasmáticas.

**Figura 4.** Concentraciones plasmáticas de fosfomicina por vía oral (sal cálcica), después de dosis de 1 y 2 g (136).

La depuración renal de fosfomicina se ve disminuida por la probenecida y no la de creatinina, indicando la existencia de parte de secreción tubular, elevada entre otros en los enfermos con grandes quemaduras (142). La absorción intestinal, tanto de la sal cálcica como de la trometamina, se lleva a cabo a través de las vesículas de la membrana

Tabla 6. Datos farmacocinéticos de fosfomicina trometamol, vía oral (referencias en el texto).

	Dosis					
	50 mg/kg	0,5 g	1 g	2 g	3 g	4 g
C_{max} (mg/l)	21	–	10,9	16-20,9	33,1	30,9
T_{max} (h)	4	4,1	4-4,5	4-4,5	4-4,5	4-4,5
AUC (mg/l/h)	–	–	–	106,7	–	189,7
F (%)	37-50	37-50	37-50	37-50	37-50	37-50
$T_{1/2}$ (h)	3-4	–	3,5-4	3,5-4	3,5-4	3,5-4
UPP (%)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Ex. renal (%)	35-60	–	–	36-40	–	36-40

C_{max} : concentración máxima observada; T_{max} : tiempo de la C_{max} ; AUC: área bajo la curva; F: biodisponibilidad; $T_{1/2}$: semivida plasmática; UPP: unión a proteínas plasmáticas.

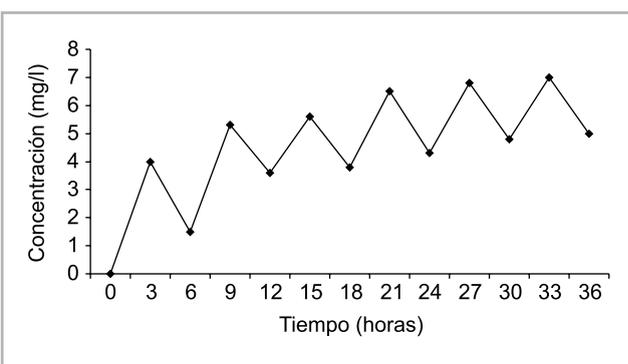


Figura 5. Concentraciones plasmáticas de fosfomicina por vía oral (sal cálcica), después de dosis repetidas de 500 mg (136).

intestinal, por medio del sistema de transporte de fosfatos, favorecida por los gradientes de Na^+ y H^+ , afectándose negativamente por el fósforo inorgánico (143).

Vía intramuscular

Las concentraciones plasmáticas por vía intramuscular son tres a cinco veces más elevadas que las que se alcanzan con la vía oral. La T_{max} a la hora y la C_{max} son de 17,1 a 45,5 mg/l, dependiendo de la dosis (0,5 a 2 g), manteniendo una concentración de 8 mg/l a las seis horas con la dosis de 1 g. El 90% se elimina en forma activa por la orina, alcanzándose en ésta valores de 1000-3000 mg/l cuando la administración es de 1-2 g cada 6 horas (136, 144, 145).

Vía intravenosa

Por vía intravenosa lenta, el comportamiento de la fosfomicina en el organismo es el de un modelo bicompartimental. La concentración a la hora es al menos el doble que la alcanzada por la vía intramuscular, 28 mg/ml con 0,5 g y 46 mg/l con 1 g, bajando a la mitad a la hora de la admi-

nistración, pero con efecto acumulativo con dosis sucesivas. La semivida plasmática de eliminación es de 1,5 a 2 horas, con un volumen aparente de distribución de 0,34 l/kg, y buen paso a los tejidos. Con la infusión constante de 500 mg las concentraciones se mantienen en aproximadamente 60 mg/l y suben hasta más de 250 mg/l si se administra a dosis de 4 g durante 30 minutos cada seis horas, con valles de 20 mg/l; pauta recomendada para las infecciones graves causadas por microorganismos gramnegativos o resistentes a otros antibióticos. La excreción también es del 90% al 100% por la orina a las 24 horas, sin alteración de la molécula, alcanzándose con la última pauta concentraciones de 5000 a 6000 mg/l a las seis horas. Existe una mínima eliminación biliar y el metabolismo es nulo (134-137) (Tabla 7) (Figs. 6 y 7).

Tabla 7. Datos farmacocinéticos de la sal disódica de fosfomicina, vía intravenosa en adultos (referencias en el texto).

	Dosis		
	50 mg/kg	2 g	4 g
C_{max} (mg/l)	259,3	–	–
15 min	222-257	90-155	–
30 min	222	102	200
1 h	166	67	159
2 h	114	37	102
3 h	79,5	23	–
4 h	63	17	61
5 h	44,3	–	–
6 h	29,6	8	42
8 h	17,9	4,8	–
Vd (l)	34	34	–
AUC (mg/l/h)	–	–	456
UPP (%)	< 0,5	< 0,5	< 0,5
Cl_R (l/h) total	100-112	100-112	100-112
Ex. renal (%)	80-95	80-95	80-95

C_{max} : concentración máxima observada; Vd: volumen de distribución; AUC: área bajo la curva; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Cl_R : depuración renal.

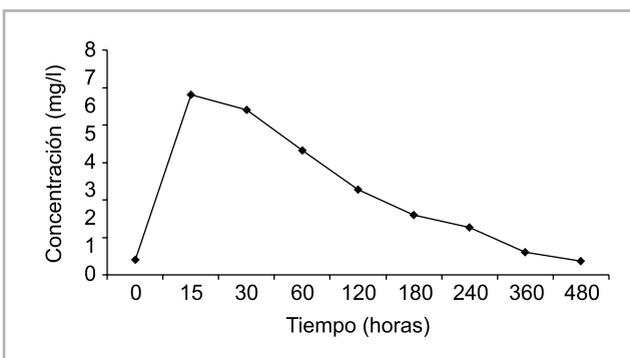


Figura 6. Concentraciones plasmáticas de fosfomicina después de una dosis de 50 mg/kg por vía intravenosa (136).

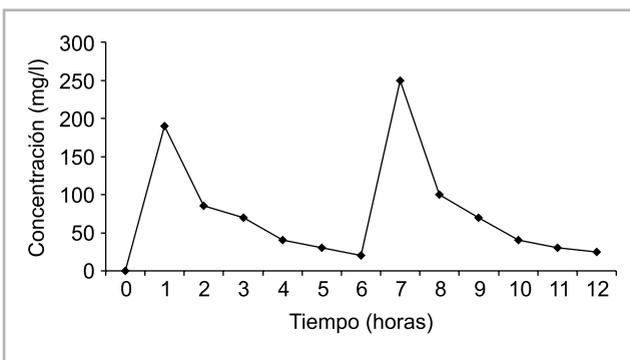


Figura 7. Concentraciones plasmáticas de fosfomicina después de dosis de 50 mg/kg, por vía intravenosa, cada seis horas (136).

En los niños, con dosis de 25 y 50 mg/kg, se alcanzan concentraciones plasmáticas de 55,3 a 118,8 mg/l a los 30 minutos y de 34,2-89,7 mg/l a los 60 minutos, respectivamente, siendo la semivida de eliminación similar a la de los adultos, entre 0,69 y 1,04 horas, y con menor excreción urinaria (72,8% a 73,9%), alcanzándose a las seis horas concentraciones en la orina de 701 a 1588 mg/l con dosis de 25-50 mg/kg por vía intravenosa en infusión durante una hora (146-148) (Tabla 8).

Insuficiencia renal

En los enfermos con insuficiencia renal, la concentración de fosfomicina y su tasa de eliminación mantienen una buena correlación con el grado de insuficiencia medida por la creatinina sérica, siguiendo un modelo cinético bicompartimental (149, 150); se detecta un aumento de la concentración plasmática y de la semivida de eliminación, y un descenso en la concentración urinaria, aunque siempre por encima de 100 mg/l (151).

La fosfomicina se elimina con la hemodiálisis. Dalet y cols. (152), en un estudio llevado a cabo en diez enfermos

Tabla 8. Datos farmacocinéticos de fosfomicina en neonatos, infusión durante una hora (referencias en el texto).

	Dosis	
	25 mg/kg	50 mg/kg
Conc. media plasm. (mg/l)		
30 min	55,3	118,8
60 min	34,2	89,7
6 h	2,7	6,2
Vd (l)	22-34	22-34
T _{1/2} (h)	0,87-1,04	0,69-0,98
UPP (%)	< 0,5	< 0,5
Conc. media orina (mg/l)		
0-2 h	5,78	6,27
4-6 h	701	1588
Cl _R (ml/min)	120-135	120-135
Ex. renal (%)	72,8	73,9

Vd: volumen de distribución; T_{1/2}: semivida plasmática; UPP: unión a proteínas plasmáticas; Cl_R: depuración renal.

con valores de creatinina inferiores a 5 ml/min, detectaron que la tasa de eliminación durante la hemodiálisis era de 64 ml/min, lo que indica que después de ésta se debe suministrar una dosis igual a la anterior de iniciar el procedimiento. Revert y cols. (153) comprobaron una dialización del 70% al 80% en 27 enfermos sin infección sometidos a diálisis periódicas, después de administrarles 1-2 g de fosfomicina por vía intravenosa. Fernández-Lastra y cols. (154), con dosis de 30 mg/kg suministradas a diez enfermos con insuficiencia renal terminal, previamente a la hemodiálisis, detectaron un aumento de la semivida de eliminación de hasta cuatro horas, con una eliminación del antibiótico del 64,9% de la dosis original. Semejantes resultados han sido confirmados por otros autores, recomendando 2 g del antibiótico entre cada sesión de diálisis (155, 156). La fosfomicina se encuentra entre los antibióticos, como los aminoglucósidos y la vancomicina, que al no unirse a las proteínas plasmáticas, tener un volumen de distribución bajo y no eliminarse por mecanismos extrarrenales, son eficazmente dializables y por lo tanto fáciles de prescribir en los enfermos que necesitan este tipo de procedimiento terapéutico (157).

Las dosis recomendadas para la vía parenteral en caso de insuficiencia renal son:

- Con depuración de creatinina de 50-90 ml/min: sin cambios en la dosis habitual.
- Con depuración de creatinina de 30-50 ml/min: administrar cada 12 horas.
- Con depuración de creatinina de 10-30 ml/min: dar una sola vez al día.

- Con depuración de creatinina <10 ml/min: espaciar 48 horas.

Para los enfermos sometidos a hemodiálisis es aconsejable suministrar un suplemento de 2-4 g después de la diálisis.

Concentraciones en diferentes tejidos

La fosfomicina, por su hidrosolubilidad, bajo peso molecular y mínima unión a las proteínas plasmáticas, difunde bien en el líquido intersticial y en los tejidos (Fig. 8).

Líquido cefalorraquídeo

La fosfomicina atraviesa la barrera hematoencefálica, pasando rápidamente al LCR (158). Drobnic y cols. (68), en 27 enfermos adultos con meningitis de diversa etiología, estudiaron las concentraciones en sangre y LCR a la hora y dos horas, respectivamente, después de la administración de 1-4 g por vía intravenosa. Durante la fase aguda de la enfermedad la concentración media en sangre fue de 65,20 mg/l y en el LCR de 10,88 mg/l; en la fase de remisión las concentraciones fueron de 83,58 mg/l y 9,63 mg/l; después de la curación fueron de 66,45 mg/l y 4,95 mg/l, respectivamente. Los autores concluían que el antibiótico podía usarse en el tratamiento de las meningitis causadas por *S. pneumoniae*, *Staphylococcus*, *E. coli* y otros bacilos gramnegativos sensibles al antibiótico. Sicilia y cols. (159), también en adultos con meningitis, encontraron una penetración de fosfomicina en el LCR del 25,7% de la obtenida en sangre, superior la de la penicilina (7,9%) y la ampicilina (15,9%), e inferior a la del cloramfenicol (32%). A los dos y cinco días de tratar meningitis purulenta con 200 mg/kg/día de fosfomicina por vía intravenosa, Stahl y cols. (160) observaron, a las dos horas de la infusión de la última do-

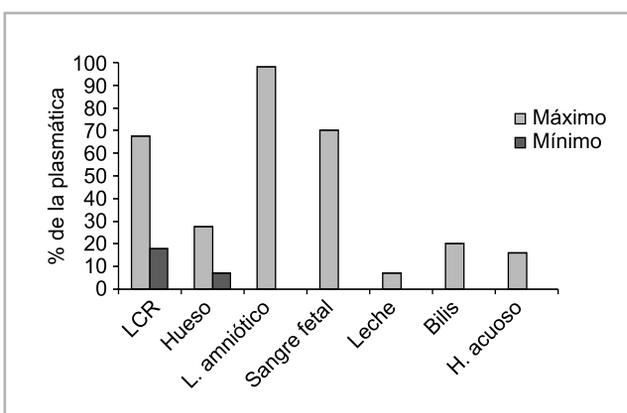


Figura 8. Porcentaje de penetración de fosfomicina en diversos tejidos (68, 159, 166-171, 180, 181).

sis, unas concentraciones en LCR de 31 mg/l y 37,2 mg/l. En meningitis posquirúrgicas, administrando dosis de fosfomicina entre 5 y 10 g en infusión intravenosa, Pfeifer y cols. (161) hallaron concentraciones estables del antibiótico en el LCR entre 8,6 y 9,9 mg/l. Usando fosfomicina a dosis de 5 g en infusión intravenosa, cada ocho horas, Friedrich y cols. (162) detectaron, en enfermos neuroquirúrgicos, concentraciones en LCR entre 6,48 y 8,98 mg/l en aquellos sin inflamación de las meninges, y de 20,28 a 39,80 mg/l en los que las tenían inflamadas; valores similares a los hallados previamente por Boulard y cols. (163), 24,5-27,9 mg/l, después de dosis de 12 g/día para adultos y 200 mg/kg/día en niños. Kuhnen y cols. (164) estudiaron la penetración en suero y LCR de fosfomicina en 45 enfermos, siendo la media de los picos en LCR de 11,6 mg/l con dosis de 5 g, y de 17,7 mg/l con dosis de 10 g, con un cociente LCR/suero del 9,24% y el 13,81%, dependiendo de las dosis de 5 o 10 g, estando las concentraciones siempre por encima de 30 mg/l a partir del segundo día en los enfermos que recibieron tres dosis de 5 g del antibiótico al día, por vía intravenosa, viendo estos autores un paso superior al 300% en las meninges inflamadas en comparación con las no inflamadas. Estos datos indican, dadas sus características fisicoquímicas, una buena penetración de la fosfomicina en el LCR.

Placenta

La fosfomicina atraviesa la placenta, desde la sangre materna a la fetal, con concentraciones de 16 mg/l después de 1 g administrado a la madre por vía intramuscular (165), con un cociente de concentración en sangre materna fetal de 0,9, 0,27 y 0,68 a los 30, 90 y 120 minutos, respectivamente, estando relacionado el paso con el peso de la placenta (166) (Fig. 9).

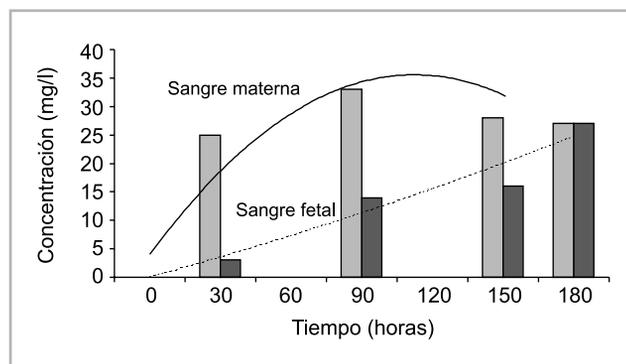


Figura 9. Paso placentario de fosfomicina después de 1 g administrado a la madre por vía intramuscular (165, 166).

Líquido intersticial

Con dosis de 30 mg/kg se han observado concentraciones de fosfomicina de hasta 60,4 mg/l a la hora de la administración de la dosis (154). En un estudio japonés, para conocer el paso de la fosfomicina al líquido intersticial de enfermos quemados, el antibiótico fue administrado a razón de 50 mg/kg/día en bolo intravenoso, obteniendo ocho horas después de la inyección 17,9 mg/l, tanto en suero como en las ampollas cutáneas, con una concentración máxima de 77 mg/l a la hora, en comparación con los 166 mg/l en sangre al mismo tiempo (167). En el líquido intersticial y el tejido celular subcutáneo de enfermos con celulitis y síndrome del pie diabético, la fosfomicina alcanza concentraciones del 34% al 43% de las plasmáticas (168).

Humor acuoso

La penetración intraocular de los antibióticos se ve afectada por la infección, el uso de biomateriales, las abrasiones en el epitelio corneal y la cantidad de fármaco. Entre los antibióticos con buena penetración se encuentran los carbapenemes, algunas cefalosporinas de tercera generación, ureidopenicilinas, fluoroquinolonas y fosfomicina (169). Radda y cols. (170), después de una infusión de 8 g, vieron picos de 35 a 60 mg/l entre una y dos horas después de la administración, suficientes para inhibir a la mayoría de los patógenos causantes de endoftalmitis, indicando su uso tanto en profilaxis perioperatoria como en el tratamiento de la endoftalmitis. Adenis y cols. (171) comprobaron, después de una dosis de 4 g de fosfomicina, su concentración en el humor acuoso y el vítreo en 32 enfermos sometidos a cirugía de cataratas o vitrectomía, observando concentraciones de 14 a 18,8 mg/l y 8 a 12,5 mg/l, respectivamente, entre una y seis horas después del final de la perfusión, considerando su indicación, asociada a ceftriaxona o una nueva quinolona, en la prevención y el tratamiento precoz de las endoftalmitis. Un estudio semejante ha sido llevado a cabo por Forestier y cols. (172), en 21 enfermos operados de cataratas, con la misma dosis de 4 g del antibiótico, comprobando concentraciones máximas de 14,6 mg/l a las dos horas de la infusión. A resultados semejantes habían llegado otros autores, tanto en humanos como en un modelo experimental en conejo (173).

Válvulas cardíacas

En las válvulas cardíacas, con tres dosis de 5 g de fosfomicina suministradas a enfermos sometidos a cirugía car-

diaca, las concentraciones del fármaco a los 30 minutos de la administración fueron de 27,1 a 76,9 mg/l en la mitral y de 39,6 a 69,4 mg/l en la aórtica (174).

Sistema respiratorio

La penetración de la fosfomicina en el aparato respiratorio varía dependiendo del tipo de tejido o muestra orgánica y de la dosis administrada. En adultos, con dosis de 60 mg/kg/día, por vía intravenosa, dividida en cuatro administraciones, las concentraciones en esputo oscilan entre 0,6 y 12,9 mg/l (175). En niños, con dosis de 200 mg/kg/día, la concentración en esputo está entre el 16,5% y el 23,4% de la plasmática, y entre el 39% y el 50% en el líquido pleural (176). En el tejido pulmonar sano, tras la administración de 2 g de fosfomicina por vía parenteral, la concentración del antibiótico es del 32% al 52% de la sanguínea, y la mitad en tejido pulmonar tumoral (177). Con 4 g de fosfomicina inyectada durante cuatro horas, la concentración media alcanzada en las secreciones traqueobronquiales de enfermos con traqueotomía es de 13,1 mg/l a la media hora del final de la administración y de 7,04 mg/l a las dos horas, con un cociente del 13% con respecto a las concentraciones séricas (178). En el líquido pleural la cinética de la fosfomicina se comporta como la de un modelo bicompartimental abierto, con concentraciones máximas medias de 42,63 mg/l a las tres a cuatro horas de la administración de 30 mg/kg en bolo por vía intravenosa (179).

Hueso

La concentración de fosfomicina en las zonas esponjosa y cortical del hueso ha sido estudiada por Sirot y cols. (180) en 20 enfermos sometidos a cambio de prótesis artificial de cadera, después de administrar una infusión de 4 g durante una hora, encontrando un paso medio del 15% del suero, con concentraciones a la hora y a las tres horas de 19,6 y 10,0 mg/l en el hueso esponjoso y de 13,3 y 8,2 mg/l en la zona cortical, respectivamente. También Meissner y cols. (181) detectaron concentraciones óseas elevadas, de 119,4-117,1 mg/l, con dosis de fosfomicina parenteral de 5-10 g/día, en paralelo a las encontradas en el líquido intersticial, de 451,2-386,4 mg/l.

Penetración intracelular

Se ha comprobado que la fosfomicina, a semejanza con la rifampicina y el cotrimoxazol, penetra de manera activa en el interior de los leucocitos polimorfonucleares (PMN)

de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica, con un cociente de concentración celular/extracelular de 1,83 a los 15 minutos y 2,18 a los 30 minutos, estimulando la quimio-luminiscencia de estas células sin interferir con otras funciones (182), y con efecto bactericida sobre *S. aureus* (183).

ECOLOGÍA

La fosfomicina, a diferencia de otros antibióticos de amplio espectro o con marcada actividad sobre microorganismos anaerobios, no altera de manera significativa la flora intestinal ni la orofaríngea. La administración de 500 mg cada seis horas de fosfomicina en forma de sal cálcica durante 28 días no modifica la flora anaerobia intestinal, levaduras ni estafilococos, disminuye el número global de *E. coli* y aumenta el de los géneros *Enterobacter* y *Klebsiella*, lo que se traduce en un cambio de consistencia de las heces, volviendo la flora a la normalidad al cabo de dos semanas de suspender el tratamiento (184). En un estudio llevado a cabo en 144 enfermos sometidos a cirugía intestinal, en los cuales se observaron los efectos de 14 antibióticos distintos, la fosfomicina no causó alteraciones en la flora intestinal ni aumento de resistencias (185). En ocho voluntarios sanos a los que se administró 5 g de fosfomicina cada 12 horas se detectó disminución de *E. coli* y *Enterococcus* en la flora intestinal, pero sin alteraciones en *Bacteroides* y lactobacterias anaerobias, ni tampoco en la flora orofaríngea, no detectándose la selección de levaduras del género *Candida* ni de *Clostridium difficile* (186).

USO CLÍNICO

De acuerdo con su espectro, farmacocinética y posibilidades de vías de administración, la fosfomicina puede utilizarse en el tratamiento de infecciones urinarias, respiratorias, osteoarticulares, meningitis, otitis, neuroquirúrgicas, endocarditis, bacteriemias, cirugía cardíaca, infecciones en el enfermo neutropénico, infecciones nosocomiales de las unidades de medicina intensiva, ginecológicas, infecciones asociadas a catéteres, intraabdominales, obstétrico-ginecológicas, fiebre tifoidea, gastroenterocolitis y otras. En una recopilación inicial de las infecciones de 959 enfermos tratados con fosfomicina hasta 1977 en ensayos clínicos controlados, Rodríguez y cols. (187) informaron de que, dependiendo del microorganismo aislado y el proceso clínico, la respuesta clínica y bacteriológica fue del 96% para las infecciones causadas por *S. aureus*, del 95% para las producidas por *Streptococcus* spp., del 90% para *N. gonorrhoeae*, 94% para *E. coli*, 90% para *S. marcescens*, 78% para

S. typhi, 76% para *Proteus* spp., 72% para *Klebsiella-Enterobacter* y 66% para *P. aeruginosa* (187).

Las dosis habituales para la sal cálcica son 0,5-1 g por vía oral cada 6-8 horas en adultos, y 33-66 mg/kg en los niños. Para la fosfomicina trometamina, indicada sólo para infecciones urinarias de vías, la pauta recomendada es de 3 g, en dosis única, durante uno a tres días, para los adultos. Por vía intramuscular, poco usada por ser dolorosa a pesar de incorporar lidocaína, la dosis es de 1-2 g cada 8 horas, y para la vía intravenosa 70 mg/kg cada 6-8 horas, tanto para los adultos como para los niños. En esta última situación es recomendable diluir la dosis en 250 ml de solución salina glucosada al 5% y perfundir durante 30-60 minutos.

En caso de usar fosfomicina asociada a otros antibióticos hay que tener en cuenta su incompatibilidad química con ampicilina, cefalotina, cefalexina, eritromicina, estreptomina, gentamicina, kanamicina, oxitetraciclina, rifampicina y probablemente con otros antibióticos, por lo que hay que administrarlos de manera independiente.

Infeción urinaria

La fosfomicina se ha utilizado para el tratamiento de infecciones de vías urinarias, complicadas, agudas y crónicas, en niños, adultos, ancianos y lesionados medulares, causadas por *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *E. faecalis*, *S. marcescens* y otros microorganismos. En las cistitis las formulaciones utilizadas han sido la sal cálcica o la trometamina: la sal cálcica para adultos, a dosis de 25-50 mg/kg/día administrada a intervalos de 6-8 horas, y de 150 mg/kg/día para niños, por espacio de 5 a 10 días; la trometamina, generalmente en dosis única o pauta corta de tres días, a razón de 3 g para los adultos, 1 g para los niños menores de un año y 2 g en los mayores de esta edad.

Las indicaciones de la fosfomicina por vía oral son las cistitis de la mujer, la bacteriuria del embarazo y la bacteriuria infantil no complicadas, con amplia experiencia en los últimos 15 años con el uso de fosfomicina trometamol, eliminándose la bacteriuria entre el 76,6% y el 99% de las ocasiones (187-196), resultados superiores o similares a los del tratamiento con ácido pipemídico, aminoglucósidos, cotrimoxazol, trimetoprima, amoxicilina, nitrofurantoína o norfloxacin (192, 197-204).

El uso de la vía parenteral, intramuscular o intravenosa, está indicado en las infecciones urinarias complicadas; se han empleado dosis de 4 a 15 g al día administradas a intervalos de 6-8 horas, con buena evolución inicial en el 71,4% a 83% de los casos, y en el seguimiento, a las cuatro semanas, del 61% al 75,5% (205-213).

Infección respiratoria

La fosfomicina se ha empleado, sola o asociada a otros antibióticos, para tratar infecciones respiratorias causadas por *S. pneumoniae*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, entre las que se incluyen neumonías, bronconeumonías y exacerbación de bronquitis crónicas de adultos y de enfermos sometidos a ventilación mecánica, con dosis por vía parenteral, preferentemente intravenosa, que oscilan entre 4 y 12 g al día, durante una a dos semanas, con respuesta clínica y bacteriológica del 55,6% al 92% y del 72% al 77,8%, respectivamente (175, 214-216), con mejores resultados en asociación con otros antibióticos como ampicilina, y similares a los de la asociación ampicilina-gentamicina (217). Llorens y cols. (176) trataron a niños de 11 meses a 12 años afectados de neumonía con dosis de 200 mg/kg al día, con éxito clínico en el 87,5% de los casos, pero con problemas de tolerabilidad con la administración intramuscular y algún caso de flebitis con la intravenosa (176).

Otorrinolaringología

En determinados cuadros clínicos de la esfera otorrinolaringológica, como la otitis media purulenta crónica supurada, infecciones postoperatorias y secreciones después de timpanoplastias, causadas por especies de *Proteus*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* resistente a la penicilina y otros antibióticos, la fosfomicina ha demostrado ser de utilidad, consiguiendo curaciones, tanto clínicas como microbiológicas, del 87,5% o más (218, 219).

Meningitis/ventriculitis

Una de las indicaciones de la fosfomicina es el tratamiento de las meningitis, sobre todo las causadas por *S. pneumoniae* resistente a los betalactámicos y las posquirúrgicas. En uno de los primeros estudios en este campo se usó el antibiótico en 12 enfermos con edades de 12 meses a 59 años que padecían meningitis neumocócica, a dosis de 250-750 mg/kg/día para los niños y 16 g/día para los adultos, en siete de ellos asociado a penicilina o ampicilina, con erradicación del patógeno en todos los casos (159). Guggenbichler (220), revisando una amplia serie de casos de meningitis en niños tratados entre 1970 y 1979 con diversos antibióticos solos o en combinación, apuntaba la conveniencia de usar fosfomicina como uno de ellos, asociada a rifampicina, para la infección por bacilos gramnegativos de los neonatos y por neumococos resistentes a la penicilina, teniendo en cuenta el espectro del antibiótico y su buena difusión en el LCR. En 16 enfermos con meningitis pos-

quirúrgicas causadas por *S. epidermidis*, *S. aureus*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. marcescens* y *A. hydrophila*, Stahl y cols. (221), asociando fosfomicina a ceftriaxona, consiguieron la curación en todos los casos, aunque en uno de ellos, que presentaba una derivación ventricular, necesitó retratamiento y eliminación de la prótesis. Semejantes resultados obtuvieron May y cols. (222) en el tratamiento, con los mismos antibióticos, de 13 enfermos con meningitis posquirúrgica o tras traumatismo no quirúrgico. La fosfomicina, junto con aminoglucósidos, también ha sido eficaz en ventriculitis por *S. epidermidis* multirresistentes, sobre los que el antibiótico tiene buena actividad (163). Menardi (223) consiguió buenos resultados en las ventriculitis estafilocócicas con tratamiento mixto, local y general, con la asociación de fosfomicina y oxacilina, similares a los de la asociación de cefamandol con gentamicina. En un caso aislado de ventriculitis por *B. cereus* en un niño de 18 meses, en el cual había fracasado la vancomicina, Berner y cols. (224) informaron de la curación tras la administración de fosfomicina. En Francia, la asociación de cefotaxima más fosfomicina fue propuesta desde finales de la década de 1980 como tratamiento empírico adecuado de las meningitis y ventriculitis posquirúrgicas, aunque en una revisión retrospectiva de De Bels y cols. (225) se sugiere que la asociación de ceftriaxona y vancomicina, siempre que esta última se dé a dosis altas para mejorar su difusión al LCR, podría mejorar los resultados.

Infecciones intraabdominales y obstétrico-ginecológicas

Para la prevención y el tratamiento de la infección intraabdominal en cirugía, sobre todo la colorrectal, la fosfomicina se ha usado sola o asociada a otros antibióticos, con preferencia a metronidazol, por su acción sobre *B. fragilis*. En el modelo experimental de infección inducida en rata, la asociación de fosfomicina y metronidazol funciona mejor que cada uno de los antibióticos por separado, con un descenso significativo de la mortalidad (226). En la profilaxis llevada a cabo en cirugía colorrectal electiva, Lindhagen y cols. (227, 228) no encontraron diferencias en las complicaciones infecciosas, un 10%, con la administración de metronidazol más fosfomicina o metronidazol más cefalotina, pero sí resultados más favorables con la asociación de fosfomicina y metronidazol, con ninguna complicación, en comparación con metronidazol solo, con el cual hubo un 16,3% de complicaciones sépticas. En una serie larga, de 381 enfermos sometidos a cirugía abdominal de urgencia, con apendicitis perforada o no, colecistitis, obstrucción intestinal y otros procesos, Andaker y cols. (229) compararon la asociación

de metronidazol con fosfomicina o con gentamicina, resultando más favorable la primera, con una tasa de infección del 1,6% frente al 7,8%. La segunda asociación de metronidazol y fosfomicina fue comparada, también por Andaker y cols. (230), con la de metronidazol y doxiciclina en la profilaxis de cirugía colorrectal de 517 enfermos, sin encontrar diferencias significativas en la tasa de infecciones, que incluían las de pared abdominal, profundas, bacteriemia, urinarias, neumonías e infección del catéter venoso central. Comparando las mismas asociaciones para profilaxis quirúrgica en general, Olsson y cols. (231), en un estudio con 488 enfermos, vieron mejores resultados con metronidazol y fosfomicina, atribuyéndolos a la mayor tasa de resistencias bacterianas a la doxiciclina que a la fosfomicina. Gallardo y cols. (232) usaron fosfomicina sola en el tratamiento de infecciones quirúrgicas superficiales y profundas causadas predominantemente por *S. aureus* y *E. coli*, con dosis de 2-6 g por vía oral para las primeras y de 4 g/día por vía intramuscular para las segundas, curando el 98% de los 50 enfermos incluidos. Como dosis única perioperatoria en cirugía electiva colorrectal en 149 enfermos, se compararon 8 g por vía intravenosa de fosfomicina más 1 g de metronidazol frente a la profilaxis con bacitracina, 250 mg por vía oral tres veces al día durante tres días más 500 mg por vía oral tres veces al día durante un día, junto a ampicilina, 1 g por vía intravenosa en la inducción de la anestesia, con resultados similares: 13% y 10% de infecciones, respectivamente (233).

En infecciones obstétrico-ginecológicas, urinarias, de pared abdominal, perineales, y endometritis, con dosis de fosfomicina de 1 g cada seis horas, por vía intramuscular u oral, los resultados favorables han sido superiores al 80% (234, 235). En el tratamiento de infecciones en enfermos sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria, asociando fosfomicina a pefloxacino, Michel y cols. (236) obtuvieron una tasa de curaciones del 90,4%.

Gastroenterocolitis

Los principales patógenos asociados a gastroenterocolitis, como *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*, son sensibles a la fosfomicina, la cual, por su posibilidad de administración oral, junto con las buenas concentraciones en el tramo intestinal, se ha usado ampliamente en este tipo de infecciones. Nosotros, en un estudio preliminar en 1974, empleamos fosfomicina a dosis de 50-100 mg/kg/día para el tratamiento de gastroenteritis por *E. coli* enteropatógenos en neonatos, con evolución favorable en el 96% de los niños (237). Baquero y cols. (238) usaron fosfomicina oral en suspensión, 100-200 mg/día, para tratar gastroenteritis

infantiles también por *E. coli* enteropatógenos, consiguiendo la curación clínica y la erradicación bacteriológica en el 92% de los 41 casos tratados. En nuestro hospital, en una etapa posterior, se trataron 43 neonatos infectados por los mismos serogrupos de *E. coli* con dosis más altas, de 150-200 mg/kg por vía oral tres veces al día, con evolución favorable en el 80% de ellos y erradicación bacteriológica en el 70% al cabo de los cuatro días que duró el tratamiento (239). Brines y cols. (240) consiguieron la erradicación de *E. coli* serotificables, a los que se atribuyó la causa de diarrea infecciosa de 70 niños, con curación del 86% de ellos, observando, como los autores anteriores, un aumento de *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter* en las heces de los niños tratados. Nogawa y cols. (241) trataron enteritis por *C. jejuni* con dosis de 50-100 mg/kg/día en los niños y 3 g/día en los adultos, por vía oral, durante cinco días, con buena evolución clínica y erradicación del patógeno en el 95% de los 43 casos tratados. Existe amplia experiencia en Japón con el uso de fosfomicina para tratar infecciones por *E. coli* serogrupo O115-H:7. En la epidemia de más de 6000 casos por *E. coli* enterohemorrágico O115-H:7 que hubo en Sakai en 1966, principalmente en niños en edad escolar, el 96% de los afectados recibieron antibióticos y de ellos el 84% fosfomicina (242). De 95 niños con seguimiento especial a los que se administró fosfomicina por vía oral, ninguno desarrolló el síndrome hemolítico urémico, pero sí 17 que habían recibido el antibiótico por vía intravenosa, con la cual no se alcanzan concentraciones adecuadas en el intestino (243). Durante la misma epidemia se hizo un estudio prospectivo para determinar el grado de protección de la fosfomicina frente al desarrollo del síndrome hemolítico urémico, comparando la evolución de 130 niños de los que unos habían recibido el antibiótico y otros no, llegando a la conclusión del efecto protector de la fosfomicina por vía oral si su administración es precoz, antes de los tres días de iniciados los síntomas (244). La CMI de la fosfomicina para estas cepas de *E. coli* O115-H:7 fue baja, $\leq 0,5$ mg/l (245). Por otra parte, se ha observado que la fosfomicina es capaz de aumentar la cantidad de verotoxina de *E. coli* O115-H:7, pero no afecta a la penetración de la bacteria ni de la toxina en el interior celular, hecho demostrado en el sistema experimental de monocapa celular Caco-2 empleado para estudiar la infección intestinal. Asimismo, la fosfomicina reduce la producción de IL-8 y TNF α de los monocitos humanos, que contribuyen al desarrollo del síndrome hemolítico urémico (246). En otra epidemia, esta vez por *E. coli* O26-H:11 productor de verotoxina tipo 1, también declarada en Japón entre finales de noviembre de 1996 y primeros de marzo de 1997 en Asahikawa, de 26 casos controlados tratados con fosfomicina se erradicó la bacteria en el 73% de ellos (247).

En los países con recursos económicos limitados, según un estudio de coste-efectividad sobre la conveniencia de realizar cultivos de heces y teniendo en cuenta que los principales patógenos involucrados en las gastroenterocolitis son especies de *Shigella* y *Salmonella*, y *E. coli* enteropatógenos, se llega a la conclusión de que por su actividad y las altas concentraciones intestinales de la sal cálcica, la fosfomicina puede ser uno de los antibióticos de elección para el tratamiento de la diarrea causada por microorganismos invasores, llegándose a la misma conclusión en una publicación reciente de autores japoneses (248, 249).

Otras infecciones

En infecciones, tanto en adultos como en niños, que cursaron con bacteriemia por *S. marcescens*, *S. aureus* y *S. epidermidis*, se ha observado que la fosfomicina, sola o asociada a otros antibióticos, ha dado buenos resultados en la erradicación de los patógenos (250-252).

En la endocarditis experimental en conejo o rata por *Streptococcus sanguis*, *E. faecalis*, *S. aureus* sensible o resistente a la meticilina y *P. aeruginosa*, la fosfomicina asociada a penicilina, oxacilina, amikacina, vancomicina, gentamicina o daptomicina ha dado buenos resultados en la reducción del número de UFC/ml de las vegetaciones cardiacas, aunque no hay datos contrastables en humanos, salvo un caso de endocarditis por *Haemophilus aphrophilus* que se curó con la asociación de fosfomicina y gentamicina (83, 253-255).

Hay datos del uso de fosfomicina en la prevención de infecciones, endocarditis y mediastinitis, en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, administrada sola, 5 g en la inducción de la anestesia y 5 g tres veces al día durante tres días en el postoperatorio, o asociada a pefloxacino, con buenos resultados (salvo un caso de infección por *S. aureus* resistente a fosfomicina y pefloxacino) asociados a las altas concentraciones del antibiótico en suero y en las válvulas aórtica y mitral, así como en el atrium, el esternón y la pleura mediastínica (174, 256).

En Japón se ha evaluado el uso de fosfomicina más imipenem, como asociación de segunda línea, en el tratamiento de la infección grave en el enfermo neutropénico febril, con eficacia en el 71,4% de los enfermos con sepsis y en el 60% de los granulocitopénicos con recuentos inferiores a 100 PMN/ μ l (257), y en terapia secuencial o asociada a sulbactam/cefoperazona, en diferentes tipos de infecciones en enfermos con discrasias sanguíneas, con resultados globales de eficacia del 56,3% y el 47,9%, respectivamente (258), o mejores, del 78,2% y el 57,1%, dependiendo del tipo de infección y de la situación hematológica del enfermo (259).

También se ha usado fosfomicina, sola o asociada a clo-ranfenicol o ampicilina, para el tratamiento de enfermos con fiebre tifoidea por *Salmonella typhi* sensible a estos antibióticos, con una eficacia clínica del 67%, el 82% y el 92%, respectivamente, de los 50 enfermos incluidos en un estudio (260).

La fosfomicina, como terapia secuencial, 8-16 g al día por vía intravenosa durante dos a cuatro días, seguida de 2-8 g al día por vía intramuscular durante dos a seis días y luego 2-4 g al día por vía oral durante dos a seis días más, fue usada por Hernández-Casado (261) para tratar infecciones óseas agudas en un Servicio de Traumatología, consiguiendo la curación de los 99 enfermos tratados. En osteomielitis, Fernández-Valencia y cols. (262) usaron fosfomicina para tratar a 37 enfermos, a 23 de los cuales se les practicó secuestrectomía, con dosis de 4-8 g al día durante tres semanas, preferentemente por vía parenteral, consiguiendo la curación definitiva en el 78% de los enfermos y observando un 22% de recaídas. Para la osteomielitis crónica postraumática, Meissner y cols. (181) consiguieron resultados satisfactorios en el 73,6% de los 60 enfermos tratados, que fueron seguidos durante una media de 37 meses, detectando concentraciones de fosfomicina en el hueso de 117,1-119,4 mg/l con dosis de 5-10 g del antibiótico. En las infecciones agudas osteoarticulares por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *S. aureus* en niños se ha utilizado fosfomicina más cefotaxima, 100 mg/kg/día de cada antibiótico, con curación de los 20 niños tratados (263).

EFFECTOS SECUNDARIOS DE LA FOSFOMICINA

La toxicidad y los efectos indeseables de la fosfomicina son mínimos. Con la administración oral, a lo largo de varios años se han venido describiendo alteraciones digestivas, como náuseas, vómitos, dispepsia y heces blandas, en un 2% de los enfermos tratados, erupción cutánea urticariforme en el 0,3%, eosinofilia en el 0,2% y ligera elevación asintomática de las transaminasas hepáticas en el 0,3%; y alteraciones electrolíticas con la administración de altas dosis por vía intravenosa (recuérdese que cada gramo de la formulación intravenosa tiene 14,4 mEq [0,33 g] de sodio), y como efectos locales tras la administración parenteral dolor con la vía intramuscular (7%) y flebitis con la intravenosa (0,1%).

OTROS EFECTOS DE LA FOSFOMICINA

Se ha visto que la fosfomicina, además de ser un agente inhibidor de las bacterias y por lo tanto antiinfeccioso, tiene otras propiedades, como inhibir la adhesión bacteria-

na a las células epiteliales, penetrar bien en las biopelículas de los exopolisacáridos, favorecer la fagocitosis, efecto inmunomodulador y protección frente a la nefrotoxicidad que causan algunos fármacos como cisplatino, ciclosporina, aminoglicósidos, vancomicina, teicoplanina, amfotericina B y polimixinas.

Adhesión bacteriana

Algunos antibióticos betalactámicos como la penicilina, el aztreonam y las cefalosporinas, a concentraciones sub-CMI inducen la formación de bacterias filamentosas, lo cual favorece la adhesión a las células uroteliales, al contrario que la fosfomicina, la vancomicina, el norfloxacin y el cotrimoxazol, que reducen este fenómeno (264, 265). Además de este efecto antiadhesivo, la fosfomicina disminuye, a concentraciones sub-CMI, la producción de hemolisina y la hidrofobicidad de *E. coli*, hecho con trascendencia en la profilaxis de las infecciones urinarias de repetición y en su tratamiento (266).

Biopelículas

La penetración en las biopelículas de exopolisacáridos infectadas que se forman en los catéteres, cálculos, prótesis y otras localizaciones orgánicas, es difícil para la mayoría de los antibióticos, por lo que se dificulta la eliminación de las bacterias en ellas localizadas. Entre los que penetran de manera aceptable tenemos los macrólidos, las fluoroquinolonas, la teicoplanina y la fosfomicina, pero con eficacia mejorable, por lo que algunos autores propugnan la asociación de fosfomicina con quinolonas o de macrólidos con quinolonas como las mejores opciones (267). La fosfomicina produce importantes alteraciones en la morfología celular y la membrana externa de *P. aeruginosa* incorporada a biopelículas, demostradas por microscopía electrónica de transmisión, de barrido y láser, efecto que se potencia con la asociación de ofloxacin (268).

Fagocitosis

La fosfomicina, junto con la rifampicina, a concentraciones iguales a la CMI, destruyen a *S. marcescens* localizada en el interior de los fagocitos, al contrario que cefoperazona, cefotaxima, mezlocilina y piperacilina (269). *S. aureus* sometido a la actividad de fosfomicina, a cuatro veces la CMI durante diez minutos, queda sensibilizado para ser destruido en el interior de los leucocitos en presencia de suero humano al 10%, lo que no sucede con otros antibió-

ticos como cefotaxima (270). La capacidad bactericida de los neutrófilos se aumenta en presencia de fosfomicina, con elevación de la concentración intracelular de calcio y la extracelular de oxígeno reactivo, menor quimiotaxis y sin afectación del oxígeno reactivo intracelular y la quimiocinesis (271).

Viano y cols. (272) compararon la respuesta de conejos inmunizados con *Salmonella wien* que había sido expuesta a concentraciones subinhibitorias de fosfomicina con la de otros conejos inmunizados con *S. wien* no expuestos al fármaco, observando que los títulos de anticuerpos somáticos y flagelares de los inmunizados con la bacteria expuesta a la fosfomicina eran más altos que los del otro grupo.

En condiciones experimentales *in vitro*, De Simone y cols. (273) comprobaron la migración espontánea de leucocitos PMN humanos y la inducida por algunos antibióticos. Entre los fármacos probados, dicloxacilina, cefaloridina, cefalexina, cefuroxima, cloranfenicol, rifampicina, gentamicina y amfotericina B inhibían la quimiotaxis y migración de los PMN, pero no la fosfomicina, explicando este fenómeno por la posible inhibición de la síntesis de enzimas respiratorias, la presencia de metabolitos inactivos de los fármacos y la alteración en el ciclo APM-GMP.

Inmunomodulación

La fosfomicina se encuentra entre los antibióticos que además de efecto antimicrobiano tienen efecto inmunomodulador. Inhibe la proliferación de linfocitos humanos inducidos por mitógenos policlonales de células T y disminuye la liberación de interleucina 2 (IL-2) por estas células y sus receptores CD25, así como los de transferrina (CD71), posiblemente porque el antibiótico bloquea la división de las células T (274). Además, Morikawa y su grupo de trabajo (275) vieron que también inhibe la respuesta proliferativa de las células B estimuladas por *S. aureus* Cowan 1 y la producción de inmunoglobulinas de estas células productoras de anticuerpos, pero sin alterar la expresión o activación de antígenos como CD25 y CD71.

La fosfomicina disminuye la síntesis de TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , el receptor antagonista de IL-1 y el factor estimulador de colonias de granulocitos (GM-CSF), y favorece la síntesis de IL-6 e IL-10, hecho dependiente de la concentración, entre 1,6 y 40 mg/l, lo que indica la posibilidad de que el antibiótico modifique la fase aguda de la respuesta inflamatoria (276, 277). En esta inmunomodulación también se ha observado un aumento de la sensibilidad de las células al multifuncional factor β transformador del crecimiento (TGF- β) ante la presencia de fosfomicina (278). La producción del leucotrieno B4 por los neutrófilos se supri-

me con fosfomicina, junto con la menor expresión de IL-8 mRNA por el leucotrieno B4 de los monocitos (279).

El efecto inmunomodulador favorable global tanto de la fosfomicina como de un isómero de ésta sin actividad antibacteriana, se ha comprobado en un modelo experimental murino de sepsis inducida por *P. aeruginosa*, favorecida por ciclosporina y ampicilina (280).

Otro de los efectos que se han visto con fosfomicina es su capacidad de suprimir *in vitro* la liberación de histamina, condicionada por la IgE, por los leucocitos basófilos humanos ante la acción de varios segretagogos, después de la incubación con anti-IgE, de forma similar a lo detectado con minociclina y polimixina, con la consiguiente propiedad antialérgica (281).

Efecto protector ante la nefrotoxicidad y la ototoxicidad

Algunos fármacos, como cisplatino y ciclosporina, y entre los antibióticos los aminoglucósidos, vancomicina, teicoplanina, amfotericina B y las polimixinas, pueden causar nefrotoxicidad y ototoxicidad.

El antitumoral cisplatino produce nefrotoxicidad en el 28% a 36% de los enfermos que lo reciben, debido a la necrosis celular de los túbulos renales, tanto en su porción proximal como en la distal, con acidosis, hipomagnesemia e hipopotasemia, y también ototoxicidad con alteración de la función auditiva, sobre todo de las frecuencias altas. En diversos estudios llevados a cabo en animales y en humanos se ha visto que la fosfomicina protege de estos efectos indeseables del cisplatino. Ohtani y cols. (282), administrando a ratas dosis de 1 a 10 mg/kg/día de cisplatino, con o sin 300 mg/kg/día de fosfomicina, durante uno a diez días, describieron el efecto protector, funcional e histopatológico, del antibiótico sobre la ototoxicidad y la nefrotoxicidad del antitumoral. El mismo efecto nefroprotector lo observaron Sack y cols. (283) para la ciclosporina, además del cisplatino. Suzuki y cols. (284) estudiaron en ratas el efecto protector de la fosfomicina y la elastasa frente a la nefrotoxicidad del cisplatino midiendo la N-acetil- β -D-glucosaminidasa en orina, el nitrógeno ureico y la creatinina sérica, y observando las alteraciones histopatológicas renales, detectando un mejor efecto protector de la elastasa. Midiendo los mismos parámetros, también en ratas, y estudiando la nefrotoxicidad del cisplatino y la vancomicina, Nakamura y cols. (285) vieron la acción protectora que ejercían la fosfomicina y el imipenem ante la acción del antitumoral y el antibiótico. Usando como modelo experimental la cobaya,

Schweitzer y cols. (286) estudiaron en diversos tejidos las alteraciones funcionales e hísticas causadas por cisplatino, por medio de citococleografía, respuesta a potenciales cerebrales evocados y estudios histológicos corticomedulares renales y de otros tejidos, y la protección por fosfomicina, concluyendo que la coadministración del antibiótico disminuye la nefritis intersticial, la necrosis aguda tubular, la pérdida de potencia auditiva y la pérdida de células ciliadas cocleares. Por otro lado, se ha comprobado que el efecto protector de la fosfomicina ante la toxicidad del cisplatino no afecta a la eficacia antitumoral de éste, tal como se ha demostrado en estudios realizados *in vitro* con líneas celulares de osteosarcoma y de carcinoma de células escamosas (287-290).

En lo que se refiere a los antibióticos, a mediados de la década de 1980 varios autores demostraron, en animales de experimentación, la disminución de la toxicidad de los aminoglucósidos, como dibekacina y gentamicina, cuando se administraban simultáneamente con fosfomicina, al proteger del daño causado en los lisosomas de los túbulos proximales renales, con menor producción de cuerpos amiloides, mejor integridad de la membrana lisosomal y menor concentración de los aminoglucósidos en los túbulos; hechos asociados al grupo epoxi de la molécula de fosfomicina. Entre otros parámetros, usaron el volumen de la orina, osmolaridad, proteínas, N-acetil- β -D-glucosaminidasa, leucina aminopeptidasa, lactato deshidrogenasa, esfingomielinasa y células nucleadas (291-294). Junto a la nefroprotección también se vio un efecto otoprotector de la fosfomicina, por menor acumulación de la dibekacina en el riñón (295). La nefrotoxicidad de la amfotericina B por daño tubular, en ratas, es asimismo disminuida con la asociación de fosfomicina (296). Aunque la eliminación renal de la vancomicina es por filtración glomerular, diferente a la de los aminoglucósidos, la fosfomicina ha demostrado experimentalmente en ratas que también protege de la posible nefrotoxicidad de la vancomicina, hecho similar a lo encontrado con imipenem-cilastatina por la acción de la segunda molécula (285, 297). Autores alemanes (296) estudiaron en ratas el daño renal de cuatro fármacos (tobramicina, teicoplanina, cisplatino y ciclosporina), observando que la fosfomicina, por razones que atribuyeron a su farmacodinamia, evitaba este daño. La colistina, polimixina B, usada de manera tópica y recientemente para las infecciones graves por *Acinetobacter* multirresistentes, es ototóxica para el hombre y los animales; toxicidad que disminuye con fosfomicina, como se ha demostrado en un modelo experimental de chinchilla administrando directamente en el oído medio de estos animales polimixina B sola o con fosfomicina (298).

BIBLIOGRAFÍA

- Hendlin, D., Stapley, E.O., Jackson, M. y cols. *Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of streptomyces*. Science 1969; 166: 122-123.
- Christensen, B.G., Leanza, J., Beattie, T.R. *Phosphonomycin: Structure and synthesis*. Science 1969; 166: 123-125.
- Stapley, E.O., Hendlin, D., Mata, J.M. y cols. *Phosphonomycin. I. Discovery and in vitro biological characterization*. Antimicrob Agents Chemother 1969; 9: 284-290.
- Jackson, M., Stapley, E.O. *Phosphonomycin. II. Fermentation studies*. Antimicrob Agents Chemother 1969; 9: 291-296.
- Glamkowski, E.J., Gal, G., Purick, R., Davidson, A.J., Sletzinger, M. *A new synthesis of the antibiotic phosphonomycin*. J Org Chem 1970; 35: 3510-3512.
- Chalet, L., Miller, T.W., Goegelman, R.T., Kempf, A.J., Wolf, F.J. *Phosphonomycin: Isolation from fermentation sources*. J Antibiot Tokyo 1970; 23: 336-347.
- Hidaka, T., Iwakura, H., Imai, S., Seto, H. *Studies on the biosynthesis of fosfomicin. 3. Detection of phosphoenol-pyruvate phosphomutase activity in a fosfomicin high-producing strain of Streptomyces wedmorensis and characterization of its blocked mutant NP-7*. J Antibiot Tokyo 1992; 45: 1008-1010.
- Hidaka, T., Goda, M., Kuzuyama, T., Takei, N., Hidaka, M., Seto, H. *Cloning and nucleotide sequence of fosfomicin biosynthetic genes of Streptomyces wedmorensis*. Mol Gen Genet 1995; 249: 274-280.
- Shi, J., Cui, F., Ge, M. *The epoxidacion of cis-propenylphosphonic acid to fosfomicin by Penicillium spp*. Wei Sheng Wu Xue Bao 2001; 41: 353-356.
- Schonbrunn, E., Sack, S., Eschenburg, S. y cols. *Crystal structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyltransferase, the target of the antibiotic fosfomicin*. Structure 1996; 4: 1065-1075.
- Kahan, F.M., Kahan, S., Cassidy, P.J., Kropp, H. *The mechanism of action of fosfomicin (phosphonomycin)*. Ann NY Acad Sci 1974; 235: 364-386.
- Schonbrunn, E., Svergun, D.I., Amrhein, N., Koch, M.H. *Studies on the conformational changes in the bacterial cell wall biosynthetic enzyme UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyltransferase (MurA)*. Eur J Biochem 1998; 253: 406-412.
- Samland, A.K., Amrhein, N., Macheroux, P. *Lysine 22 in UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase from Enterobacter cloacae is crucial for enzymatic activity and the formation of covalent adducts with the substrate phosphoenolpyruvate and the antibiotic fosfomicin*. Biochemistry 1999; 38: 13162-13169.
- Skarzynski, T., Mistry, A., Wonacott, A., Hutchinson, S., Kelly, V.A., Duncan, K. *Structure of UDP-N-acetylglucosamine enolpyruvyl transferase, an enzyme essential for the synthesis of bacterial peptidoglycan, complexed with substrate UDP-N-acetylglucosamine and the drug fosfomicin*. Structure 1996; 4: 1465-1474.
- Gevaudan, M.J., Mallet, M.N., Charrel, J., Dalmás, N., Gulian, C., Gevaudan, P. *Cinetique de l'activité antibacterienne de la fosfomicine*. Ann Biol Clin Paris 1979; 37: 327-330.
- Schmid, E.N. *Ultrastructure and viability of E. coli treated fosfomicin*. Zentralbl Bakteriologie Orig A 1979; 245: 48-54.
- Rodicio, M.R., Manzanal, M.B., Hardisson, C. *Protoplast-like structures formation from two species of Enterobacteriaceae by fosfomicin treatment*. Arch Microbiol 1978; 118: 219-221.
- Schmid, E.N. *Ultrastructure and viability of K. pneumoniae treated with fosfomicin*. Zentralbl Bakteriologie A 1980; 247: 339-346.
- Carlone, N.A., Cuffini, A.M., Cattaneo, O. *Structural changes induced by subinhibitory concentrations of fosfomicin on Staphylococcus aureus and Bacillus cereus*. Microbios 1982; 33: 119-128.
- Schmid, E.N. *Fosfomicin-induced protoplasts and L-forms of Staphylococcus aureus*. Chemotherapy 1984; 30: 35-39.
- Schmid, E.N. *Unstable L-form of Proteus mirabilis induced by fosfomicin*. Chemotherapy 1985; 31: 286-291.
- Carlone, N.A., Cuffini, A.M., Cattaneo, O. *Fosfomicina. I. Attività antimicrobica in vivo*. G Bacteriol Virol Immunol 1977; 70: 100-107.
- Jung, W.K. *Susceptibility of 50 isolates of Clostridium perfringens to cefotaxime, fosfomicin, penicillin G and vancomycin; variable tolerance for vancomycin*. Chemotherapy 1983; 29: 99-103.
- Graninger, W., Leitha, T., Havel, M., Georgopoulos, A. *In vitro activity of fosfomicin against methicillin-susceptible and methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Infection 1984; 12: 293-295.
- Graninger, W., Leitha, T., Breyer, S., Francesconi, M., Lenz, K., Georgopoulos, A. *Methicillin- and gentamicin-resistant Staphylococcus aureus: Susceptibility to fosfomicin, cefamandole, N-formimidoylthienamycin, clindamycin, fusidic acid and vancomycin*. Drugs Exp Clin Res 1985; 11: 23-27.
- MacGowan, A.P., Holt, H.A., Bywater, M.J., Reeves, D.S. *In vitro antimicrobial susceptibility of Listeria monocytogenes isolated in the UK and other Listeria species*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9: 767-770.
- Inouye, S., Watanabe, T., Tsuruoka, T., Kitasato, I. *An increase in the antimicrobial activity in vitro of fosfomicin under anaerobic conditions*. J Antimicrob Chemother 1989; 24: 657-666.
- Hamilton-Miller, J.M. *In vitro activity of fosfomicin against 'problem' gram-positive cocci*. Microbios 1992; 71: 95-103.
- Goto, S. *Fosfomicin, antimicrobial activity in vitro and in vivo*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 63-74.
- Peters, G., Schumacher-Perdreau, F., Pulverer, G. *Comparison of activity of fosfomicin, oxacillin and penicillin G against staphylococci and micrococci*. Dtsch Med Wochenschr 1980; 105: 1541-1543.
- Lau, W.Y., Teoh-Chan, C.H., Fan, S.T., Lau, K.F. *In vitro and in vivo study of fosfomicin in methicillin-resistant Staphylococcus aureus septicemia*. J Hyg Lond 1986; 96: 419-423.
- Grimm, H. *In vitro investigations with fosfomicin on Mueller-Hinton agar with and without glucose-6-phosphate*. Infection 1979; 7: 256-259.
- Loulergue, J., Pinon, G., Laudat, P., Audurier, A. *La résistance à la fosfomicine chez Staphylococcus saprophyticus et chez les autres espèces de staphylocoques coagulase négative*. Ann Microbiol Paris 1984; 135A: 239-247.
- Gayral, J.P., Albertini, M.T., Gallice, E., Olleón, M. *Sensibilité à 27 antibiotiques de 858 souches de staphylocoques*. Pathol Biol Paris 1986; 34: 368-371.
- Traub, W.H., Leonhard, B. *Comparative susceptibility of clinical group A, B, C, F, and G beta-hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs*. Chemotherapy 1997; 43: 10-20.
- Soriano, F., Zapardiel, J., Nieto, E. *Antimicrobial susceptibilities of Corynebacterium species and other non-spore-forming Gram-positive bacilli to 18 antimicrobial agents*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 208-214.
- Martínez-Martínez, L., Suárez, A.I., Winstanley, J., Ortega, M.C., Bernard, K. *Phenotypic characteristics of 31 strains of Corynebacterium striatum isolated from clinical samples*. J Clin Microbiol 1995; 33: 2458-2461.
- Laughlin, L.T., Bernat, B.A., Armstrong, R.N. *Mechanistic imperative for the evolution of a metalloglutathione transferase of the vicinal oxygen chelate superfamily*. Chem Biol Interact 1998; 111-112: 41-50.

40. Farina, C., Boiron, P., Goglio, A., Provost, F. *Human nocardiosis in northern Italy from 1982 to 1992. Northern Italy Collaborative Group on Nocardiosis*. Scand J Infect Dis 1995; 27: 23-27.
41. Alzugaray, R., González, M.A., Hevia, M.A., Landeras, E., Mendoza, M.C. *Yersinia enterocolitica O:3. Antimicrobial resistance patterns, virulence profiles and plasmids*. New Microbiol 1995; 18: 215-22.
42. Gómez-Garcés, J.L., Cogollos, R., Alós, J.L. *Susceptibilities of fluoroquinolone-resistant strains of Campylobacter jejuni to 11 oral antimicrobial agents*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 542-544.
43. Stock, I., Wiedemann, B. *An in-vitro study of the antimicrobial susceptibilities of Yersinia enterocolitica and the definition of a database*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 37-45.
44. Repáraz, J., Fernández, C. *Sensitivity of Vibrio spp. to fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 58-62.
45. Traub, W.H. *Clostridium perfringens type A. Comparison of in vitro and in vivo activity of twelve antimicrobial drugs*. Chemotherapy 1986; 32: 59-67.
46. Lion, C., Mory, F., Conroy, M.C., Weber, M., Burdin, J.C. *Sensibilité aux antibiotiques de Pasteurella multocida et de germes voisins (groupes bactériens M5 et EF4). Etudes des concentrations minimales inhibitrices par dilution en gelose*. Pathol Biol Paris 1986; 34: 1061-1066.
47. Maurin, M., Gasquet, S., Ducco, C., Raoult, D. *MICs of 28 antibiotic compounds for 14 Bartonella (formerly Rochalimaea) isolates*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 2387-2391.
48. Traub, W.H. *Comparative in vitro bactericidal activity of 24 antimicrobial drugs against Clostridium perfringens*. Chemotherapy 1990; 36: 127-135.
49. Altes Gutiérrez, A., Rodríguez-Noriega, A. *In vitro sensitivity of anaerobic bacteria to fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 51-57.
50. García, J.A., Prieto, J., Sáenz, M.C., Sánchez, J.E. *Sensitivity of Bacteroidaceae to fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 45-50.
51. Ales, J.M. *Evolution of sensitivity to fosfomicin at Jiménez Díaz Foundation*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 94-98.
52. Andrews, J.M., Baquero, F., Beltrán, J.M. y cols. *International collaborative study on standardization of bacterial sensitivity to fosfomicin*. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 357-361.
53. Hoeprieh, P.D., Finn, P.D. *Influence of culture media on the antistaphylococcal activity of fosfomicin*. Appl Microbiol 1971; 22: 781-783.
54. Drugeon, H., Courtieu, A.L. *Il ruolo dei mezzi di coltura sulla sensibilità alla fosfomicina di ceppi di germi Gram-negativi e loro mutanti resistenti. L'influenza del glucosio-6-fosfato*. Minerva Med 1978; 69: 4055-4060.
55. Drugeon, H.B., Courtieu, A.L. *The role of culture media on the fosfomicin sensitivity of six Serratia strains and their resistant mutants*. Chemotherapy 1982; 28: 345-350.
56. Barry, A.L., Fuchs, P.C. *In vitro susceptibility testing procedures for fosfomicin tromethamine*. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35: 1235-1238.
57. Dette, G.A., Knothe, H., Schonenbach, B., Plage, G. *Comparative study of fosfomicin activity in Mueller-Hinton media and in tissues*. J Antimicrob Chemother 1983; 11: 517-524.
58. Traub, W.H., Spohr, M. *Fosfomicin: Interpretation of inhibition zones obtained with the Bauer-Kirby agar disk diffusion susceptibility test*. Chemotherapy 1983; 29: 208-212.
59. Salhi, S.L., Gros, P., Salhi, A. *Diffusion de la fosfomicine en présence de glucose-6-phosphate a partir de disques pour antibiogramme*. Pathol Biol Paris 1985; 33: 509-510.
60. Pfaller, M.A., Barry, A.L., Fuchs, P.C. *Evaluation of disk susceptibility testing of fosfomicin tromethamine*. Diagn Microbiol Infect Dis 1993; 17: 67-70.
61. Barry, A.L., Pfaller, M.A., Fuchs, P.C. *Interpretive criteria and quality control parameters for determining bacterial susceptibility to fosfomicin tromethamine*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 352-356.
62. NCCLS. *Performance Standards for Disk Susceptibility Tests*. Approved Standard, doc. M2-A8, vol. 23, n° 1. NCCLS, Wayne, Pennsylvania, 2003.
63. Neo-Sensitabs. *NCCLS method (Kirby-Bauer)- Rapidly growing bacteria*. User's Guide 2000; 10.1.0-10.1.5. Rosco, Taastrup, Dinamarca.
64. Fosse, T., David, M.F., Duluc, F., Darmusey, D., Tamalet, C., Toga, B. *Etude in vitro de l'association cefamandole-fosfomicine vis-a-vis de souches cliniques de staphylocoques methicilline-resistants*. Pathol Biol Paris 1984; 32: 528-531.
65. Quentin, C., Noury, P., Laurent, C., Saivin, S., Bebear, C. *Activite in vitro de la fosfomicine associee a la rifampicine, la pefloxacin et l'imipenem sur les staphylocoques (echiquier en milieu liquide)*. Pathol Biol Paris 1987; 35: 153-157.
66. Quentin, C., Saivin, S., Lafferriere, C., Noury, P., Bebear, C. *In vitro activity of fosfomicin combined with rifampin, pefloxacin and imipenem against staphylococci: A study by the time-kill curve method*. Drugs Exp Clin Res 1987; 13: 219-224.
67. Borowski, J., Linda, H. *Combined action of fosfomicin with beta-lactam and aminoglycoside antibiotics*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 82-85.
68. Drobnic, L., Quiles, M., Rodríguez, A. *A study of the levels of fosfomicin in the cerebrospinal fluid in adult meningitis*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 180-188.
69. Kikuchi, K., Totsuka, K., Shimizu, K., Ishii, T., Yoshida, T., Orikasa, Y. *Effects of combination of benzylpenicillin and fosfomicin on penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae*. Microb Drug Resist 1995; 1: 185-189.
70. Duez, J.M., Kohli, E., Pechinot, A., Tremeaux, J.C., Kazmierczak, A. *Associations contre la fosfomicine et l'oxacilline ou le cefotaxime chez les staphylocoques methicilline-resistants et les enterocoques*. Pathol Biol Paris 1983; 31: 515-518.
71. Ferrara, A., Dos Santos, C., Cimbri, M., Gialdroni-Grassi, G. *Effect of different combinations of sparfloxacin, oxacillin, and fosfomicin against methicillin-resistant staphylococci*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 535-537.
72. Ullmann, U., Lindemann, B. *In vitro investigations on the action fosfomicin alone and in combination with other antibiotics on Pseudomonas aeruginosa and Serratia marcescens*. Arzneimittelforschung 1980; 30: 1247-1249.
73. Nishida, K., Niidome, K., Hashimoto, M., Otsuki, M., Nishino, T. *In vitro synergistic effects of tazobactam/piperacillin with various antibiotics*. Jpn J Antibiot 1994; 47: 1348-1362.
74. Portier, H., Kazmierczak, A., Lucht, F., Tremeaux, J.C., Chavanet, P., Duez, J.M. *Cefotaxime in combination with other antibiotics for the treatment of severe methicillin-resistant staphylococcal infections*. Infection 1985; 13 (Suppl. 1): 123-128.
75. Utsui, Y., Ohya, S., Magaribuchi, T., Tajima, M., Yokota, T. *Antibacterial activity of cefmetazole alone and in combination with fosfomicin against methicillin- and cephem-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30: 917-922.
76. Takahashi, K., Kanno, H. *Synergistic activities of combinations of beta-lactams, fosfomicin, and tobramycin against Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 26: 789-791.
77. Okazaki, M., Suzuki, K., Asano, N. y cols. *Effectiveness of fosfomicin combined with other antimicrobial agents against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa isolates using the efficacy time index assay*. J Infect Chemother 2002; 8: 37-42.

78. Fosse, T., David, M.F., Duluc, F. *Etude in vitro de l'association imipenem-fosfomicine vis-a-vis de souches cliniques de staphylocoques*. Pathol Biol Paris 1986; 34: 1055-1059.
79. Schroter, G., Schrettenbrunner, A. *Antibacterial effect of N-formimidoyl-thienamycin in combination with amikacin, cefoxitin and fosfomicin on K. pneumoniae and P. aeruginosa*. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A 1982; 253: 355-378.
80. Debbia, E., Pesce, A., Schito, G.C. *In vitro interactions between teicoplanin and other antibiotics against enterococci and staphylococci*. J Hosp Infect 1986; (Suppl. A): 73-77.
81. Debbia, E., Pesce, A., Schito, G.C. *In vitro activity of LY146032 alone and in combination with other antibiotics against Gram-positive bacteria*. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 279-281.
82. Rice, L.B., Eliopoulos, G.M., Moellering, R.C. Jr. *In vitro synergism between daptomycin and fosfomicin against Enterococcus faecalis isolates with high-level gentamicin resistance*. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 470-473.
83. Rice, L.B., Eliopoulos, C.T., Yao, J.D., Eliopoulos, G.M., Moellering, R.C. Jr. *In vivo activity of the combination of daptomycin and fosfomicin compared with daptomycin alone against a strain of Enterococcus faecalis with high-level gentamicin resistance in the rat endocarditis model*. Diagn Microbiol Infect Dis 1992; 15: 173-176.
84. Zuccarelli, M., Simeon de Buochberg, M., Maillols, M., Armynt du Chatelet, A.M., Attisso, M.A. *Cinetiques de bactericidie comparees de la ciprofloxacine, de l'ofloxacine et de la pefloxacine seules et en association sur des souches de streptocoques du groupe D*. Pathol Biol Paris 1988; 36: 403-409.
85. Niida, M., Yoshida, T., Kohmoto, A., Ogawa, M., Hashimoto, H., Deguchi, K. *Studies on the combined effect of fosfomicin with sulbactam/cefoperazone on methicillin-resistant Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa*. Jpn J Antibiot 1994; 47: 1-10.
86. Gatermann, S., Schulz, E., Marre, R. *The microbiological efficacy of the combination of fosfomicin and vancomycin against clinically relevant staphylococci*. Infection 1989; 17: 35-37.
87. Miksza Zyllkiewicz, R., Dzierzanowska, D., Linda, H., Borowski, J. *Combined action of phosphomycin with streptomycin and gentamicin*. Arch Immunol Ther Exp Warsz 1977; 25: 741-747.
88. David, C., Chaste, A., Saison, C., Combremont, A.G. *Activite in vitro des associations de la netilmicine et de l'amikacin avec la fosfomicine et la pefloxacine sur trente et une souches de Staphylococcus aureus meticilline-resistentes heterogenes*. Pathol Biol Paris 1988; 36: 608-612.
89. Weber, P., Boussougant, Y., Ichou, F., Dutoit, C., Carbon, C. *Bactericidal effect of ofloxacin alone and combined with fosfomicin or vancomycin against Staphylococcus aureus in vitro and in sera from volunteers*. J Antimicrob Chemother 1987; 20: 839-847.
90. Drugeon, H.B., Caillon, J., Juvin, M.E. *In-vitro antibacterial activity of fusidic acid alone and in combination with other antibiotics against methicillin-sensitive and -resistant Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1994; 34: 899-8907.
91. Fosse, T., Appert, A., Delpech, D., Laffont, C. *Activite in vitro de l'acide fusidique en association avec differents antibiotiques vis-a-vis de Staphylococcus epidermidis*. Pathol Biol Paris 1988; 36: 621-625.
92. Alvarez, S., Jones, M., Berk, S.L. *In vitro activity of fosfomicin, alone and in combination, against methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 689-690.
93. Tessier, F., Quentin, C. *In vitro activity of fosfomicin combined with cef-tazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacine against Pseudomonas aeruginosa*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997; 16: 159-162.
94. Figueredo, V.M., Neu, H.C. *Synergy of ciprofloxacine with fosfomicin in vitro against Pseudomonas isolates from patients with cystic fibrosis*. J Antimicrob Chemother 1988; 22: 41-50.
95. Arca, P., Reguera, G., Hardisson, C. *Plasmid-encoded fosfomicin resistance in bacteria isolated from the urinary tract in a multicentre survey*. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 393-399.
96. Mlynarczyk, A., Mlynarczyk, G., Bardowski, J., Osowiecki, H. *Chromosomal localization of resistance to fosfomicin and aminocyclitol antibiotics in hospital strains of Staphylococcus aureus*. Acta Microbiol Pol 1985; 34: 145-154.
97. Corso, A., Santos, I., Aires de Sousa, M., Rossi, A., de Lencastre, H. *Spread of a methicillin-resistant and multiresistant epidemic clone of Staphylococcus aureus in Argentina*. Microb Drug Resist 1998; 4: 277-288.
98. Ravdonikas, L.E., Grabovskaya, K.B., Totolian, A.A. *Isolation and study of fosfomicin-resistant mutants of group A and B streptococci*. Folia Microbiol Praha 1988; 33: 507-512.
99. Venkateswaran, P.S., Wu, H.C. *Isolation and characterization of a phosphonomycin-resistant mutant of Escherichia coli K-12*. J Bacteriol 1972; 110: 935-944.
100. Hardisson, C., Villar, C.J., Llana, J., Mendoza, M.C. *Predominance et dispersion des plasmides conferant la resistance a la fosfomicine chez des enterobacteries*. Pathol Biol Paris 1984; 32: 755-758.
101. Kurashige, S., Yamaguchi, N., Hiraishi, H., Teshima, C., Mitsushashi, S. *Decrease in the virulence of fosfomicin-resistant Salmonella enteritidis strains*. En: Mitsushashi, S., Hashimoto, J. (Eds.). Microbial Drug Resistance. Univ Park Press, Baltimore 1975; 535-538.
102. Cordaro, J.C., Melton, T., Stratis, J.P. y cols. *Fosfomicin resistance: Selection method for internal and extended deletions of the phosphoenolpyruvate:sugar phosphotransferase gene of Salmonella typhimurium*. J Bacteriol 1976; 128: 785-793.
103. Gershanovich, V.N., Umiarov, A.M., Burd, G.I., Bol'shakova, T.N., Lycheva, T.A. *Shigella flexneri mutation giving rise to the appearance of fosfomicin-resistant avirulent forms with disordered carbohydrate utilization*. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol 1980; 11: 83-88.
104. Wu, H.C., Venkateswaran, P.S. *Fosfomicin-resistant mutant of Escherichia coli*. Ann NY Acad Sci 1974; 235: 587-592.
105. Baquero, F., López-Brea, M., Valls, A., Cañedo, T. *Fosfomicin and plasmidic resistance*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 133-140.
106. Llana, J., Villar, C.J., Salas, J.A., Suárez, J.E., Mendoza, M.C., Hardisson, C. *Plasmid-mediated fosfomicin resistance is due to enzymatic modification of the antibiotic*. Antimicrob Agents Chemother 1985; 28: 163-164.
107. Perea, E.J., Daza, R.M., Mendaza, M.P. *Genetic localization of the resistance to fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 127-132.
108. Falkinham, J.O., Curtiss, R. *Isolation and characterization of conjugation-deficient mutants of Escherichia coli K-12*. J Bacteriol 1976; 126: 1194-1206.
109. León, J., García-Lobo, J.M., Ortiz, J.M. *Fosfomicin inactivates its target enzyme in Escherichia coli cells carrying a fosfomicin resistance plasmid*. Antimicrob Agents Chemother 1983; 24: 276-278.
110. García Lobo, J.M., León, J., Navas, J., Ortiz, J.M. *Cloning and expression in minicells of the determinant of resistance to fosfomicin from the transposon Tn2921*. Plasmid 1984; 11: 243-247.
111. Zilhao, R., Courvalin, P. *Nucleotide sequence of the fosB gene conferring fosfomicin resistance in Staphylococcus epidermidis*. FEMS Microbiol Lett 1990; 56: 267-272.

112. Etienne, J., Gerbaud, G., Courvalin, P., Fleurette, J. *Plasmid-mediated resistance to fosfomicin in Staphylococcus epidermidis*. FEMS Microbiol Lett 1989; 52: 133-137.
113. Etienne, J., Gerbaud, G., Fleurette, J., Courvalin, P. *Characterization of staphylococcal plasmids hybridizing with the fosfomicin resistance gene fosB*. FEMS Microbiol Lett 1991; 68: 119-122.
114. Navas, J., García-Lobo, J.M, León, J., Ortiz, J.M. *Structural and functional analyses of the fosfomicin resistance transposon Tn2921*. J Bacteriol 1985; 162: 1061-1067.
115. Navas, J., León, J., Arroyo, M., García-Lobo, J.M. *Nucleotide sequence and intracellular location of the product of the fosfomicin resistance gene from transposon Tn2921*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2016-2018.
116. Quinn, J.P. *Carbon-phosphorus lysate activity. A novel mechanism of bacterial resistance to the phosphonic acid antibiotics?* Letters Appl Microbiol 1989; 8: 113-116.
117. Gobernado, M., Santos, M., Diosdado, N., Pérez, F. *The evolution of the sensitivity to fosfomicin over the past two years*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 99-103.
118. Damaso, D., Moreno-López, M., Martínez-Beltrán, J. *Evolution of sensitivity to fosfomicin in bacteria isolated in 1973, 1974 and 1975 in the Servicio de Microbiología y Epidemiología of the 'Clínica Puerta de Hierro', Madrid*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 104-111.
119. Velasco, M.J., Fernández-Crehuet, R., Real, I., Pérez-Navero, J.L., Romanos, A. *Infección hospitalaria y resistencia a los antibióticos en una unidad pediátrica de cuidados intensivos*. An Esp Pediatr 1988; 29: 122-126.
120. Maple, P.A., Hamilton-Miller, J.M., Brumfitt, W. *World-wide antibiotic resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. Lancet 1989; 1: 537-540.
121. Bert, F., Bruneau, B., Lambert-Zechovsky, N., Branger, C. *Etude épidémiologique de la sensibilité aux antibiotiques de Pseudomonas aeruginosa*. Pathol Biol Paris 1994; 42: 491-467.
122. Schmid, E.N. *Viability and ultrastructure of S. aureus treated with fosfomicin*. Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A 1983; 253: 476-488.
123. Mato, R., Santos, I., Venditti, M. y cols. *Spread of the multiresistant Iberian clone of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) to Italy and Scotland*. Microb Drug Resist 1998; 4: 107-112.
124. Del Valle, O., Trincado, P., Martín, M.T., Gómez, E., Cano, A., Vindel, A. *Prevalencia de Staphylococcus aureus resistentes a meticilina fagotipo 95 en los Hospitales Vall d'Hebron de Barcelona*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1999; 17: 498-505.
125. Allergerger, F., Klare, I. *In vitro activity of fosfomicin against vancomycin-resistant enterococci*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 211-217.
126. Chomarat, M., Fredenucci, I., Barbe, G. y cols. *Observatoire Rhône-Alpes du pneumocoque en 1999: 35 cas de méningites*. Pathol Biol (Paris) 2002; 50: 595-598.
127. García-Rodríguez, J.A., Trujillano-Martín, I., Baquero, F. y cols. *In vitro activity of fosfomicin trometamol against pathogens from urinary tract infections: A Spanish multicenter study*. J Chemother 1997; 9: 394-402.
128. Daza, R., Gutiérrez, J., Piédrola, G. *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections*. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 211-215.
129. Fuchs, P.C., Barry, A.L., Brown, S.D. *Fosfomicin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of Escherichia coli and Enterococcus faecalis from ten North American medical centres by three methods*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 137-140.
130. Goldstein, F.W. *Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. Multicentre Study Group*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 112-117.
131. Kahlmeter, G. *An international survey of antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: The ECOSENS Project*. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 69-76.
132. Strachounski, L.S., Shevelev, A.N., Karovina, N.A. y cols. *Resistance of E. coli isolated from children with community-acquired urinary tract infections (CA-UTI) in Russia: Results of multicenter study ARMID*. 42th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 2002; Abstract G-1469.
133. Foltz, E.L., Wallick, H., Rosenblum, C. *Pharmacodynamics of fosfomicin after oral administration in man*. Antimicrob Agents Chemother 1969; 9: 322-326.
134. Shimizu, K. *Fosfomicin: Absorption and excretion*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 153-158.
135. Cadorniga, R., Díaz-Fierros, M., Olay, T. *Pharmacokinetic study of fosfomicin and its bioavailability*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 159-174.
136. Kirby, W.M. *Pharmacokinetics of fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 141-151.
137. Goto, M., Sugiyama, M., Nakajima, S., Yamashina, H. *Fosfomicin kinetics after intravenous and oral administration to human volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 1981; 20: 393-397.
138. Bergan, T. *Pharmacokinetic comparison between fosfomicin and other phosphonic acid derivatives*. Chemotherapy 1990; 36 (Suppl. 1): 10-18.
139. Bergogne-Berezin, E., Muller-Serieys, C., Joly-Guillou, M.L., Dronne, N. *Trometamol-fosfomicin (Monuril) bioavailability and food-drug interaction*. Eur Urol 1987; 13 (Suppl. 1): 64-68.
140. Segre, G., Bianchi, E., Cataldi, A., Zannini, G. *Pharmacokinetic profile of fosfomicin trometamol (Monuril)*. Eur Urol 1987; 13 (Suppl. 1): 56-63.
141. Bergan, T., Thorsteinnsson, S.B., Albini, E. *Pharmacokinetic profile of fosfomicin trometamol*. Chemotherapy 1993; 39: 297-301.
142. Potel, G., Meignier, M., Baron, D., Reynaud, A., Touze, M.D., Courtieu, A.L. *Pharmacokinetics of fosfomicin in normal and burn patients. Effect of probenecid*. Drugs Exp Clin Res 1989; 15: 177-184.
143. Ishizawa, T., Sadahiro, S., Hosoi, K., Tamai, I., Terasaki, T., Tsuji, A. *Mechanisms of intestinal absorption of the antibiotic, fosfomicin, in brush-border membrane vesicles in rabbits and humans*. J Pharmacobiodyn 1992; 15: 481-489.
144. Gallego, A., Rodríguez, A., Mata, J.M. *Farmacodinamia de la fosfomicina II. Estudios en el hombre*. An Inst Farmac Esp 1971; 20: 403-418.
145. Gallego, A., Rodríguez, A., Mata, J.M. *Fosfomicin: Pharmacological studies. Future trends in chemotherapy*. Drugs of Today 1974; 10 (Suppl.): 161-168.
146. Iwai, N., Nakamura, H., Miyazu, M., Watanabe, Y. *A study of the absorption and excretion of fosfomicin sodium in children*. Jpn J Antibiot 1991; 44: 345-356.
147. Molina, M.A., Olay, T., Quero, J. *Pharmacodynamic data on fosfomicin in underweight infants during the neonatal period*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 217-222.
148. Guibert, M., Magny, J.F., Poudoux, F., Lebrun, L., Dehan, M. *Pharmacocinetique comparee de la fosfomicine au cours de deux modalités d'administration chez le nouveau-ne*. Pathol Biol Paris 1987; 35: 750-752.

149. Gobernado, M., García, J., Santos, M., Panadero, J., Diosdado, N. *Renal insufficiency and fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 200-203.
150. Fernández-Lastra, C., Marino, E.L., Domínguez-Gil, A., Taberner, J.M., Grande-Villoria, J. *Pharmacokinetics of phosphomycin during haemofiltration*. Br J Clin Pharmacol 1984; 17: 477-480.
151. Neuman, M., Fluteau, G. *Blood and urinary concentrations of fosfomicin as a function of the renal function value*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 196-199.
152. Dalet, F., Bade, G., Roda, M. *Pharmacokinetics of fosfomicin during hemodialysis*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 210-216.
153. Revert, L., López, J., Pons, J., Olay, T. *Fosfomicin in patients subjected to periodic hemodialysis*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 204-209.
154. Fernández-Lastra, C., Marino, E.L., Domínguez Gil, A., Taberner, J.M., González López, A., Yuste, M. *The influence of uremia on the accessibility of phosphomycin into interstitial tissue fluid*. Eur J Clin Pharmacol 1983; 25: 333-338.
155. Bouchet, J.L., Quentin, C., Albin, H., Vincon, G., Guillon, J., Martin-Dupont, P. *Pharmacokinetics of fosfomicin in hemodialyzed patients*. Clin Nephrol 1985; 23: 218-221.
156. Bouchet, J.L., Albin, H., Quentin, C. *Pharmacokinetics of intravenous and intraperitoneal fosfomicin in continuous ambulatory peritoneal dialysis*. Clin Nephrol 1988; 29: 35-40.
157. Bohler, J., Donauer, J., Keller, F. *Pharmacokinetic principles during continuous renal replacement therapy: Drugs and dosage*. Kidney Int 1999; 56 (Suppl. 72): 24-28.
158. Gallego, A., Marín, B., Rodríguez, A. *Farmacodinamia de la fosfomicina I. Estudios en animales*. Actas XII Reunión Soc Esp Cienc Fisiol, Santiago de Compostela 1970; 225-228.
159. Sicilia, T., Estévez, E., Rodríguez, A. *Fosfomicin penetration into the cerebrospinal fluid of patients with bacterial meningitis*. Chemotherapy 1981; 27: 405-413.
160. Stahl, J.P., Croize, J., Bru, J.P. y cols. *Diffusion de la fosfomicine dans le liquide céphalo-rachidien au cours des meningites purulentes*. Presse Med 1984; 13: 2693-2695.
161. Pfeifer, G., Frenkel, C., Entzian, W. *Pharmacokinetic aspects of cerebrospinal fluid penetration of fosfomicin*. Int J Clin Pharmacol Res 1985; 5: 171-174.
162. Friedrich, H., Engel, E., Potel, J. *Fosfomicin levels in the cerebrospinal fluid of patients with and without meningitis*. Immun Infekt 1987; 15: 98-102.
163. Boulard, G., Quentin, C., Scontrini, G., Dautheribes, M., Pouguet, P., Sabathie, M. *Traitement des ventriculites a Staphylococcus epidermidis sur materiel par l'association fosfomicine-aminoside. Evolution des taux ventriculaires de fosfomicine*. Pathol Biol Paris 1983; 31: 525-527.
164. Kuhn, E., Pfeifer, G., Frenkel, C. *Penetration of fosfomicin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges*. Infection 1987; 15: 422-424.
165. Ferreres, L., Paz, M., Román, J., Llopis, A., Gobernado, M. *Placental transfer of fosfomicin*. Gynecol Invest 1974; 5: 65-72.
166. Ferreres, L., Paz, M., Martín, G., Gobernado, M. *New studies on placental transfer of fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 175-179.
167. Koh, B., Izawa, Y., Sugiyama, H., Aoyama, H., Komiya, I. *Transfer of fosfomicin into human burn blister fluid and its pharmacokinetic analysis*. Jpn J Antibiot 1986; 39: 2863-2868.
168. Legat, F.J., Maier, A., Dittrich, P. y cols. *Penetration of fosfomicin into inflammatory lesions in patients with cellulitis or diabetic foot syndrome*. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 371-374.
169. Robert, P.Y., Tassy, A. *Biodisponibilité des antibiotiques*. J Fr Ophtalmol 2000; 23: 510-523.
170. Radda, T.M., Gnad, H.D., Paroussis, P. *Fosfomicin levels in human aqueous humor after intravenous administration*. Arzneimittelforschung 1985; 35: 1329-1331.
171. Adenis, J.P., Denis, F., Franco, J.L., Mounier, M. *Etude de la pénétration intraoculaire de la fosfomicine chez l'homme et chez le lapin*. J Fr Ophtalmol 1986; 9: 533-537.
172. Forestier, F., Salvanet-Bouccara, A., Leveques, D. y cols. *Ocular penetration kinetics of fosfomicin administered as a one-hour infusion*. Eur J Ophthalmol 1996; 6: 137-142.
173. Adenis, J.P., Franco, J.L., Mathon, C., Peigne, G., Denis, F. *Etude du passage intra-oculaire de la fosfomicine chez l'homme et chez le lapin*. Bull Soc Ophtalmol Fr 1987; 87: 1415-1418.
174. Hirt, S.W., Alken, A., Muller, H., Haverich, A., Vomel, W. *Perioperative preventive antibiotic treatment with fosfomicin in heart surgery: Serum kinetics in extracorporeal circulation and determination of concentration in heart valve tissue*. Z Kardiol 1990; 79: 615-620.
175. Bonora, V., Lozano, C., Santos, M., Paz, M., Báguena, J., Gobernado, M. *Fosfomicin in treatment of respiratory bacterial infections*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 337-341.
176. Llorens, J., Ley, G., Fores, A., Olay, T. *Acute infantile pneumonopathies treated with fosfomicin*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 315-323.
177. Farago, E., Kiss, I.J., Nabradi, Z. *Serum and lung tissue levels of fosfomicin in humans*. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1980; 18: 554-558.
178. Berthelot, G., Bergogne-Berezin, E., Kafe, H., Daumal, M., Gillon, J. *Etude de la pénétration de la fosfomicine dans les sécrétions bronchiques*. Pathol Biol Paris 1983; 31: 519-521.
179. Lastra, C.F., Marino, E.L., Barrueco, M., Gervos, M.S., Gil, A.D. *Disposition of phosphomycin in patients with pleural effusion*. Antimicrob Agents Chemother 1984; 25: 458-462.
180. Sirot, J., Lopitiaux, R., Dumont, C., Rampon, S., Cluzel, R. *Diffusion de la fosfomicine dans le tissu osseux chez l'homme*. Pathol Biol Paris 1983; 31: 522-524.
181. Meissner, A., Haag, R., Rahmzadeh, R. *Adjuvant fosfomicin medication in chronic osteomyelitis*. Infection 1989; 17: 146-151.
182. Hoger, P.H., Seger, R.A., Schaad, U.B., Hitzig, W.H. *Chronic granulomatous disease: Uptake and intracellular activity of fosfomicin in granulocytes*. Pediatr Res 1985; 19: 38-44.
183. Trautmann, M., Meincke, C., Vogt, K., Ruhnke, M., Lajous-Petter, A.M. *Intracellular bactericidal activity of fosfomicin against staphylococci: A comparison with other antibiotics*. Infection 1992; 20: 350-354.
184. Hendlin, D., Celozzi, E., Weissberger, B., Foltz, E.L. *Effect of fosfomicin on the fecal microflora of man*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 117-126.
185. Andaker, L., Kling, P.A., Burman, L.G. *Antibiotic consumption and faecal bacterial susceptibility in surgical in-patients*. Acta Chir Scand 1987; 153: 411-416.
186. Knothe, H., Schafer, V., Sammann, A., Shah, P.M. *Influence of fosfomicin on the intestinal and pharyngeal flora of man*. Infection 1991; 19: 18-20.
187. Rodríguez, A., Gallego, A., Olay, T., Mata, J.M. *Bacteriological evaluation of fosfomicin in clinical studies*. Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 247-258.

188. Gismondo, M.R., Romeo, M.A., Lo-Bue, A.M., Chisari, G., Nicoletti, G. *Microbiological basis for the use of fosfomicin trometamol as single-dose therapy for simple cystitis*. *Chemioterapia* 1986; 5: 278-282.
189. Arione, R., Fontana, P. *Single-dose treatment of lower urinary tract infections with fosfomicin trometamol: Preliminary experiences*. *Chemioterapia* 1987; 6: 295-298.
190. Moroni, M. *Monuril in lower uncomplicated urinary tract infections in adults*. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 101-104.
191. Naber, K.G., Thyroff-Friesinger, U. *Fosfomicin trometamol versus ofloxacin/co-trimoxazole as single dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: A multicentre study*. *Infection* 1990; 8 (Suppl. 2): 70-76.
192. Jong, Z., Pontonnier, F., Plante, P. *Single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) versus multiple-dose norfloxacin: Results of a multicenter study in females with uncomplicated lower urinary tract infections*. *Urol Int* 1991; 46: 344-348.
193. Jodal, U. *The role of fosfomicin trometamol in the management of urinary tract infections in pediatrics*. *Infection* 1992; 20 (Suppl. 4): 317-320.
194. Reeves, D.S. *Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomicin trometamol: A review*. *Infection* 1992; 20 (Suppl. 4): 313-316.
195. Patel, S.S., Balfour, J.A., Bryson, H.M. *Fosfomicin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections*. *Drugs* 1997; 53: 637-656.
196. Stein, G.E. *Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection*. *Clin Ther* 1999; 21: 1864-1872.
197. De Cecco, L., Ragni, N. *Urinary tract infections in pregnancy: Monuril single-dose treatment versus traditional therapy*. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 108-113.
198. Principi, N., Corda, R., Bassetti, D., Varese, L.A., Peratoner, L. *Fosfomicin trometamol versus netilmicin in children's lower urinary tract infections*. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 41-45.
199. Crocchiolo, P. *Single-dose fosfomicin trometamol versus multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. Multicenter Group of General Practitioners*. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 37-40.
200. Harvard-Davis, R., O'Dowd, T.C., Holmes, W., Smail, J., Slack, R.C. *A comparative double-blind randomised study of single dose fosfomicin trometamol with trimethoprim in the treatment of urinary tract infections in general practice*. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 34-36.
201. Neu, H.C. *Fosfomicin trometamol versus amoxicillin - Single-dose multicenter study of urinary tract infections*. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl. 1): 19-23.
202. Thoumsin, H., Aghayan, M., Lambotte, R. *Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: Preliminary results*. *Infection* 1990; 18 (Suppl. 2): 94-97.
203. Minassian, M.A., Lewis, D.A., Chattopadhyay, D., Bovill, B., Duckworth, G.J., Williams, J.D. *A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women*. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 39-47.
204. Stein, E. *Fosfomicin tromethamine: Single-dose treatment of acute cystitis*. *Int J Fertil Womens Med* 1999; 44: 104-109.
205. Barnett, J.A., Southern, P.M. Jr, Luby, J.P., Sanford, J.P. *Efficacy of phosphonomycin in treatment of urinary-tract infections*. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 349-351.
206. Holloway, W.J., Clark, J., Rocco, R. *Preliminary clinical trials with phosphonomycin*. *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9: 327-331.
207. Lagunero, R.L., Menéndez, M.L. *Infecciones del tracto urinario tratadas con fosfomicina*. *Folia Clin Int Barc* 1974; 24: 130-148.
208. Gobernado, M., Oleza, J., Santos, M. y cols. *Fosfomicin in treatment of chronic urinary tract infection*. *Chemotherapy* 1975; 21: 99-107.
209. Allona, A., Díaz-Cabrera, J.A., Manchado, P. *Fosfomicin in chronic urinary infections*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 267-274.
210. Ureta, A., Magarinos, J.I., Sousa, A.S. *Clinical bacteriological evaluation of infantile bacteriuria treated with fosfomicin*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 324-330.
211. Martínez, J., Mendoza, J. *Fosfomicin in the bacteriuria of paraplegic patients*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 275-280.
212. Neuman, M., Fluteau, G. *Treatment of urinary infections with fosfomicin*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 259-264.
213. Peters, H.J., Eicher, R. *Clinical experience with fosfomicin in urinary tract infections*. *Munch Med Wochenschr* 1981; 123: 748-750.
214. Menéndez, A., Tutor, A., Sousa, A.S. *Treatment of respiratory infections with fosfomicin*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 348-357.
215. Bacardi, R., Tornos, J., Moga, I. y cols. *Treatment of respiratory infections with fosfomicin*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 343-347.
216. Honorato, J., Pérez-Ortola, R., Masso, R., Reparaz, J.M. *Fosfomicin in acute bronchopneumopathies*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 331-336.
217. Nssen, L.R., Jacobsen, J., Ravn, T.J., Wahlgreen, C., Auning-Hansen, H. *Fosfomicin-ampicillin versus gentamicin-ampicillin in the treatment of critically ill patients with pneumonia*. *Infection* 1986; 14: 246-249.
218. Solé Puyo, J.M., Poch Vinals, R. *Treatment of chronic suppurated otitis with fosfomicin*. *Chemotherapy* 1977; 23 (Suppl. 1): 379-391.
219. Stammberger, H. *Fosfomicin - A new antibiotic in rhinootolaryngology*. *HNO* 1983; 31: 436-439.
220. Guggenbichler, J.P. *Purulent meningitis in children. II. Treatment and prognosis*. *Pediatr Padol* 1982; 17: 43-65.
221. Stahl, J.P., Croize, J., Baud, A. y cols. *Traitement des meningites bacteriennes neurochirurgicales par l'association ceftriaxone-fosfomicine*. *Pathol Biol Paris* 1986; 34: 479-482.
222. May, T., Weber, M., Gerard, A. y cols. *Traitement des meningites bacteriennes post-traumatiques et post-neurochirurgicales par la ceftriaxone seule ou en association avec la fosfomicine*. *Pathol Biol Paris* 1987; 35: 839-8342.
223. Menardi, G. *Infections of the cerebrospinal fluid shunt*. *Pediatr Padol* 1989; 24: 43-48.
224. Berner, R., Heinen, F., Pelz, K., van Velthoven, V., Sauer, M., Korinthenberg, R. *Ventricular shunt infection and meningitis due to *Bacillus cereus**. *Neuropediatrics* 1997; 28: 333-334.
225. De Bels, D., Korinek, A.M., Bismuth, R., Trystram, D., Coriat, P., Puybasse, L. *Empirical treatment of adult postsurgical nosocomial meningitis*. *Acta Neuchir (Wien)* 2002; 144: 989-995.
226. Nord, C.E., Lahnborg, G. *Efficacy of metronidazole and fosfomicin alone and in combination in the treatment of experimentally induced intra-abdominal infections*. *Scand J Gastroenterol* 1984; 90: 15-19.
227. Lindhagen, J., Hadziomerovic, A., Nordlung, S., Zbornik, J. *Comparison of systemic prophylaxis with metronidazole-fosfomicin and metronidazole-cephalothin in elective colorectal surgery*. *Acta Chir Scand* 1981; 147: 277-283.

228. Lindhagen, J., Andaker, L., Hojer, H. *Comparison of systemic prophylaxis with metronidazole/placebo and metronidazole/fosfomicin in colorectal surgery. A clinical study demonstrating the need for additional anti-aerobic prophylactic cover.* Acta Chir Scand 1984; 150: 317-323.
229. Andaker, L., Burman, L.G., Eklund, A. y cols. *Fosfomicin/metronidazole compared with doxycycline/metronidazole for the prophylaxis of infection after elective colorectal surgery. A randomised double-blind multicentre trial in 517 patients.* Eur J Surg 1992; 158: 181-185.
230. Andaker, L., Hojer, H., Kihlstrom, E., Lindhagen, J. *Stratified duration of prophylactic antimicrobial treatment in emergency abdominal surgery. Metronidazole-fosfomicin vs. metronidazole-gentamicin in 381 patients.* Acta Chir Scand 1987; 153: 185-192.
231. Olsson-Liljequist, B., Burman, L.G. *Introducing fosfomicin for surgical prophylaxis – Emergence of resistance in aerobic faecal gram-negative bacteria of in-patients, but not among strains causing infection after elective colorectal procedures.* Scand J Infect Dis 1993; 25: 725-733.
232. Gallardo, A., Sáez, J.M., Enríquez, G. y cols. *Surgical suppurating infections and surgical abdominal infections treated with fosfomicin.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 392-398.
233. Nohr, M., Andersen, J.C., Juul-Jensen, K.E. *Prophylactic single-dose fosfomicin and metronidazole compared with neomycin, bacitracin, metronidazole and ampicillin in elective colorectal operations.* Acta Chir Scand 1990; 156: 223-230.
234. Gobernado, M., Pérez de León, A., Santos, M., Mateo, C., Ferreres, L. *Fosfomicin in the treatment of gynecological infections.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 287-292.
235. Ruíz García, A., de la Lastra, A.M., Garzón, J.M., Reig, M., Rodríguez, A. *Fosfomicin in puerperal infections and its elimination in lochia.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 281-286.
236. Michel, C., Viron, B., Delisle, F., Lependoven, C., Mignon, F. *Treatment of peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis with a combination of fosfomicin and pefloxacin.* Pathol Biol Paris 1989; 37: 269-271.
237. Gobernado, M., Santos, M., Paz, M.M. y cols. *Fosfomicina en el tratamiento de gastroenterocolitis por E. coli enteropatógenos.* Rev Esp Pediatr 1974; 178: 339-446.
238. Baquero, F., Canedo, E., Rodríguez, A., Jaso, E. *Enteropathogenic Escherichia coli gastroenteritis in premature infants and children treated with fosfomicin.* Arch Dis Child 1975; 50: 367-372.
239. Taylor, C.G., Mascarós, E., Román, J. y cols. *Enteropathogenic E. coli gastroenterocolitis in neonates treated with fosfomicin.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 310-314.
240. Brines, J., Escribano, A., Bori, J.V., Colomer, J. *Fosfomicin in infantile acute gastroenteritis.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 304-309.
241. Nogawa, T., Takeuchi, Y., Watanabe, J. y cols. *Clinical trial of fosfomicin for Campylobacter enteritis.* Jpn J Antibiot 1984; 37: 1620-1624.
242. Yoh, M., Aoki, T., Akao, M., Sakaue, Y., Tsubura, E., Honda, T. *Report of questionnaire about enterohemorrhagic Escherichia coli cases caused in the area including Sakai City in 1996.* Kansenshogaku Zasshi 1997; 71: 1144-1154.
243. Moriguchi, N., Yagi, K., Yamamoto, T., Yoshioka, K., Kubo, S. *The drug sensitivity of enterohemorrhagic Escherichia coli and antibiotics treatment for hemorrhagic enterocolitis – From an outbreak of enterocolitis in Sakai city.* Jpn J Antibiot 1997; 50: 591-596.
244. Ikeda, K., Ida, O., Kimoto, K., Takatorige, T., Nakanishi, N., Tataru, K. *Effect of early fosfomicin treatment on prevention of hemolytic uremic syndrome accompanying Escherichia coli O157:H7 infection.* Clin Nephrol 1999; 52: 357-362.
245. Tsuboi, I., Ida, H., Yoshikawa, E. y cols. *Antibiotic susceptibility of enterohemorrhagic Escherichia coli O157:H7 isolated from an outbreak in Japan in 1996.* Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 431-432.
246. Izumikawa, K., Hirakata, Y., Yamaguchi, T. y cols. *Escherichia coli O157 interactions with human intestinal Caco-2 cells and the influence of fosfomicin.* J Antimicrob Chemother 1998; 42: 341-347.
247. Sakata, H., Maruyama, S. *Result of antibiotic therapy for children with Escherichia coli O26:H11 infection.* Kansenshogaku Zasshi 1998; 72: 1-4.
248. Roncoroni, A.J., de Cortigianni, M.R., García-Damiano, M.C. *Costo y eficacia del coprocultivo en el diagnóstico etiológico de la diarrea aguda.* Bol Oficina Sanit Panam 1989; 107: 381-387.
249. 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 2001; 53: 522-531.
250. Baquero, F., Hortelano, J.G., Navarro, M. y cols. *Antibiotherapy of Serratia marcescens septicemia in children.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 416-422.
251. Baron, D., Touze, M.D., Tasseau, F., Reynaud, A., Derriennic, M., Courtieu, A.L. *Comparaison entre fosfomicine-penicilline M et penicilline M-gentamicine. A propos de 35 infections severes a Staphylococcus aureus meticilline-sensibles.* Rev Med Interne 1987; 8: 109-114.
252. Gouyon, J.B., Francois, C., Semama, D., Sandre, D., Duez, J.M., Portier, H. *Septicemias nosocomiales a staphylocoques epidermidis et aureus chez le nouveau-ne.* Ann Pediatr Paris 1990; 37: 21-25.
253. Rodríguez, A., Vicente, M.V., Olay, T. *Experimental endocarditis and fosfomicin.* Drugs Exp Clin Res 1985; 11: 55-62.
254. Rodríguez, A., Vicente, M.V., Olay, T. *Single- and combination-antibiotic therapy for experimental endocarditis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus.* Antimicrob Agents Chemother 1987; 31: 1444-1445.
255. Moreno, S., Ezpeleta, C., Parras, F., Barros, C., Martínez-Beltrán, J., Buzón, L. *Cure of a case of Haemophilus aphrophilus endocarditis with a combination of fosfomicin and gentamicin.* J Antimicrob Chemother 1986; 18: 771-772.
256. Lebreton, P., Vergnaud, M., Zerr, C., Nigam, M., Kaladji, C., Quesnel, J. *Antibiotic prophylaxis using a combination of pefloxacin and fosfomicin in heart surgery with CEC (extracorporeal circulation) in patients allergic to beta-lactams.* Cah Anesthesiol 1989; 37: 77-87.
257. Tsuda, S., Kuzuyama, Y., Nakai, H. y cols. *Clinical evaluation of imipenem/cilastatin sodium and fosfomicin as second-line combination chemotherapy in severe infections associated with hematologic disorders.* Jpn J Antibiot 1993; 46: 171-183.
258. Kitamura, K., Hirai, H., Hosoya, N. y cols. *Clinical efficacy of fosfomicin in combination with sulbactam/cefoperazone in the treatment of severe infections complicated to blood dyscrasia.* Working Group of Kanto Combination Therapy for FOM + SBT/CPZ. Kansenshogaku Zasshi 1998; 72: 761-770.
259. Misawa, S., Tsuda, S., Taniwaki, M. *A combined consecutive therapy with fosfomicin and sulbactam/cefoperazone for bacterial infections associated with hematological diseases.* Jpn J Antibiot 1995; 48: 514-521.
260. Figueroa, J., Baquero, G., Otal, C., Rodríguez, A. *Treatment of typhoid fever with fosfomicin alone and associated to chloramphenicol or ampicillin.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 365-377.
261. Hernández-Casado, V. *Fosfomicin in a traumatological department.* Chemotherapy 1977; 23 (Suppl. 1): 403-410.

262. Fernández-Valencia, J.E., Saban, T., Canedo, T., Olay, T. *Fosfomycin in osteomyelitis*. *Chemotherapy* 1976; 22: 121-134.
263. Badelon, O., Bingen, E., Sauzeau, C., Lambert-Zechovsky, N., de Ribier, A., Bensahel, H. *Choix de l'antibiothérapie de première intention dans le traitement des infections osseuses et articulaires de l'enfant*. *Pathol Biol Paris* 1988; 36: 746-749.
264. Klein, U., Pawelzik, M., Opferkuch, W. *Influence of beta-lactam antibiotics, fosfomycin and vancomycin on the adherence (hemagglutination) of Escherichia coli-containing different adhesins*. *Chemotherapy* 1985; 31: 138-145.
265. Carlone, N.A., Borsotto, M., Cuffini, A.M., Savoia, D. *Effect of fosfomycin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents*. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 86-91.
266. Gismondo, M.R., Drago, L., Fassina, C., Garlaschi, M.L., Rosina, M., Lombardi, A. *Escherichia coli: Effect of fosfomycin trometamol on some urovirulence factors*. *J Chemother* 1994; 6: 167-172.
267. Kumon, H. *Management of biofilm infections in urinary tract*. *World J Surg* 2000; 24: 1193-1196.
268. Moden, K., Ando, E., Iida, M., Kumon, H. *Role of fosfomycin in a synergistic combination with ofloxacin against Pseudomonas aeruginosa growing in a biofilm*. *J Infect Chemother* 2002; 8: 216-226.
269. Traub, W.H. *Interactions of antimicrobial drugs and combined phagocytic/serum bactericidal activity of defibrinated human blood against Serratia marcescens. III. Beta-lactam antibiotics and fosfomycin*. *Chemotherapy* 1983; 29: 48-57.
270. Pérez-Fernández, P., Herrera, I., Martínez, P., Gómez-Lus, M.L., Prieto, J. *Enhancement of the susceptibility of Staphylococcus aureus to phagocytosis after treatment with fosfomycin compared with other antimicrobial agents*. *Chemotherapy* 1995; 41: 45-49.
271. Krause, R., Patruta, S., Daxbock, F., Fladerer, P., Wenisch, C. *The effect of fosfomycin on neutrophil function*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 141-146.
272. Viano, I., Martinetto, P., Valtz, A., Santiano, M., Barbaro, S. *Variability of immune response induced by bacteria treated with subminimal inhibitory concentrations of fosfomycin*. *Rev Infect Dis* 1979; 1: 858-861.
273. De Simone, C., Manganaro, M., Meli, D., Ricca, D., Capozzi, C. *Influenza degli antibiotici sulla migrazione leucocitaria*. *Boll Ist Sieroter Milan* 1980; 59: 612-618.
274. Morikawa, K., Oseko, F., Morikawa, S., Sawada, M. *Immunosuppressive activity of fosfomycin on human T-lymphocyte function in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 2684-2687.
275. Morikawa, K., Oseko, F., Morikawa, S. *Immunomodulatory effect of fosfomycin on human B-lymphocyte function*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 270-275.
276. Morikawa, K., Watabe, H., Araake, M., Morikawa, S. *Modulatory effect of antibiotics on cytokine production by human monocytes in vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1366-1370.
277. Matsumoto, T., Tateda, K., Miyazaki, S. y cols. *Fosfomycin alters lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokine production in mice*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 697-698.
278. Ishizaka, S., Takeuchi, H., Kimoto, M., Kanda, S., Saito, S. *Fosfomycin, an antibiotic, possessed TGF-beta-like immunoregulatory activities*. *Int J Immunopharmacol* 1998; 20: 765-779.
279. Honda, J., Okubo, Y., Kusaba, M., Kumagai, M., Saruwatari, N., Oizumi, K. *Fosfomycin (FOM: 1 R-2S-epoxypropylphosphonic acid) suppress the production of IL-8 from monocytes via the suppression of neutrophil function*. *Immunopharmacology* 1998; 39: 149-155.
280. Matsumoto, T., Tateda, K., Miyazaki, S. y cols. *Immunomodulating effect of fosfomycin on gut-derived sepsis caused by Pseudomonas aeruginosa in mice*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 308-313.
281. Ida, S., Shindoh, Y., Takishima, T. *Effect of antibiotics on immediate hypersensitivity reactions in vitro: Suppression of IgE-mediated histamine release from peripheral blood basophils by fosfomycin*. *Microbiol Immunol* 1987; 31: 975-984.
282. Ohtani, I., Ohtsuki, K., Aikawa, T., Anzai, T., Ouchi, J., Saito, T. *Reduction of cisplatin ototoxicity by fosfomycin in animal model*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985; 47: 229-235.
283. Sack, K., Schulz, E., Marre, R., Kreft, B. *Fosfomycin protects against tubulotoxicity induced by cis-diaminedichloroplatin and cyclosporin A in the rat*. *Klin Wochenschr* 1987; 1, 65: 525-527.
284. Suzuki, M., Sekiguchi, I., Tamada, T., Tsuru, S. *Protective effect of elastase on cis-platinum-induced renal toxicity*. *Oncology* 1991; 48: 474-479.
285. Nakamura, T., Kokuryo, T., Hashimoto, Y., Inui, K.I. *Effects of fosfomycin and imipenem-cilastatin on the nephrotoxicity of vancomycin and cisplatin in rats*. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 227-232.
286. Schweitzer, V.G., Dolan, D.F., Abrams, G.E., Davidson, T., Snyder, R. *Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomycin*. *Laryngoscope* 1986; 96: 948-958.
287. Buhner, C., Atzpodien, J., Oz, S., Henze, G. *Fosfomycin does not reduce cytostatic activity of cis-platinum against human osteosarcoma cell lines in vitro*. *Pediatr Hematol Oncol* 1991; 8: 243-249.
288. Olson, J.J., Truelson, J.M., Street, N. y cols. *In vitro interaction of cisplatin and fosfomycin on squamous cell carcinoma cultures*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120: 1253-1257.
289. Jordan, J.A., Schwade, N.D., Truelson, J.M. *Fosfomycin does not inhibit the tumoricidal efficacy of cisplatin*. *Laryngoscope* 1999; 109: 1259-1262.
290. Tandy, J.R., Tandy, R.D., Farris, P., Truelson, J.M. *In vivo interaction of cis-platinum and fosfomycin on squamous cell carcinoma*. *Laryngoscope* 2000; 110: 1222-1224.
291. Inouye, S., Niizato, T., Komiya, I., Yuda, Y., Yamada, Y. *Mode of protective action of fosfomycin against dibekacin-induced nephrotoxicity in the dehydrated rats*. *J Pharmacobiodyn* 1982; 5: 941-950.
292. Inouye, S., Niizato, T., Takeda, U., Koeda, T. *Protective effect of fosfomycin on the experimental nephrotoxicity induced by dibekacin*. *J Pharmacobiodyn* 1982; 5: 659-669.
293. Ohtani, I., Ohtsuki, K., Aikawa, T., Sato, Y., Anzai, T., Ouchi, J. *Protective effect of fosfomycin on cisplatin-induced ototoxicity in rats*. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1984; 87: 833-840.
294. Morin, J.P., Olier, B., Viotte, G., Fillastre, J.P. *La fosfomycine peut-elle réduire la néphrotoxicité des aminoglycosides?* *Pathol Biol Paris* 1984; 32: 338-342.
295. Ohtani, I., Ohtsuki, K., Aikawa, T. y cols. *Protective effect of fosfomycin against aminoglycoside ototoxicity*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1985; 47: 42-48.
296. Kreft, B., de Wit, C., Marre, R., Sack, K. *Experimental studies on the nephrotoxicity of amphotericin B in rats*. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 271-281.
297. Nakamura, T., Hashimoto, Y., Kokuryo, T., Inui, K.I. *Effects of fosfomycin and imipenem/cilastatin on nephrotoxicity and renal excretion of vancomycin in rats*. *Pharm Res* 1998; 15: 734-738.
298. Leach, J.L., Wright, C.G., Edwards, L.B., Meyerhoff, W.L. *Effect of topical fosfomycin on polymyxin B ototoxicity*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 49-53.
299. Wiedemann, B., Groos, M. *Antibacterial activity of fosfomycin trometamol in the urine after simulation of oral doses in a pharmacokinetic in vitro model*. *Eur Urol* 1987; 13 (Suppl. 1): 76-79.