

## Aspectos actuales en fosfomicina

Inmaculada López-Montesinos  
Juan P. Horcajada

# Fosfomicina oral e intravenosa en infecciones complicadas del tracto urinario

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar, Barcelona. Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona

### RESUMEN

La infección del tracto urinario es uno de los problemas más frecuentes y con mayor consumo de recursos de los sistemas de salud. Paralelamente, en los últimos años, debido al incremento de las resistencias a los antibióticos a nivel global, cada vez es más frecuente encontrar uropatógenos con múltiples mecanismos de resistencia, como las bacterias resistentes a quinolonas o las productoras de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro o de carbapenemasas. En este escenario, el rol de la fosfomicina ha cobrado una gran importancia dada su espectro de actividad frente a microorganismos multirresistentes tanto grampositivos como gramnegativos, convirtiéndose en una atractiva alternativa terapéutica. Con respecto a su uso en infección urinaria complicada, cada vez hay más experiencia clínica en pacientes con infecciones causada por gérmenes multirresistentes, infección urinaria recurrente o en poblaciones especiales como los trasplantados renales. Están en marcha estudios comparativos aleatorizados y series que aportarán mayor evidencia. No obstante, son necesarios más estudios para confirmar el enorme potencial de fosfomicina en la infección urinaria complicada en la era de la multirresistencia

**Palabras clave:** fosfomicina, infección del tracto urinario, multirresistencia, BLEE.

### MAGNITUD DE LA INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA EN LA ERA DE LA MULTIRRESISTENCIA

La infección del tracto urinario (ITU) es uno de los problemas de salud que más frecuentemente afecta al ser humano, con una incidencia global estimada en torno a 18 episodios por 1.000 personas año, considerando sólo los casos de adquisición comunitaria [1]. No es de extrañar su alto impacto económico en los sistemas de salud con un coste estimado de entre 424 millones y 1,6 billones de dólares al año [2].

Se han propuesto diferentes formas de clasificar la ITU según el lugar de adquisición, el sitio anatómico de la infección o en función de la presencia de factores de riesgo del huésped, diferenciándose en este caso entre complicada (ITUc) vs no complicada. Se considera ITUc aquella que se da en pacientes de sexo masculino, edad avanzada, trasplantados renales (TR), con alteración funcional o anatómica del tracto urinario, presencia de catéteres urinarios y/o azoemia debida a enfermedad renal intrínseca [3, 4]. La ITU recurrente también se considera complicada. La importancia de diferenciar entre ITUc y no complicada radica en que la primera se asocia con aislamiento de gérmenes diferentes a *Escherichia coli* y relativamente más resistentes a los antibióticos [1] y, por ende, con una mayor probabilidad de recibir tratamiento inadecuado, de fracaso terapéutico, recurrencias, recaídas, complicaciones y mortalidad [5, 6]. Además, se caracterizan por recibir tratamientos más prolongados y de más amplio espectro que los pacientes con ITU no complicada [7, 8].

### MICROBIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

Aunque el espectro de los uropatógenos implicados en la ITUc puede variar entre otros aspectos con el patrón geográfico, el periodo o el tipo de sujeto a estudio, en general se ha observado que, aunque *E. coli* continúa siendo uno de los

Correspondencia:  
Juan Pablo Horcajada  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital del Mar, Barcelona  
E-mail: [jhorcajada@psmar.cat](mailto:jhorcajada@psmar.cat)

uropatógenos más frecuentes en la ITUc, cada vez es mayor el rol de otros microorganismos gramnegativos como *Klebsiella* spp., *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Además, es frecuente aislar bacterias grampositivas como enterococos o *Staphylococcus* spp. así como *Candida* spp.. Por otra parte, el uso indiscriminado de antibióticos en los últimos años ha provocado un cambio en el perfil de sensibilidad de los antibióticos normalmente usados en el tratamiento de la ITU, como  $\beta$ -lactámicos y fluoroquinolonas. Diversos estudios han reportado una resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* a fluoroquinolonas que varía del 7 al 56%, así como un aumento de microorganismos productores de  $\beta$ -lactamasas de amplio espectro (BLEE) y AmpC, con la consiguiente resistencia o sensibilidad disminuida a  $\beta$ -lactámicos [9-13]. En el estudio multicéntrico español ITUBRAS-GEIH, el 13% de las ITU bacteriémicas relacionadas con los cuidados sanitarios eran causadas por enterobacterias productoras de BLEE y el 30% tenían sensibilidad reducida a amoxicilina-clavulánico [6]. Así, no es de extrañar que en los últimos años los llamados "antibióticos viejos" como polimixinas, aminoglucósidos o fosfomicina hayan ganado importancia en la práctica clínica.

## FOSFOMICINA: CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

La fosfomicina es un antibiótico derivado del ácido fosfónico, aislado por primera vez en 1969 a través de cultivos de *Streptomyces* spp. [14]. Tiene una acción bactericida mediante de la inhibición de la enzima UDP-N-acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferasa (MurA) en los primeros pasos de la síntesis de peptidoglucanos de la pared bacteriana [15]. Fosfomicina también actúa reduciendo la adherencia de las bacte-

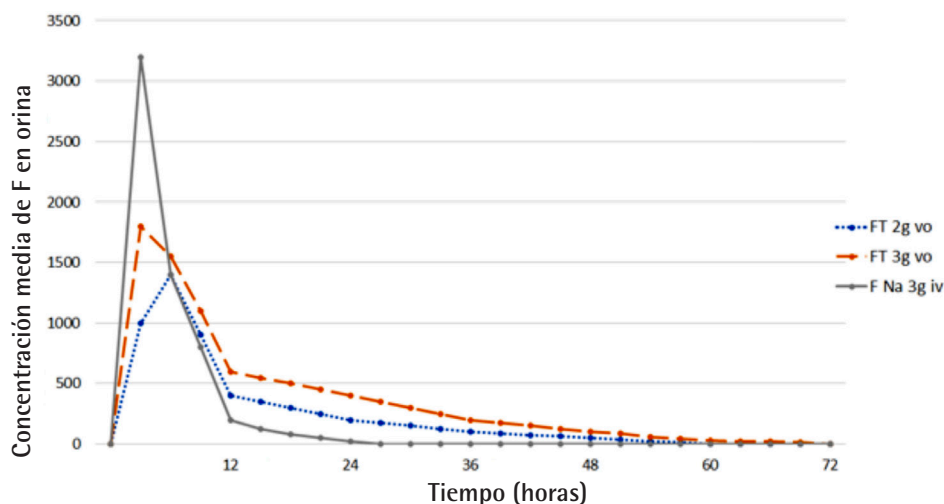
rias a algunos epitelios, como el urinario [16]. Además, se ha demostrado que tiene un efecto inmunomodulador al suprimir la producción del factor de necrosis tubular  $\alpha$  y algunas interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8,...) así como mejorar la actividad fagocítica de los neutrófilos [17]. Con respecto a su acción sobre biofilms, estudios previos en modelos animales han demostrado que fosfomicina no sólo disminuye o erradica biofilms, sino que tiene capacidad para modificar su estructura per se. En este sentido, se ha estudiado sola o en combinación con otros antibióticos como vancomicina o quinolonas en el tratamiento de las infecciones causadas por *Staphylococcus* spp. [18] y *P. aeruginosa*, respectivamente [19].

Actualmente, fosfomicina está disponible en tres formulaciones, dos de ellas por vía oral en forma de fosfomicina trometamol (sobres granulados de 2 o 3 g) y fosfomicina cálcica (cápsulas de gelatina dura de 500 mg) y por intravenosa como fosfomicina disódica (de 1 a 8 g con ácido succínico como excipiente).

## ESPECTRO DE ACTIVIDAD DE LA FOSFOMICINA FRENTE A UROPATÓGENOS

La actividad in vitro de fosfomicina se ha evaluado frente a una amplia gama de microorganismos tanto grampositivos como gramnegativos. Fosfomicina presenta gran actividad frente a *E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis*, *Shigella* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., y *Salmonella* spp [20-22]. Dada su ausencia de resistencia cruzada, fosfomicina es activa frente a enterobacterias multirresistentes, productoras de BLEE y carbapenemasas y también resistentes a quinolonas y cotrimoxazol (tabla 1). Esta propiedad la convierte en un

Tabla 1	Sensibilidad a fosfomicina en estudios realizados desde 2010.		
Perfil de resistencia	Microorganismo	Número de estudios (periodo de estudio)	Sensibilidad fosfomicina %
Enterobacterias productoras de BLEE	<i>E. coli</i>	30 (2010-2017)	81-100
	<i>K. pneumoniae</i>	13 (2011-2015)	40-95,2
	<i>Proteus</i> spp.	2 (2014)	50-72
	<i>E. cloacae</i>	1 (2010)	97
	<i>S. marcescens</i>	1 (2010)	84
	<i>C. freundii</i>	1 (2010)	95
Gramnegativos con resistencia o sensibilidad reducida a carbapenémicos	<i>K. pneumoniae</i> KPC	3 (2010-2015)	39,2-99
	<i>P. aeruginosa</i>	1 (2013)	80,6
Enterobacterias multirresistentes	<i>E. coli</i>	2 (2010-2012)	98,8-100
	<i>K. pneumoniae</i>	1 (2010)	90,5
Grampositivos	<i>S. aureus</i>	3 (2010-2013)	33,2-99,6; SARM 68,9-93,3
	<i>E. faecalis</i>	1 (2013)	96
	<i>E. faecium</i>	2 (2013)	76-100



**Figura 1** Concentración media en orina de fosfomicina tras 2 y 3 g de fosfomicina trometamol (FT) vía oral (vo) y 3g de fosfomicina disódica (F Na) intravenosa (iv). Adaptado de Bergan et al. [45].

fármaco muy útil y protagonista en la era de las multirresistencias. Estudios previos han mostrado que entre el 81 y 100% de cepas de *E. coli* productoras de BLEE siguen siendo sensibles a fosfomicina [23, 24]. En el caso de *Klebsiella* spp., la proporción en general es algo menor, aunque en algunos estudios data de hasta el 95,2% [25]. *Morganella morganii* es intrínsecamente resistente a fosfomicina [26]. Se considera activa frente a *Enterococcus* spp. y *Staphylococcus* spp, independientemente de la resistencia a metilicina [20], excepto frente a *Staphylococcus capitis* y *Staphylococcus saprophyticus*, los cuales son intrínsecamente resistentes a fosfomicina. Tiene actividad frente a *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Aerococcus urinae* y *Helicobacter pylori* [27-30]. Con respecto a su actividad anaeróbica, ha demostrado eficacia frente a *Peptococcus* spp. y *Peptostreptococcus* spp., pero no contra *Bacteroides* spp. [31]. *Acinetobacter* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Mycobacterium tuberculosis* se consideran intrínsecamente resistentes a fosfomicina [32, 33]. Con respecto a la sensibilidad a fosfomicina de *P. aeruginosa*, aún no se ha establecido un punto de corte. Algunos estudios han considerado los aislados con CMI  $\leq 64$  mg/L como sensibles extrapolando los puntos de corte para enterobacterias de CLSI [33, 34]. La tabla 1 resume la sensibilidad a fosfomicina en los estudios más relevantes realizados desde 2010 hasta la fecha.

## MECANISMOS DE RESISTENCIA

Los mecanismos de resistencia a fosfomicina no suelen conferir resistencia cruzada a otros microorganismos. La resistencia intrínseca se basa en un cambio de aminoácidos en *murA* (ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*) [32] o en el reciclaje de peptidoglucano en la formación de la pared bacteriana en vez de la síntesis de novo a través de la enzima UDP-N-

acetilglucosamina-3-O-enolpiruvil transferasa (*Pseudomonas* spp.) [35]. Por otra parte, la resistencia adquirida a fosfomicina suele desarrollarse a raíz de mutaciones en los genes que codifican los transportadores de fosfomicina (*glpT*, *uhpT*) de forma que se limita o, incluso bloquea, la entrada de fosfomicina en la célula [36]. Otros mecanismos menos frecuentes se basan en las enzimas modificadoras de la fosfomicina como FosA [37], FosB [38], FosC [39] o FosX [40], así como otros plásmidos que confieren co-resistencia a otros antibióticos como  $\beta$ -lactámicos, aminoglucósidos o quinolonas [25, 41, 42].

## FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA DE LA FOSFOMICINA EN LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO

La absorción de fosfomicina por vía oral se produce en el intestino delgado [43]. Fosfomicina trometamol presenta una biodisponibilidad oral que oscila entre el 34 y el 58% [20]. En el caso de la formulación cálcica, ésta se hidroliza con el pH gástrico, motivo por el cual su grado de absorción es significativamente menor que la formulada con trometamol: del 12 al 37% [44]. Fosfomicina se excreta de forma inalterada en orina en torno al 93-99% y apenas se une a proteínas plasmáticas, distribuyéndose ampliamente a tejidos como riñones, vejiga o próstata no inflamada [43].

Estudios previos han evaluado las concentraciones plasmáticas y urinarias de fosfomicina a diferentes dosis y formulaciones [45]. Así, por ejemplo, a las 2 horas de administrar una dosis de fosfomicina trometamol de 3 g por vía oral se alcanzan concentraciones máximas en orina que oscilan entre 1.053 mg/l y 3.749 mg/l, manteniéndose con una concentración media por encima de 128 mg/l (punto de corte estandarizado entre sensibilidad intermedia y completamente sensible) durante

al menos 36 h (figura 1). En la figura 1 se observa cómo las concentraciones urinarias de fosfomicina disódica caen por debajo de 128 mg/L en las primeras 12 horas de la administración iv, reflejando el largo período de absorción oral de fosfomicina trometamol. Con respecto a las concentraciones en plasma, a pesar de la mejoría en la biodisponibilidad oral con la formulación trometamol, las concentraciones máximas siguen siendo muy inferiores a las alcanzadas con la formulación intravenosa de fosfomicina disódica: a las 2,5 horas de la administración de 3g de fosfomicina trometamol la Cmax es de  $21,8 \pm 4,8$  mg/l con un área bajo la curva (AUC) de  $144,9 \pm 40,5$  mg×h/L. Los valores alcanzados con una dosis intravenosa de 3 g de fosfomicina disódica son Cmax de  $370,6 \pm 92$  mg/L y AUC  $443,6 \pm 48,9$ mg×h/L [45].

## FOSFOMICINA EN MODELOS ANIMALES DE INFECCIÓN URINARIA

Fosfomicina se ha probado en algunos modelos murinos de infección urinaria. Recientemente se ha publicado un estudio que evaluaba los índices PK/PD de fosfomicina en modelos murinos con ITU ascendente por *E. coli* productora de BLEE, AmpC y carbapenemasas. En este estudio, se reducían de forma significativa el número de UFC/ml de *E. coli* sensibles a fosfomicina, incluyendo cepas multirresistentes [46]. El grupo de Lefort et al, evaluó en modelos murinos con ITU la combinación de fosfomicina con cefoxitina en cepas sensibles de *E. coli* BLEE CTX-M-15 vs. fosfomicina en monoterapia, encontrando que el tratamiento combinado era beneficioso en cuanto a reducción del recuento bacteriano y esterilización [47].

## EXPERIENCIA CLÍNICA DE FOSFOMICINA EN EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN URINARIA COMPLICADA

**Fosfomicina por vía oral.** Fosfomicina trometamol 3g en monodosis se recomienda como uno de los tratamientos de primera línea de la infección urinaria no complicada, especialmente en mujeres y en infecciones producidas por *E. coli* [48]. Sin embargo, aunque la literatura es escasa y muy heterogénea, existe experiencia clínica en ITUc, no obstante, hasta la fecha no hay ensayos clínicos aleatorizados publicados que evalúen la eficacia de fosfomicina trometamol en ITUc. Está pendiente de iniciarse el estudio holandés FORECAST [49]. Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado y doble-ciego, de no inferioridad, que compara la secuenciación a vía oral (tras haber recibido al menos 48 horas de tratamiento endovenoso) con ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas vs. fosfomicina trometamol 3 g cada 24h durante un total de 10 días en 240 mujeres con infección urinaria febril comunitaria causada por *E. coli*. El end point primario es la respuesta clínica a los 6-10 días post-tratamiento. También se evaluarán otros factores como la mortalidad, la erradicación microbiológica o los efectos adversos.

Diversos estudios han tratado de evaluar la eficacia de múltiples dosis de fosfomicina trometamol en ITUc, recurrente y/o causada por microorganismos multirresistentes. Con respecto a

estudios prospectivos, Mozdhan et al. evaluaron en mujeres posmenopáusicas diabéticas con ITU inferior recurrente, la eficacia de fosfomicina trometamol (3 g cada 30 días durante 12 meses) versus nitrofurantoina (administrada cada 12 horas durante 7 días y luego cada noche durante 12 meses), con 50 pacientes en cada grupo. A los tres meses el 89% y 91% estaban asintomáticas respectivamente, 90% y 92% a los 6 meses, y 88% y 88% a los 12 meses [50]. Lu-Dong Qiao et al. [51] evaluaron de forma prospectiva y multicéntrica la eficacia de 3 dosis de fosfomicina trometamol 3g administrada en los días 1,3 y 5 del estudio. Los pacientes eran evaluados clínica y microbiológicamente en los días 8 y 15. Se incluyeron 335 pacientes, de los cuales 105 (29%) eran hombres, 67 (20%) presentaban ITUc de vías bajas y 79 (23%) ITU recurrente; siendo la ratio de efectividad clínica del 73%, 63% y 77%, respectivamente. En cuanto a la erradicación microbiológica, esta se dio en el 77% de pacientes con ITUc y en el 63% con ITU recurrente. Un tercer estudio evaluó prospectivamente la eficacia de 3 dosis de 3g fosfomicina trometamol vs. carbapenémico iv durante 14 días en pacientes con ITUc de vía baja producida específicamente por *E. coli* BLEE. Incluyeron 47 pacientes, 27 tratados con fosfomicina y 20 con carbapenémicos, con similares características basales. Al menos el 76% de los pacientes presentaban más de una complicación, siendo los más frecuentes la presencia de catéter vesical, intervención previa y/o malignidad en la vía urinaria. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la curación clínica y microbiológica evaluada entre los 7-9 días desde el fin de tratamiento, ambas tasas fueron más bajas en el grupo tratado con fosfomicina con respecto a los tratados con carbapenémicos: 77,7% y 59,3% y 95% y 80%, respectivamente [52]. En esta línea, Pullukcu et al [53] también evaluaron el uso de dos o más dosis de fosfomicina trometamol en pacientes con ITU por *E. coli* BLEE. Incluyeron 52 pacientes de forma retrospectiva, de los cuales 36 tenía criterios de ITUc: catéter vesical, TR, anomalía en la vía urinaria (nefrolitiasis o malignidad) y/o manipulación reciente a este nivel; alcanzado la curación clínica y erradicación microbiológica en el 94,3 y 78,5% respectivamente, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a ITUc vs no complicada ( $p>0,05$ ).

En relación al estudio de infecciones por otros microorganismos multirresistentes, Neuner et al [54] evaluaron la ratio de curación microbiológica en pacientes con ITUs por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa, *P. aeruginosa*, BLEEs y *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina, tratados con fosfomicina trometamol. Incluyeron 41 pacientes retrospectivamente, presentado el 80% de ellos algún factor de riesgo de complicación: sonda, cirugía urológica reciente, ITU recurrente, vejiga neurógena y un importante número de trasplantados de órgano sólido (TOS) ( $n=15$ ). Los pacientes recibieron de media  $2,9 \pm 1,8$  dosis de 3 g de fosfomicina y un 27% recibió además otro tratamiento antibiótico en combinación con fosfomicina. Se observó un 59% de curación microbiológica global, siendo esta menos frecuente en los pacientes con TOS (21%,  $p=0,02$ ). La tasa de erradicación microbiológica varió en función de la CIM de fosfomicina: 24/35 en aislados con  $CMI \leq 128$  mg/L y 0/3 con  $CMI \geq 256$  mg/L, observándose en los casos de ITU por *K. pneumoniae* productora de carbapenemasa y *P. aeruginosa* discordancia entre la sensibilidad *in vitro* y la curación microbiológica: 92 vs. 46% y 75 vs. 38%, respectivamente.

Sastry et al [55] realizaron un estudio retrospectivo en pacientes hospitalizados que recibieron al menos una dosis de fosfomicina trometamol. Incluyeron 537 pacientes, de los cuales 286 tenían factores de ITUc: sexo masculino 81 (15%), portador de sonda urinaria 162 (30%) e inmunosupresión 124 (23%). No obstante, sólo 396 (74%) pacientes recibieron fosfomicina en el contexto de una ITU. El régimen más usado fue fosfomicina en monodosis, aunque 19 pacientes recibieron más de una dosis en intervalos de entre 24 y 72h. Se diferenciaron dos grupos en función de si el diagnóstico de ITU se realizó en base al criterio médico (n=239) o a las definiciones de la NHSN (n=89), encontrando una ratio de curación clínica entre el 74,8% y el 87,5%, respectivamente. En ambos grupos se encontró como factor asociado al fracaso clínico el antecedente de haber sido sometido a una cirugía en los 30 días previos a la administración de fosfomicina ( $p < 0,005$ ) y, en el caso del grupo que cumplía definiciones de la NHSN, la presencia de un catéter urinario durante más de 48 h ( $p < 0,04$ ).

En relación al uso de fosfomicina específicamente en el TR, recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo donde se evaluaron 53 episodios en esta población tratados con fosfomicina trometamol en monoterapia en el caso de ITU de vía baja (n= 33) o como secuenciación a vía oral en ITU de vía alta (n= 5). La ratio de curación clínica fue del 67% y del 80% respectivamente [56]. También, el grupo de Rosa et al [57] ha descrito el uso concomitante de fosfomicina trometamol con doble carbapenémico en pacientes trasplantados con ITUc por *K. pneumoniae* con metalo- $\beta$ -lactamasa de tipo NDM en TR.

Fosfomicina oral ha mostrado eficacia en el tratamiento prolongado de prostatitis crónica en línea con una penetración prostática razonablemente buena [58]. Los Arcos et al. [59] publicaron 15 casos de prostatitis crónica con buena respuesta a fosfomicina trometamol por vía oral. 7 pacientes tuvieron respuesta clínica y 8 erradicación microbiológica persistente después de 6 semanas de fosfomicina trometamol oral 3 g cada 48 o 72 horas. En 4 de 5 pacientes que tenían infección por enterobacterias multirresistentes se logró la erradicación microbiológica. En otra publicación, 2 pacientes con prostatitis por microorganismos multirresistentes se curaron tras recibir una dosis diaria de 3 g de fosfomicina trometamol durante 12-16 semanas, con buena tolerancia [60]. En ambos casos se midieron las concentraciones de fosfomicina, siendo alrededor de 5 mg/L. La dosis de 3 g dos veces al día fueron intolerables por los efectos secundarios a nivel gastrointestinal [61].

En relación a la formulación fosfomicina cálcica, dada su reducida biodisponibilidad por vía oral [44], no está indicada en la infección urinaria complicada, y no hay experiencia publicada.

**Fosfomicina por vía intravenosa.** Hasta hace muy pocos años la evidencia sobre el uso de fosfomicina disódica se basaba en estudios heterogéneos, la mayoría retrospectivos o series de casos, realizados en Europa o Japón [62].

Recientemente se han publicado los resultados del estudio ZEUS: ensayo clínico multicéntrico fase II/III, aleatorizado y doble-ciego, comparó fosfomicina disódica 6 g cada 8 h vs

piperacilina/tazobactam 4,5g cada 8h (administradas ambas en 1 h de infusión) en pacientes con ITUc o pielonefritis. La secuenciación a vía oral no era posible y aquellos pacientes que presentaban bacteriemia concomitante debían cumplir 14 días de tratamiento. Se aleatorizaron 465 pacientes (fosfomicina 233 y piperacilina/tazobactam 231), siendo fosfomicina no inferior a piperacilina/tazobactam en la respuesta global (end point primario): 64,7% (119/184) vs 54,5% (97/178), respectivamente, con una diferencia del 10,2% (-0,4, 20,8, al 95% de confianza). La ratio de curación clínica y microbiológica fue similar entre grupos: fosfomicina 90,8% (167/184) vs piperacilina/tazobactam 91,6% (163/178) y fosfomicina 69% (127/184) vs piperacilina/tazobactam 57,3% (102/178), respectivamente [63]. Fosfomicina fue muy bien tolerada, siendo la mayoría de los efectos adversos leves y transitorios, a destacar hipopotasemia y elevación de transaminasas [63].

Actualmente, se está llevando a cabo, otro ensayo clínico de fase III, aleatorizado y abierto (FOREST; NCT02142751), que compara fosfomicina vs. meropenem en infecciones urinarias bacteriémicas por *E. coli* BLEE o resistentes a quinolonas. Los pacientes se aleatorizan a recibir 4 g de fosfomicina disódica iv cada 6h en 60 minutos de infusión, vs. meropenem 1g cada 8 horas en 15-30 minutos de infusión, pudiendo realizar la secuenciación a vía oral a partir del día 5 a fosfomicina trometamol 3 g cada 48h en el primer grupo y a ciprofloxacino, amoxicilina/clavulánico o cotrimoxazol, según antibiograma, en el segundo grupo. En ambos grupos se completan de 10 a 14 días de tratamiento [64].

Fosfomicina endovenosa en ITUc también podría ser útil en combinación con otros antimicrobianos, sobre todo para casos de infección por bacterias multirresistentes o extremadamente resistentes [65].

Se ha observado sinergia en 10 a 60% de las cepas de *P. aeruginosa* con ticarcilina, piperacilina, azlocilina, ceftazidima, aztreonam, imipenem, ciprofloxacino, pefloxacino y amikacina [66, 67]. Varios estudios han probado fosfomicina en combinación con meropenem, colistina, aztreonam y varios aminoglicósidos en enterobacterias productoras de carbapenemasas. Se demostró sinergia de fosfomicina con meropenem, colistina, gentamicina y plazomicina se contra algunas cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de metalo- $\beta$ -lactamasas de tipo VIM o NDM. También se ha demostrado la prevención de la selección de resistencias en combinaciones con fosfomicina [68-71].

En resumen, los estudios actuales son heterogéneos, y faltan ensayos clínicos y estudios de mayor calidad, para confirmar el enorme potencial de fosfomicina en la era de las multirresistencias, especialmente en ITU complicada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Laupland KB, Ross T, Pitout JDD, Church DL, Gregson DB. Community-onset Urinary Tract Infections: A Population-based Assessment. *Infection* [Internet]. 2007;35(3):150-3. DOI: 10.1007/s15010-007-6180-2

2. Foxman B, Brown P. Epidemiology of urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17(2):227–41. DOI: 10.1016/S0891-5520(03)00005-9
3. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. GENERAL GUIDELINES FOR THE EVALUATION OF NEW ANTI-INFECTIVE Evaluation of New Anti-Infective Drugs for the Treatment of Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis.* 1992 Dec;15(6):1041–4. PMID: 1457636
4. Rubin, UHSE; Andriole, VT; Davis, RJ; Stamm W. European Working Party (Norrby SR). General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. *Clin Microbiol Infect Dis.* 1993;294–310.
5. Majdi N. Al-Hasan, MBBS, Jeanette E. Eckel-Passow, PhD, and Larry M. Baddour M. Bacteremia Complicating Gram-Negative Urinary Tract Infections: A Population-Based Study. 2011;60(4):278–85. DOI: 10.1016/j.jinf.2010.01.007
6. Horcajada JP, Shaw E, Padilla B, Pintado V, Calbo E, Benito N, et al. Healthcare-associated, community-acquired and hospital-acquired bacteraemic urinary tract infections in hospitalized patients: A prospective multicentre cohort study in the era of antimicrobial resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19(10):962–8. DOI: 10.1111/1469-0691.12089
7. Mazzulli T. Diagnosis and management of simple and complicated urinary tract infections (UTIs). *Clin Infect Dis.* 2012;19(Suppl. 1):42–8. DOI: 10.1016/j.euus.2004.08.003
8. Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Posgrado Med [Internet].* 2010;122(6):7–15. DOI: 10.1080/00325481.2017.1246055
9. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Antimicrobial resistance trends of *Escherichia coli* bloodstream isolates: A population-based study, 1998–2007. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):169–74. DOI: 10.1093/jac/dkp162
10. Blaettler L, Mertz D, Frei R, Elzi L, Widmer AF, Battegay M, et al. Secular trend and risk factors for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates in Switzerland 1997–2007. *Infection.* 2009;37(6):534–9. DOI: 10.1007/s15010-009-8457-0
11. Nys S, Terporten PH, Hoogkamp-Korstanje JAA, Stobberingh EE. Trends in antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from urology services in The Netherlands (1998–2005). *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(1):126–32. DOI: 10.1093/jac/dkn151
12. Mazzariol A, Bazaj A, Cornaglia G. Multi-drug-resistant Gram-negative bacteria causing urinary tract infections: a review. *J Chemother [Internet].* 2017;29(December):2–9. DOI: 10.1080/1120009X.2017.1380395
13. Harris PNA, Ferguson JK. Antibiotic therapy for inducible AmpC  $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacilli: What are the alternatives to carbapenems, quinolones and aminoglycosides? *Int J Antimicrob Agents.* 2012;40(4):297–305. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2012.06.004
14. Hendlin D, Stapley EO, Jackson M, Wallick H, Miller AK, Wolf FJ, et al. Phosphonomycin, a New Antibiotic Produced by Strains of *Streptomyces*. *Science (80- ) [Internet].* 1969 Oct 3;166(3901):122 LP-123. PMID: 5809587
15. Skarzynski T, Mistry A, Wonacott A, Hutchinson SE, Kelly VA, 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(12):1465–74. DOI: 10.1016/S0969-2126(96)00153-0
16. Carlone NA, Borsotto M, Cuffini AM SD. Effect of fosfomicin trometamol on bacterial adhesion in comparison with other chemotherapeutic agents. *Eur Urol.* 1987;13(Suppl 1):86–91. PMID: 3552703
17. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ, Matthew E. Falagas,. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321–47. DOI: 10.1128/CMR.00068-15.
18. Hajdu S, Lassnigg A, Graninger W, Hirschl AM, Presterl E. Effects of vancomycin, daptomycin, fosfomicin, tigecycline, and ceftriaxone on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *J Orthop Res.* 2009;27(10):1361–5. DOI: 10.1002/jor.20902
19. Mikuniya T, Kato Y, Ida T, Maebashi K, Monden K, Kariyama R, et al. Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with a combination of fluoroquinolones and fosfomicin in a rat urinary tract infection model. *J Infect Chemother.* 2007;13(5):285–90. DOI: 10.1007/s10156-007-0534-7
20. Patel S, Balfour J, Bryson H. Fosfomicin Tromethamine. *Drugs [Internet].* 1997;53(4):637–56. DOI: 10.2165/00003495-199753040-00007
21. Samonis G, Maraki S, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Kastoris AC, Falagas ME. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative nonurinary bacteria to fosfomicin and other antimicrobials. *Future Microbiol.* 2010;5(6):961–70. DOI: 10.2217/fmb.10.47
22. Stock I, Wiedemann B. Natural antibiotic susceptibility of *Escherichia coli*, *Shigella*, *E. vulneris*, and *E. hermannii* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999;33(3):187–99. DOI: 10.1016/S0732-8893(97)00243-5
23. Sahni RD, Balaji V, Varghese R, John J, Tansarli GS, Falagas ME. Evaluation of fosfomicin activity against uropathogens in a fosfomicin-naïve population in South India: a prospective study. *Future Microbiol [Internet].* 2013 May 1;8(5):675–80. DOI: 10.2217/fmb.13.31
24. Mezzatesta ML, La Rosa G, Maugeri G, Zingali T, Caio C, Novelli A, et al. In vitro activity of fosfomicin trometamol and other oral antibiotics against multidrug-resistant uropathogens. *Int J Antimicrob Agents [Internet].* 2017 Jun 1;49(6):763–6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.020
25. Lee SY, Park YJ, Yu JK, Jung S, Kim Y, Jeong SH, et al. Prevalence of acquired fosfomicin resistance among extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Korea and IS26-composite transposon surrounding *fosA3*. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(12):2843–7. DOI: 10.1093/jac/dks319
26. Stock I, Wiedemann B. Identification and natural antibiotic susceptibility of *Morganella morganii*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1998;30(3):153–65. DOI: 10.1016/S0732-8893(97)00243-5
27. Lepe JA, Torres MJ, Smani Y, Parra-Millán R, Pachón J, Vazquez-Barba

- I, et al. In vitro and intracellular activities of fosfomicin against clinical strains of *Listeria monocytogenes*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2014 Feb 1;43(2):135–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.10.018
28. Hauser C, Hirzberger L, Unemo M, Furrer H, Endimiani A. In Vitro Activity of Fosfomicin Alone and in Combination with Ceftriaxone or Azithromycin against Clinical *Neisseria gonorrhoeae* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Mar 1;59(3):1605 LP–1611. DOI: 10.1128/AAC.04536–14
29. Hirzel C, Guilarte YN, Hirzberger L, Furrer H, Marschall J, Endimiani A. In vitro susceptibility of *Aerococcus urinae* isolates to antibiotics used for uncomplicated urinary tract infection. *J Infect*. 2015 Sep 1;71(3):395–7. DOI: 10.1016/j.jinf.2015.04.020
30. Barahona-Garrido J, Quiñonez NF, Cerda-Contreras E, Maria Sarti H, Téllez-Ávila FI. Fosfomicin-Containing Second-Line Treatment For *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 May 6;108:858. DOI: 10.1038/ajg.2013.48
31. Piriz S, Cuenca R, Valle J, Vadillo S. Susceptibilities of anaerobic bacteria isolated from animals with ovine foot rot to 28 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Jan 1;36(1):198 LP–201. PMID: 1590689
32. De Smet KAL, Kempell KE, Gallagher A, Duncan K, Young DB. Alteration of a single amino acid residue reverses fosfomicin resistance of recombinant MurA from *Mycobacterium tuberculosis*. *Microbiology*. 1999;145(11):3177–84. DOI: 10.1099/00221287-145-11-3177
33. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25, 2015. [Cited 3 November 2018]. Available from: <http://file.qums.ac.ir/repository/mmrc/CLSI2015.pdf>
34. Walsh CC, McIntosh MP, Peleg AY, Kirkpatrick CM, Bergen PJ. In vitro pharmacodynamics of fosfomicin against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(11):3042–50. DOI: 10.1093/jac/dkv221.
35. Borisova M, Gisin J, Mayer C. Blocking Peptidoglycan Recycling in *Pseudomonas aeruginosa* Attenuates Intrinsic Resistance to Fosfomicin. *Microb Drug Resist* [Internet]. 2014;20(3):231–7. DOI: 10.1089/mdr.2014.0036
36. Takahata S, Ida T, Hiraishi T, Sakakibara S, Maebashi K, Terada S, et al. Molecular mechanisms of fosfomicin resistance in clinical isolates of *Escherichia coli*. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2010 Apr 1;35(4):333–7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.11.011
37. 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(3):393–9. DOI: 10.1093/jac/40.3.393
38. Qu T, Shi K, Ji J, Yang Q, Du X, Wei Z, et al. Fosfomicin resistance among vancomycin-resistant enterococci owing to transfer of a plasmid harbouring the fosB gene. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Apr 1;43(4):361–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.11.003
39. García P, Arca P, Evaristo Suárez J. Product of fosC, a gene from *Pseudomonas syringae*, mediates fosfomicin resistance by using ATP as cosubstrate. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jul 1;39(7):1569 LP–1573. PMID: 7492106
40. Fillgrove KL, Pakhomova S, Schaab MR, Newcomer ME, Armstrong RN. Structure and Mechanism of the Genomically Encoded Fosfomicin Resistance Protein, FosX, from *Listeria monocytogenes*. *Biochemistry* [Internet]. 2007 Jul 1;46(27):8110–20. DOI: 10.1021/bi700625p
41. Jiang Y, Shen P, Wei Z, Liu L, He F, Shi K, et al. Dissemination of a clone carrying a fosA3-harboring plasmid mediates high fosfomicin resistance rate of KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in China. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2015 Jan 1;45(1):66–70. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.08.010
42. Villa L, Guerra B, Schmogger S, Fischer J, Helmuth R, Zong Z, et al. IncA/C Plasmid Carrying bla<sub>NDM-1</sub>, bla<sub>CMY-16</sub>, and fosA3 in a *Salmonella enterica* Serovar Corvallis Strain Isolated from a Migratory Wild Bird in Germany. DOI: 10.1128/AAC.00944–15
43. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms E, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics*. 2017;6(4):24. DOI: 10.3390/antibiotics6040024
44. Bundgaard H. Acid-catalyzed hydrolysis of fosfomicin and its implication in oral absorption of the drug. *Int J Pharm*. 1980;6(1):1–9. DOI: 10.1016/0378-5173(80)90024-1
45. Bergan T, Thorsteinsson SB, Albin E. Pharmacokinetic Profile of Fosfomicin Trometamol. *Chemotherapy*. 1993;39(5):297–301. DOI: 10.1159/000239140
46. Zykov IN, Samuelsen Ø, Jakobsen L, Småbrekke L, Andersson DI, Sundsfjord A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fosfomicin and its activity against extended-spectrum-lactamase-, plasmid-mediated AmpC-, and carbapenemase-producing *Escherichia coli* in a murine urinary tract infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(6). DOI: 10.1128/AAC.02560–17
47. Lefort A, Chau F, Lepeule R, Dubée V, Kitzis MD, Dion S, et al. Activity of fosfomicin alone or combined with cefoxitin in vitro and in vivo in a murine model of urinary tract infection due to *Escherichia coli* harbouring CTX-M-15-type extended-spectrum  $\beta$ -lactamase. *Int J Antimicrob Agents*. 2014;43(4):366–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.12.001
48. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 1;52(5):e103–20. DOI: 10.1093/cid/ciq257
49. van Mens SP, ten Doesschate T, Hoepelman AIM, Bonten MJM, van Nieuwkoop C, Geerlings SE. Oral fosfomicin versus ciprofloxacin in women with *E.coli* febrile urinary tract infection, a double-blind placebo-controlled randomized controlled non-inferiority trial (FORECAST). *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–8. DOI: 10.1186/s12879-018-3562-2
50. Mozdzan M, Ruxer J, Siejka A, Loba J ML. Efficacy of nitrofurantoin in the treatment of chronic urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pol Merkur Lek*. 2006;21(125):434–8. PMID: 17345835
51. Qiao LD, Zheng B, Chen S, Yang Y, Zhang K, Guo HF, et al. Evalua-

- tion of three-dose fosfomycin tromethamine in the treatment of patients with urinary tract infections: An uncontrolled, open-label, multicentre study. *BMJ Open*. 2013;3(12):1–6. DOI: 10.1136/bmjopen-2013-004157
52. Senol S, Tasbakan M, Pullukcu H, Sipahi OR, Sipahi H, Yamazhan T, et al. Carbapenem Versus Fosfomycin Tromethanol in the Treatment of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia Coli* -Related Complicated Lower Urinary Tract Infection. *J Chemother [Internet]*. 2010;22(5):355–7. DOI: 10.1179/joc.2010.22.5.355
53. Pullukcu H, Tasbakan M, Sipahi OR, Yamazhan T, Aydemir S, Ulusoy S. Fosfomycin in the treatment of extended spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*-related lower urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;29(1):62–5. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2006.08.039
54. Neuner EA, Sekeres J, Hall GS, Van Duin D. Experience with fosfomycin for treatment of urinary tract infections due to multidrug-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(11):5744–8. DOI: 10.1128/AAC.00402-12
55. Sastry S, Clarke LG, Alrowais H, Query AM, Shutt KA, Doi Y. Clinical appraisal of fosfomycin in the era of antimicrobial resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(12):7355–61. DOI: 10.1128/AAC.01071-15
56. ten Doesschate T, van Werkhoven CH, Meijvis SC, Stalenhoef JE, van Zuilen AD, de Vries APJ, et al. Fosfomycin-Trometamol for Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2018;1. DOI: 10.1097/TP.0000000000002427
57. Rosa R, Rudin SD, Rojas LJ, Hujer AM, Perez-Cardona A, Perez F, et al. "Double carbapenem" and oral fosfomycin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by bla NDM -harboring Enterobacteriaceae in kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2018;20(1):e12795. DOI: 10.1111/tid.12795
58. Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, Lawrentschuk N, Bolton DM, Zeglinski PT, et al. Is Fosfomycin a Potential Treatment Alternative for Multidrug-Resistant Gram-Negative Prostatitis? *Clin Infect Dis [Internet]*. 2014 Feb 15;58(4):e101–5. DOI: 10.1093/cid/cit704
59. Los-Arcos I, Pigrau C, Rodríguez-Pardo D, Fernández-Hidalgo N, Andreu A, Larrosa N, et al. Long-Term Fosfomycin-Tromethamine Oral Therapy for Difficult-To-Treat Chronic Bacterial Prostatitis. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2016 Mar 1;60(3):1854 LP-1858. DOI: 10.1128/AAC.02611-15
60. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomycin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1;61(7):1141–3. DOI: 10.1093/cid/civ436
61. Grayson ML, Macesic N, Trevillyan J, Ellis AG, Zeglinski PT, Hewitt NH, et al. Fosfomycin for Treatment of Prostatitis: New Tricks for Old Dogs. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct;61(7):1141–3. DOI: 10.1093/cid/civ436
62. Grabein B, Graninger W, Rodríguez Baño J, Dinh A, Liesenfeld DB. Intravenous fosfomycin—back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(6):363–72. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.12.005
63. Kaye KS, Rice LB, Dane A, Stus V, Sagan O, Fedosiuk E, et al. Intravenous fosfomycin (ZTI-01) for the treatment of complicated urinary tract infections (cUTI) including acute pyelonephritis (AP): results from a multi-center, randomized, double-blind phase 2/3 study in hospitalized adults (ZEUS). *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 6. pii: ciz181. DOI: 10.1093/cid/ciz181
64. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavin-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): Study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2015;5(3):1–10. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007363
65. Michalopoulos A, Virtzili S, Rafailidis P, Chalevelakis G, Damala M, Falagas ME. Intravenous fosfomycin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Feb 1;16(2):184–6. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02921.x
66. Bugnon D, Potel G, Xiong YQ, Caillon J, Navas D, Gras C, et al. Bactericidal effect of pefloxacin and fosfomycin against *Pseudomonas aeruginosa* in a rabbit endocarditis model with pharmacokinetics of pefloxacin in humans simulated in vivo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]*. 1997;16(8):575–80. DOI: 10.1007/BF02447919
67. Tessier F QC. In vitro activity of fosfomycin combined with cef-tazidime, imipenem, amikacin, and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]*. 1997;16(2):159–62. PMID: 9105845
68. Albur MS, Noel A, Bowker K, MacGowan A. The combination of colistin and fosfomycin is synergistic against NDM-1-producing Enterobacteriaceae in in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model experiments. *Int J Antimicrob Agents [Internet]*. 2015 Nov;46(5):560–7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.019
69. Rodríguez-Avial I, Pena I, Picazo JJ, Rodríguez-Avial C, Culebras E. In vitro activity of the next-generation aminoglycoside plazomicin alone and in combination with colistin, meropenem, fosfomycin or tigecycline against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae strains. *Int J Antimicrob Agents [Internet]*. 2015 Dec;46(6):616–21. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2015.07.021
70. Souli M, Galani I, Boukavalas S, Gourgoulis MG, Chryssoulis Z, Kanelakopoulou K, et al. In Vitro Interactions of Antimicrobial Combinations with Fosfomycin against KPC-2-Producing *Klebsiella pneumoniae* and Protection of Resistance Development. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2011 May 1;55(5):2395 LP-2397. DOI: 10.1128/AAC.01086-10
71. Tängdén T, Hickman RA, Forsberg P, Lagerbäck P, Giske CG, Cars O. Evaluation of double- and triple-antibiotic combinations for VIM- and NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* by in vitro time-kill experiments. *Antimicrob Agents Chemother [Internet]*. 2014 Mar 1;58(3):1757 LP-1762. DOI: 10.1128/AAC.00741-13