

Aspectos actuales en fosfomicina

Fernando Baquero-Artigao
Teresa del Rosal Rabes

Fosfomicina en el ámbito pediátrico: Evidencia y posibles indicaciones

Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical.
Hospital Universitario La Paz, Madrid.
Red Española de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP).

RESUMEN

Hasta la fecha existe poca experiencia en el uso de fosfomicina en niños. Sin embargo, su amplio espectro de acción y excelente perfil de seguridad han renovado el interés por este antibiótico, especialmente para el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes. En la actualidad, su principal indicación en pediatría es la infección urinaria de vías bajas adquirida en la comunidad. Dada su buena actividad frente a enterobacterias puede ser también útil en infecciones urinarias producidas por bacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido. Fosfomicina presenta muy buena difusión a tejidos incluyendo hueso, por lo que es una alternativa en el tratamiento combinado de la osteomielitis, especialmente en casos producidos por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) o pacientes alérgicos a β -lactámicos. También puede emplearse en combinación en bacteriemia por gram negativos multirresistentes (especialmente enterobacterias productoras de carbapenemasas), *S. aureus* (si existe alta sospecha de SARM o infecciones complicadas) y *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina. Otras infecciones en las que podría formar parte de un tratamiento combinado incluyen la endocarditis estafilocócica (en caso de alergia a β -lactámicos o SARM), infecciones del SNC (principalmente por SARM, *S. epidermidis*, neumococo resistente y *Listeria*) y neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica.

Palabras clave: Fosfomicina, pediatría, niño, recién nacido, resistencia β -lactámicos

INTRODUCCIÓN

Fosfomicina es un antibiótico bactericida de amplio espectro, con actividad frente a grampositivos y gramnegativos, incluyendo bacterias multirresistentes. Presenta muy buena difusión a tejidos (piel y partes blandas, músculo, hueso, pulmón, sistema nervioso central), y ha mostrado eficacia en modelos experimentales de biofilm [1]. Su mecanismo de acción único hace que tenga un efecto sinérgico con muchos antimicrobianos y que la resistencia cruzada sea excepcional [1, 2]. Además, presenta un excelente perfil de seguridad en niños [3], incluso en tratamientos prolongados [4]. Todas estas características lo convierten un antibiótico muy atractivo, especialmente para el tratamiento de infecciones por bacterias multirresistentes, aunque la experiencia en pediatría es aún muy escasa.

DOSIFICACIÓN DE FOSFOMICINA EN PEDIATRÍA

Las formulaciones disponibles y las dosis pediátricas se recogen en la tabla 1 [5, 6]. Las recomendaciones para su administración parenteral se basan en datos muy limitados, especialmente en recién nacidos. Aunque en ficha técnica se recoge la posibilidad de administración intravenosa cada 12 horas, los estudios farmacocinéticos realizados en niños muestran que son preferibles intervalos de cada 6-8 horas, a excepción de los recién nacidos pretérmino [7]. En prematuros se recomiendan 100 mg/kg/día divididos en dos dosis, y en recién nacidos a término 200 mg/kg/día en 3 dosis. A partir de los 12 años o 40 kg de peso, la dosis es igual que en el adulto [8]. En el caso de infecciones por microorganismos multirresistentes, no existen recomendaciones específicas para pediatría, mientras que en adultos se recomiendan 8-12 g/día para grampositivos, y 16-24 g/día en gramnegativos [9].

En adultos se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min, pero en niños no existen datos suficientes para poder hacer recomendaciones de dosis a pacientes con nefropatía [8].

Correspondencia:
Fernando Baquero-Artigao
Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.
Tfno.: 917277443.
E-mail: fbaqueroartigao@gmail.com

Tabla 1	Posología de fosfomicina en paciente pediátrico
VÍA ORAL	Sal cálcica (suspensión 250 mg/5ml, cápsulas 500 mg) Menor de un año: 150-300 mg cada 8 horas Mayor de un año: 250-500 mg cada 8 horas Sal trometamol (granulado para solución oral, 2 g ó 3 g) 6-11 años: 2 g dosis única ^a ≥ 12 años: 3 g dosis única ^a
VÍA PARENTERAL	Vía intramuscular (a partir de 2 años y medio): 500-1000 mg cada 8 horas ^b Vía intravenosa: 200-400 mg/kg/día en 3 dosis (máximo 4 g/dosis ^c)

^aEn infecciones recurrentes o microorganismos susceptibles a dosis más altas, pueden ser necesarias dos dosis, con un intervalo de 24 horas.

^bSi se precisa una dosis superior, debe emplearse vía intravenosa.

^cEn niños >12 años (>40 kg), pueden considerarse dosis de hasta 8g cada 8 horas en el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos con sensibilidad disminuida.

INFECCIÓN URINARIA

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en pediatría [10]. Se estima que entre el 7-8% de las niñas y el 2% de los niños tendrá al menos una ITU antes de los 8 años. Las ITU febriles afectan principalmente a lactantes (de ambos sexos), mientras que las cistitis ocurren principalmente en niñas mayores de 3 años [11, 12]. La pielonefritis aguda es especialmente grave en lactantes pequeños, que presentan mayor riesgo de bacteriemia y sepsis [13].

En todos los grupos de edad, el principal agente etiológico es *Escherichia coli* [14]. Tras la introducción de las vacunas conjugadas frente a neumococo, *E. coli* representa la causa más frecuente de bacteriemia en lactantes, ocurriendo más del 90% en niños con ITU [15]. En España se han realizado en los últimos años diferentes estudios epidemiológicos en población pediátrica, en los que *E. coli* es el agente causal del 60-80% de las infecciones urinarias, tanto en pacientes procedentes de Atención Primaria o Urgencias como en pacientes hospitalizados. Otros patógenos gramnegativos incluyen *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter* y *Citrobacter*. Entre las bacterias grampositivas encontramos *Enterococcus* (especialmente en lactantes pequeños y niños con patología nefrourológica previa), *Staphylococcus saprophyticus* (adolescentes), y, raramente, *Staphylococcus aureus* [16-18].

El perfil de resistencias de las enterobacterias presenta variaciones debidas a múltiples factores, como las características del paciente o su procedencia geográfica, por lo que es necesario conocer las tasas de resistencia locales para realizar unas recomendaciones adecuadas sobre el tratamiento empírico de estos microorganismos [19]. En España, los estudios más recientes en población pediátrica muestran que hasta el 50-60% de *E. coli* son resistentes a ampicilina y el 20-30% a cotrimoxazol, por lo que no deben utilizarse como tratamiento empírico [16-18]. Las resistencias a amoxicilina-clavulánico parecen es-

tar aumentando, aunque con importantes variaciones locales [16-18], por lo que sería recomendable utilizar este antibiótico con precaución, especialmente en aquellas zonas en las que la sensibilidad sea inferior al 85-90%. Por el contrario, las resistencias se mantienen por debajo del 10% para las cefalosporinas de segunda y tercera generación, aminoglucósidos y fosfomicina [16-18].

El tratamiento con fosfomicina presenta múltiples ventajas para su uso en niños con ITU: es fácil de dosificar, alcanza concentraciones elevadas en orina, los efectos adversos son poco frecuentes y no afecta a la flora intestinal. Además, debido al excelente patrón de sensibilidad de *E. coli* y otras enterobacterias, se considera uno de los tratamientos de elección para las ITU afebriles, especialmente en su forma trometamol [16]. En el caso de la ITU febril, no se recomienda de momento su utilización en monoterapia por el potencial desarrollo de resistencias intra-tratamiento [20]. No obstante, aunque la tasa de aparición de mutantes resistentes *in vitro* es alta, es muy inferior en estudios clínicos y especialmente en el caso de ITU por *E. coli*, al existir alta concentración de antibiótico y pH ácido en el tracto urinario. Además, el desarrollo de resistencias podría conllevar un coste biológico para la bacteria, con menor tasa de crecimiento y adherencia a las células del epitelio urinario. Para establecer el papel de la fosfomicina en ITU grave, serán de gran ayuda los datos de los estudios FOREST y ZEUS realizados recientemente en adultos. El primero se ha llevado a cabo en nuestro país en 2014-2017, y compara la eficacia de fosfomicina frente a meropenem en el tratamiento de la infección urinaria bacteriémica por *E. coli* productor de β -lactamasas de espectro extendido [21]. El segundo comenzó en EEUU en 2017 y compara la seguridad y la eficacia de fosfomicina frente a piperacilina-tazobactam en infección complicada del tracto urinario [22].

Aunque aún son poco frecuentes en pediatría, en los últimos años estamos observando un aumento de infecciones por

E. coli productor de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) en pacientes de la comunidad, en muchas ocasiones en combinación con otros mecanismos de resistencia antibiótica [19]. En la actualidad, se estima que en nuestro medio aparecen en el 1-4% de las ITU pediátricas [16-18, 23], y se asocian con mayor frecuencia a ITU recurrente [23]. Estos pacientes podrían beneficiarse del tratamiento con fosfomicina [24], ya que se han demostrado sensibilidades muy altas en enterobacterias productoras de BLEE en infección urinaria [25]. Sin embargo, apenas se dispone de datos pediátricos [26].

Enterococcus faecalis presenta en nuestro medio alta susceptibilidad a fosfomicina [16-18], por lo que podría ser una excelente opción en el tratamiento de la ITU de vías bajas por este microorganismo.

INFECCIÓN OSTEOARTICULAR

La infección osteoarticular es más frecuente en la población pediátrica que en adultos, apareciendo el 50% de los casos en menores de 5 años. El microorganismo más frecuente en todas las edades es *S. aureus*. En recién nacidos y lactantes menores de 3 meses otros patógenos importantes son *Streptococcus agalactiae* y enterobacterias, y en los menores de 2 años *Kingella kingae*. La importancia fundamental de estas infecciones radica en la potencial afectación del cartilago o la epífisis, que podrían alterar el crecimiento del hueso produciendo secuelas [27]. En España, más del 90% de las infecciones en niños están causadas por *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) [27], aunque en los últimos años se ha observado la emergencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) adquirido en la comunidad en diferentes países del mundo [28, 29]. Los SARM adquiridos en la comunidad son habitualmente sensibles a otros antibióticos no β -lactámicos, existiendo diferentes alternativas para su uso en pediatría: clindamicina, cotrimoxazol, glucopéptidos, rifampicina, linezolid y daptomicina [30]. Respecto a la sensibilidad a fosfomicina de *S. aureus*, se han publicado nueve estudios entre 2010 y 2015, mostrando sensibilidades superiores al 90% en siete de ellos y con datos similares en SASM y SARM [31]. Por otro lado, la fosfomicina presenta muy buena penetración en tejidos incluyendo hueso [32].

En Francia, una de las pautas de tratamiento empírico más utilizadas en la osteomielitis pediátrica es la combinación de cefalosporina de tercera generación y fosfomicina [33, 34]. Los resultados del tratamiento con fosfomicina de la osteomielitis aguda hematógena son muy favorables, por lo que podría considerarse como alternativa en tratamiento combinado, especialmente en casos producidos por SARM o en pacientes alérgicos [35].

BACTERIEMIA Y SEPSIS

Neonatos. La sepsis neonatal continúa siendo una causa de importante morbimortalidad. Según en el momento de presentación, se divide en sepsis precoz y tardía. La sepsis precoz

habitualmente ocurre en las primeras 72 horas de vida y se produce por transmisión vertical, antes o durante el parto. Los microorganismos más frecuentemente implicados son *S. agalactiae* y *E. coli*. Las infecciones tardías ocurren a partir de los 3 días de vida, en la mayoría de casos por transmisión horizontal. Además de los microorganismos anteriores, están implicados estafilococos coagulasa negativos (causa más frecuente de sepsis en los pacientes de UCI neonatal), *S. aureus* y bacilos gramnegativos, entre otros [36]. La prematuridad y el bajo peso al nacimiento son los principales factores de riesgo de sepsis neonatal. Los recién nacidos pretérmino presentan una disfunción del sistema inmune y suelen requerir ingresos prolongados, precisar accesos venosos y ventilación mecánica, lo que contribuye a un mayor riesgo de infección [36]. La exposición a múltiples ciclos antibióticos durante su ingreso aumenta el riesgo de colonización e infección por bacterias multirresistentes [37]. Los estafilococos coagulasa negativos continúan siendo las bacterias más frecuentes en la sepsis tardía nosocomial del recién nacido prematuro y presentan una alta tasa de resistencias. Sin embargo, en los últimos años se ha objetivado una emergencia de bacterias gramnegativas resistentes, especialmente enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido [37, 38]. Estas infecciones presentan mayor gravedad y se asocian a mayor morbimortalidad que las producidas por estafilococos coagulasa negativos.

Distintos estudios han confirmado la relación entre los patógenos aislados en los programas de detección de colonización y los aislamientos posteriores en hemocultivos, especialmente en los niños colonizados por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter cloacae* y *Serratia marcescens* [39]. La elección de un tratamiento antibiótico empírico inadecuado en un paciente colonizado por una bacteria gramnegativa multirresistente puede condicionar ingresos más prolongados, mayor mortalidad y peor evolución neurológica [39]. Ante el limitado arsenal terapéutico en estos casos, algunos autores han propuesto evaluar el uso de fosfomicina en tratamiento combinado [40]. Actualmente existen muy pocos datos sobre la farmacocinética en el recién nacido, y son necesarios estudios en prematuros para valorar el efecto de la maduración renal en el aclaramiento del fármaco, lo que podría modificar el intervalo de administración. Tampoco se han realizado estudios específicos sobre la toxicidad del fármaco en neonatos, aunque hasta el momento actual no se han comunicado efectos adversos en los pacientes tratados por sepsis neonatal. En futuros estudios se deberá valorar el riesgo de hipernatremia, dado el aporte de sodio que conlleva la administración de fosfomicina [40].

Hasta la fecha se han publicado dos series sobre el uso de fosfomicina en sepsis neonatal por gramnegativos: una de 11 recién nacidos (de un total de 24 pacientes) con sepsis por *S. marcescens*, la mayoría tratados con fosfomicina y gentamicina [4] y otra de 21 pacientes con tratamiento combinado con aminoglucósido en sepsis neonatal e ITU [41]. En ambos trabajos, el 90% de los pacientes evolucionó favorablemente.

Lactantes y niños. La sepsis en la edad pediátrica se asocia a un importante consumo de recursos sanitarios. Su incidencia es mayor en lactantes y en niños con enfermedades de base, especialmente con patología inmunológica, hematológica y oncológica [42]. La mortalidad general es del 6%, incrementándose hasta el 23% en los casos producidos por gram negativos multirresistentes [43, 44]. Las causas más frecuentes de bacteriemia en niños hospitalizados son los estafilococos coagulasa negativos, bacilos gramnegativos y *S. aureus* [45].

Existen muy pocos datos sobre la bacteriemia por bacilos gramnegativos multirresistentes en la población pediátrica. Un estudio reciente realizado en Italia dentro del proyecto ARPEC (*Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children*) ha analizado más de 1.000 episodios de bacteriemia, de los cuales el 26% estaban producidos por gramnegativos, siendo un 39% de ellos multirresistentes [44]. En estas infecciones existe sinergia en la asociación de fosfomicina con carbapenémicos y colistina [1] por lo que se propone el uso de fosfomicina dentro de un tratamiento combinado, siendo de primera elección en el caso de enterobacterias productoras de carbapenemasas [46].

No disponemos de guías pediátricas sobre el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*. Sin embargo, las guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) recomiendan como una de las posibles alternativas el tratamiento combinado con fosfomicina y daptomicina en la sospecha de bacteriemia por *S. aureus* con alta probabilidad de SARM y/o paciente inestable, bacteriemia secundaria o complicada [47].

En los últimos años se ha producido un aumento de la bacteriemia nosocomial por *Enterococcus* spp., especialmente en unidades de cuidados intensivos (neonatales y pediátricas) y pacientes hematooncológicos [48]. En infecciones graves por cepas resistentes a vancomicina, puede considerarse su uso en combinación con daptomicina o linezolid [49].

ENDOCARDITIS

La endocarditis es poco frecuente en pediatría y afecta fundamentalmente a lactantes y niños mayores y adolescentes con patología cardíaca. Respecto a las bacterias más frecuentemente implicadas, encontramos estreptococos del grupo *viridans* en niños con cardiopatía y *S. aureus* en los niños sin enfermedad cardíaca previa [50]. La mortalidad de la endocarditis en la infancia es del 5-10% [51]. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomienda pautas similares de tratamiento en adultos y niños, y recoge la indicación de fosfomicina (en combinación con daptomicina) como tratamiento alternativo en endocarditis estafilocócica sobre válvula nativa en pacientes alérgicos a β -lactámicos o infección por SARM [52]. La guía de la SEIMC recomienda la combinación daptomicina y fosfomicina como tratamiento empírico de elección en todos los casos de endocarditis (válvula nativa y protésica) en pacientes alérgicos a β -lactámicos, y también como tratamiento definitivo en endocarditis sobre válvula nativa en caso

de alergia a β -lactámicos o SARM [47], por lo que en pediatría podría valorarse su uso en las mismas situaciones.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Debido a su bajo peso molecular y su baja unión a proteínas, la penetración de fosfomicina en LCR es alta [53], por lo que también podría emplearse en infecciones del SNC. Se ha comunicado su uso en infecciones por SARM y por *S. epidermidis*, habitualmente dentro de tratamiento combinado [54]. Respecto a neumococo, la monoterapia con fosfomicina ha fracasado en modelos experimentales de meningitis [55], mientras que el tratamiento combinado sí puede ser útil en cepas con alta resistencia a cefalosporinas [56]. En pediatría se ha comunicado su uso en combinación con cefalosporinas de tercera generación en dos pacientes con meningitis por neumococo con susceptibilidad intermedia a cefalosporinas [57]. Además, recientemente se ha publicado el caso de un lactante con abscesos cerebrales múltiples por *Citrobacter koseri*, que se resolvieron con tratamiento combinado con meropenem y fosfomicina y drenaje quirúrgico [58]. *Listeria monocytogenes* es resistente *in vitro* pero susceptible *in vivo* a fosfomicina, por lo que se podría valorar su uso en combinación con β -lactámicos en la meningoencefalitis complicada por esta bacteria [59].

OTRAS INFECCIONES

El uso de fosfomicina en infección respiratoria está poco documentado, a pesar de su buena difusión a pulmón. Actualmente, su uso en neumonía adquirida en la comunidad no está justificado dada la alta susceptibilidad de neumococo a penicilina y cefotaxima [60]. Sí podría ser útil dentro de un tratamiento combinado en la neumonía nosocomial y asociada a ventilación mecánica. También se ha utilizado por vía inhalada en fibrosis quística, en combinación con tobramicina [61].

En gastroenteritis aguda, especialmente en prematuros, también se ha utilizado fosfomicina con buena tolerancia [62, 63]. Actualmente el tratamiento antibiótico de estas infecciones se reserva para casos muy concretos (lactantes pequeños, inmunodeprimidos, síntomas graves), y algunos autores proponen también el tratamiento antibiótico en aquellas situaciones en las que sea necesario prevenir la transmisión de la infección, como pacientes ingresados o en instituciones cerradas [64]. Dado el buen patrón de sensibilidad a fosfomicina de las principales bacterias causantes de gastroenteritis, también podría valorarse su uso en esta indicación.

REFERENCIAS

1. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomicin. Clin Microbiol Rev 2016;29:321-47. doi:10.1128/CMR.00068-15.
2. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomicin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:359-68. doi:10.1007/s00228-010-0794-5.

3. 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;23:363–72. doi:10.1016/j.cmi.2016.12.005.
4. Baquero F, Hortelano JG, Navarro M, Scarpellini A, Jara P, Cañedo T, et al. Antibiotherapy of *Serratia marcescens* septicemia in children. *Chemotherapy* 1977;23 Suppl 1:416–22. doi:10.1159/000222084.
5. Fosfomicina. *Pediamécum* 2013. <http://pediamecum.es/fosfomicina/> (accessed November 3, 2018).
6. Fosfomicina intravenosa 1 g inyectable. Ficha técnica. Centro de Información on Line de Medicamentos de La AEMPS n.d. <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html> (accessed October 20, 2018).
7. Traunmüller F, Popovic M, Konz K-H, Vavken P, Leithner A, Joukhardar C. A reappraisal of current dosing strategies for intravenous fosfomycin in children and neonates. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:493–503. doi:10.2165/11592670-000000000-00000.
8. Fomicyt 40mg/ml Powder for Solution for Infusion - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (eMC) n.d. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5439/smpc> (accessed November 3, 2018).
9. Candel FJ, Cantón R. Uso actual de la fosfomicina: del laboratorio a la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018. doi:10.1016/j.eimc.2018.10.002.
10. Montini G, Tullus K, Hewitt I. Febrile urinary tract infections in children. *N Engl J Med* 2011;365:239–50. doi:10.1056/NEJMra1007755.
11. Hellström A, Hanson E, Hansson S, Hjälmsås K, Jodal U. Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Arch Dis Child* 1991;66:232–4.
12. Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. *Acta Paediatr* 1998;87:549–52.
13. Bachur RG, Harper MB. Predictive model for serious bacterial infections among infants younger than 3 months of age. *Pediatrics* 2001;108:311–6.
14. Morello W, La Scola C, Alberici I, Montini G. Acute pyelonephritis in children. *Pediatr Nephrol* 2016;31:1253–65. doi:10.1007/s00467-015-3168-5.
15. Greenhow TL, Hung Y-Y, Herz A. Bacteremia in Children 3 to 36 Months Old After Introduction of Conjugated Pneumococcal Vaccines. *Pediatrics* 2017;139. doi:10.1542/peds.2016-2098.
16. Rodríguez-Lozano J, de Malet A, Cano ME, de la Rubia L, Wallmann R, Martínez-Martínez L, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms that cause urinary tract infections in pediatric patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018;36:417–22. doi:10.1016/j.eimc.2017.08.003.
17. Sorlózano-Puerto A, Gómez-Luque JM, Luna-Del-Castillo J de D, Navarro-Marí JM, Gutiérrez-Fernández J. Etiological and Resistance Profile of Bacteria Involved in Urinary Tract Infections in Young Children. *Biomed Res Int* 2017;2017:4909452. doi:10.1155/2017/4909452.
18. Moya-Dionisio V, Díaz-Zabala M, Ibáñez-Fernández A, Suárez-Leiva P, Martínez-Suárez V, Ordóñez-Álvarez FA, et al. Patrón de aislamiento bacteriano y sensibilidad antimicrobiana en urocultivos positivos obtenidos de una población pediátrica. *Rev Esp Quimioter* 2016;29:146–50.
19. Martínez-Martínez L, Calvo J. El problema creciente de la resistencia antibiótica en bacilos gramnegativos: situación actual. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2010;28:25–31. doi:10.1016/S0213-005X(10)70027-6.
20. Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu X-H, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:255–68. doi:10.1093/jac/dkr466.
21. Rosso-Fernández C, Sojo-Dorado J, Barriga A, Lavín-Alconero L, Palacios Z, López-Hernández I, et al. Fosfomycin versus meropenem in bacteraemic urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* (FOREST): study protocol for an investigator-driven randomised controlled trial. *BMJ Open* 2015;5:e007363. doi:10.1136/bmjopen-2014-007363.
22. 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). *Open Forum Infectious Diseases* 2017;4:S528–S528. doi:10.1093/ofid/ofx163.1375.
23. Hernández Marco R, Guillén Olmos E, Bretón-Martínez JR, Giner Pérez L, Casado Sánchez B, Fújkova J, et al. Infección urinaria febril adquirida en la comunidad por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en niños hospitalizados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017;35:287–92. doi:10.1016/j.eimc.2016.01.012.
24. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43–50. doi:10.1016/S1473-3099(09)70325-1.
25. Aris P, Boroumand MA, Rahbar M, Douraghi M. The Activity of Fosfomycin Against Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Isolates of Enterobacteriaceae Recovered from Urinary Tract Infections: A Single-Center Study Over a Period of 12 Years. *Microb Drug Resist* 2018;24:607–12. doi:10.1089/mdr.2017.0097.
26. Moxon CA, Paulus S. Beta-lactamases in Enterobacteriaceae infections in children. *J Infect* 2016;72 Suppl:S41–49. doi:10.1016/j.jinf.2016.04.021.
27. Saavedra-Lozano J, Calvo C, Huguet Carol R, Rodrigo C, Núñez E, Pérez C, et al. Documento de Consenso SEIP-SERPE-SEOP sobre etiopatogenia y diagnóstico de la osteomielitis aguda y artritis séptica no complicadas. *Anales de Pediatría* 2015;83:216.e1-216.e10. doi:10.1016/j.anpedi.2014.08.006.
28. Kaplan SL. *Staphylococcus aureus* Infections in Children: The Implications of Changing Trends. *Pediatrics* 2016;137. doi:10.1542/peds.2016-0101.
29. Sutter DE, Milburn E, Chukwuma U, Dzialowy N, Maranich AM, Hoshenthal DR. Changing Susceptibility of *Staphylococcus aureus*

- in a US Pediatric Population. *Pediatrics* 2016;137. doi:10.1542/peds.2015-3099.
30. Sopena N, Sabrià M. *Staphylococcus aureus* meticilín resistente. *Med Clin (Barc)* 2002;118:671-6.
 31. Vardakas KZ, Legakis NJ, Triarides N, Falagas ME. Susceptibility of contemporary isolates to fosfomicin: a systematic review of the literature. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:269-85. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.02.001.
 32. Dijkmans AC, Zacarias NVO, Burggraaf J, Mouton JW, Wilms EB, van Nieuwkoop C, et al. Fosfomicin: Pharmacological, Clinical and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)* 2017;6. doi:10.3390/antibiotics6040024.
 33. Milcent K, Guitton C, Koné-Paut I. [French nationwide survey about management of acute osteomyelitis in children]. *Arch Pediatr* 2009;16:7-13. doi:10.1016/j.arcped.2008.10.016.
 34. Fitoussi F, Litzelmann E, Ilharberborde B, Morel E, Mazda K, Penneçot GF. Hematogenous osteomyelitis of the wrist in children. *J Pediatr Orthop* 2007;27:810-3. doi:10.1097/BPO.0b013e3181558a9a.
 35. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomicin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2003;88:512-6.
 36. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ. Neonatal sepsis. *Lancet* 2017;390:1770-80. doi:10.1016/S0140-6736(17)31002-4.
 37. Cailles B, Vergnano S, Kortsalioudaki C, Heath P, Sharland M. The current and future roles of neonatal infection surveillance programmes in combating antimicrobial resistance. *Early Human Development* 2015;91:613-8. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.08.012.
 38. Tsai M-H, Chu S-M, Hsu J-F, Lien R, Huang H-R, Chiang M-C, et al. Risk factors and outcomes for multidrug-resistant Gram-negative bacteremia in the NICU. *Pediatrics* 2014;133:e322-329. doi:10.1542/peds.2013-1248.
 39. Simon A, Tenenbaum T. Surveillance of multidrug-resistant Gram-negative pathogens in high-risk neonates--does it make a difference? *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:407-9. doi:10.1097/INF.0b013e3182875227.
 40. Li G, Standing JF, Bielicki J, Hope W, van den Anker J, Heath PT, et al. The Potential Role of Fosfomicin in Neonatal Sepsis Caused by Multidrug-Resistant Bacteria. *Drugs* 2017;77:941-50. doi:10.1007/s40265-017-0745-x.
 41. Rossignol S, Regnier C. [Fosfomicin in severe infection in neonatology]. *Ann Pediatr (Paris)* 1984;31:437-44.
 42. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701. doi:10.1164/rccm.200207-6820C.
 43. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebery-López M, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care* 2018;22:143. doi:10.1186/s13054-018-2052-7.
 44. Folgori L, Livadiotti S, Carletti M, Bielicki J, Pontrelli G, Ciofi Degli Atti ML, et al. Epidemiology and clinical outcomes of multidrug-resistant, gram-negative bloodstream infections in a European tertiary pediatric hospital during a 12-month period. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:929-32. doi:10.1097/INF.0000000000000339.
 45. Larru B, Gong W, Vendetti N, Sullivan KV, Localio R, Zaoutis TE, et al. Bloodstream Infections in Hospitalized Children: Epidemiology and Antimicrobial Susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:507-10. doi:10.1097/INF.000000000000105.
 46. Lutsar I, Telling K, Metsvaht T. Treatment option for sepsis in children in the era of antibiotic resistance. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12:1237-52. doi:10.1586/147872.10.2014.956093.
 47. Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Dominguez MÁ, et al. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2015;33:625.e1-625.e23. doi:10.1016/j.eimc.2015.03.015.
 48. Butler KM. Enterococcal infection in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006;17:128-39. doi:10.1053/j.spid.2006.06.006
 49. Mercurio NJ, Davis SL, Zervos MJ, Herc ES. Combatting resistant enterococcal infections: a pharmacotherapy review. *Expert Opin Pharmacother* 2018;19:979-92. doi:10.1080/14656566.2018.1479397.
 50. Gupta S, Sakhuja A, McGrath E, Asmar B. Trends, microbiology, and outcomes of infective endocarditis in children during 2000-2010 in the United States. *Congenit Heart Dis* 2017;12:196-201. doi:10.1111/chd.12425.
 51. Dixon G, Christov G. Infective endocarditis in children: an update. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2017;30:257-67. doi:10.1097/QCO.0000000000000370.
 52. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
 53. Sullins AK, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents. *Paediatr Drugs* 2013;15:93-117. doi:10.1007/s40272-013-0017-5.
 54. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, Karageorgopoulos DE. Fosfomicin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:921-44. doi:10.1517/13543780902967624.
 55. Nau R, Zysk G, Reinert RR, Mergeryan H, Eiffert H, Prange HW. Activity of fosfomicin in a rabbit model of experimental pneumococcal meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:997-1004.
 56. Ribes S, Taberner F, Domenech A, Cabellos C, Tubau F, Linares J, et al. Evaluation of fosfomicin alone and in combination with ceftriaxone or vancomycin in an experimental model of meningitis caused by two strains of cephalosporin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:931-6. doi:10.1093/jac/dkl047

57. Olivier C, Cohen R, Begué P, Floret D. Bacteriologic outcome of children with cefotaxime- or ceftriaxone-susceptible and -nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1015-7.
58. Aljubaisi S, Bühler C, Thomale U-W, Spors B. Favorable outcome in cerebral abscesses caused by *Citrobacter koseri* in a newborn infant. *IDCases* 2015;2:22-4. doi:10.1016/j.idcr.2014.11.004.
59. Scortti M, Lacharme-Lora L, Wagner M, Chico-Calero I, Losito P, Vázquez-Boland JA. Coexpression of virulence and fosfomicin susceptibility in *Listeria*: molecular basis of an antimicrobial in vitro-in vivo paradox. *Nat Med* 2006;12:515-7. doi:10.1038/nm1396.
60. Albañil Ballesteros MR, Ruiz Contreras J. Resistencias de los patógenos más comunes en procesos bacterianos de manejo ambulatorio y tratamiento antibiótico de elección. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl.* 2018;(27):23-31.
61. Trapnell BC, McColley SA, Kissner DG, Rolfe MW, Rosen JM, McKevitt M, et al. Fosfomicin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with pseudomonas airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:171-8. doi:10.1164/rccm.201105-0924OC.
62. Taylor CG, Mascarós E, Román J, Paz M, Santos M, Muñoz A, et al. Enteropathogenic *E. coli* gastroenterocolitis in neonates treated with fosfomicin. *Chemotherapy* 1977;23 Suppl 1:310-4. doi:10.1159/000222068.
63. Baquero F, Canedo E, Rodríguez A, Jaso E. Enteropathogenic *Esch. coli* gastroenteritis in premature infants and children treated with fosfomicin. *Arch Dis Child* 1975;50:367-72.
64. Bruzzese E, Giannattasio A, Guarino A. Antibiotic treatment of acute gastroenteritis in children. *F1000Res* 2018;7:193. doi:10.12688/f1000research.12328.1.