

Fosfomicina: un antibiótico infravalorado en infecciones urinarias por *Escherichia coli*

Margarita Garau^a, Adela Latorre^a y Mercedes Alonso-Sanz^b.

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. ^bLaboratorio de Microbiología. Centro de Especialidades Periféricas (CEP) Carabanchel, Área 11. Madrid.

FUNDAMENTOS. Evaluar los patrones de sensibilidad de los aislamientos de *Escherichia coli* obtenidos a partir de muestras de orina de enfermos con infección del tracto urinario inferior adquirida en la comunidad, resaltando el papel de la fosfomicina trometamol en el tratamiento de la misma.

MÉTODOS. Se revisó de manera retrospectiva la sensibilidad de 16.227 aislamientos de *E. coli*, procedentes de urocultivos realizados en el Laboratorio de Microbiología del Área 11 de Madrid entre los años 1997-2000, a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalotina, cefuroxima, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina trometamol, nitrofurantoína y ciprofloxacino. Se determinó la sensibilidad por el sistema de microdilución automático Vitek (bioMérieux, France).

RESULTADOS. *E. coli* representó el 80,1% del total de uropatógenos aislados. La sensibilidad a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalotina, cefuroxima, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoína y ciprofloxacino fue del 42,25%, 81,5%, 58,75%, 87,5%, 70%, 94,75% y 84,75%, respectivamente. Fosfomicina trometamol fue el antibiótico que presentó mayor actividad frente a *E. coli*, siendo el 95,5% de los aislamientos sensibles.

CONCLUSIONES. Fosfomicina trometamol (dosis única) es una buena alternativa que debe considerarse en el tratamiento de infecciones del tracto urinario inferior no complicadas.

Palabras clave: *Escherichia coli*, infección del tracto urinario, sensibilidad antibiótica, fosfomicina trometamol.

Fosfomycin: an underrated antibiotic for urinary tract infections due to *Escherichia coli*

OBJECTIVES. To evaluate the sensitivity patterns of *Escherichia coli* isolates obtained from urine specimens from patients with community-acquired urinary tract infections, with a special emphasis on fosfomycin trometamol for the treatment of UTI.

METHODS. Retrospective analysis of the sensitivity pattern of 16,227 *E. coli* isolates recovered from urine cultures performed at the Microbiology Laboratory of Madrid Area 11 from 1997 to 2000. The antimicrobial agents tested included ampicillin, amoxycillin-clavulanate, cephalotin, cefuroxime, trimethoprim-sulphamethoxazol, fosfomycin trometamol, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. Antibiotic sensitivity testing was performed with the Vitek automatic microdilution system (bioMérieux, France).

RESULTS. *E. coli* represented 80.1% of all uropathogens recovered. The percentages of sensitive strains to ampicillin, amoxycillin-clavulanate, cephalotin, cefuroxime, trimethoprim-sulphamethoxazol, nitrofurantoin, and ciprofloxacin were 42.25%, 81.5%, 58.75%, 87.5%, 70%, 94.75%, and 84.75%, respectively. Fosfomycin trometamol was the antibiotic with the highest activity against *E. coli*, with 95.5% of sensitive isolates.

CONCLUSIONS. Fosfomycin trometamol (single dose) is a good alternative that should be considered for the treatment of non-complicated lower urinary tract infections.

Key words: *Escherichia coli*, urinary tract infection, antibiotic sensitivity, fosfomycin trometamol.

Introducción

La fosfomicina es un agente bactericida derivado del ácido fosfónico que actúa sobre la pared celular bacteriana inhibiendo la síntesis del peptidoglicano. Presenta un amplio espectro de actividad que engloba a la mayoría de las bacterias grampositivas y gramnegativas patógenas y oportunistas aisladas en pacientes con infección del tracto urinario inferior (ITU). Es activa frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Citrobacter*, *Enterococcus* y *Enterobacter* spp. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI₉₀) para otros patógenos importantes son relativamente altas pero se mantienen dentro de las concen-

Correspondencia: Dra M. Garau Colom. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Carretera de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. Correo electrónico: apalacioh@hdoc.insalud.es

Manuscrito recibido el 22-2-2001; aceptado el 4-7-2001.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 462-466

traciones urinarias alcanzadas durante el tratamiento con este antibiótico¹. Hasta hace poco sólo se disponía de la sal cálcica y sódica de fosfomicina para la administración oral e intravenosa, respectivamente. La reciente introducción de la sal de trometamina (también conocida como trometamol), soluble en agua, mejora considerablemente la biodisponibilidad para su uso oral¹.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar los patrones de sensibilidad antibiótica de las cepas de *E. coli* aisladas a partir de muestras de orina de enfermos con ITU adquirida en la comunidad en el Área 11 de Madrid desde el año 1997 a 2000, centrándonos en el comportamiento de *E. coli* frente a fosfomicina trometamol (FT) y resaltando la utilidad de esta última en el tratamiento de las ITU.

Materiales y métodos

Se estudió de manera retrospectiva la sensibilidad de los aislamientos extrahospitalarios de *E. coli* obtenidos a partir de los urocultivos realizados en el Laboratorio de Microbiología del Área 11 de Madrid desde el año 1997 al 2000 a los siguientes antibióticos: ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalotina, cefuroxima, trimetoprim-sulfametoxazol, fosfomicina trometamol, nitrofurantoina y ciprofloxacino. La determinación de la sensibilidad se llevó a cabo por el sistema de microdilución automático VITEK (bioMérieux, France) obteniendo valores de CMI y su correspondiente categorización de los resultados en sensible (S) o resistente (R), siguiendo los criterios del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* (NCCLS)². Para ampicilina, cefalotina y cefuroxima las concentraciones críticas ($\mu\text{g/ml}$) de S y R fueron ≤ 8 y ≥ 32 , respectivamente; amoxicilina-clavulánico: S $\leq 8/4$, R $\geq 32/16$; trimetoprim-sulfametoxazol: S ≤ 8 , R ≥ 16 ; nitrofurantoina: S ≤ 32 , R ≥ 128 ; y ciprofloxacino: S ≤ 1 , R ≥ 4 ². En el caso de la fosfomicina se hizo según las normas del *Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie* (SFM), considerándose sensibles aquellos aislamientos con CMI menor o igual a 32 $\mu\text{g/ml}$ y resistentes aquellos con valores de CMI mayor de 32 $\mu\text{g/ml}$ ³.

Resultados

Se obtuvieron 16.227 aislamientos de *E. coli*, representando el 80,1% del total de uropatógenos ($n= 20.243$). Los porcentajes de sensibilidad antibiótica de *E. coli* a ampicilina, amoxicilina-clavulánico, cefalotina, cefuroxima, trimetoprim-sulfametoxazol, nitrofurantoina, ciprofloxacino y fosfomicina trometamol fueron del 42,25%, 81,5%, 58,75%, 87,5%, 70%, 94,75%, 84,75% y 95,5%, respectivamente (tabla 1). De los antibióticos frecuentemente usados en la comunidad, ciprofloxacino fue muy activo frente a *E. coli*, siendo el 84,75% de las cepas sensibles. Igual

sucedió con amoxicilina-clavulánico con un 81,5% de aislamientos sensibles, observándose un descenso entre 1997 y 2000 desde el 90% al 72%. Destacamos la elevada actividad de FT con un porcentaje de sensibilidad del 95,5%, que ha permanecido estable durante el período de seguimiento.

Discusión

Tradicionalmente el tratamiento de la ITU ha consistido en la prescripción de agentes antimicrobianos durante 5-10 días, pero en la actualidad se está haciendo hincapié en las ventajas que conlleva una terapia a corto plazo o incluso de dosis única, la cual mejora el cumplimiento del paciente, ocasiona una menor alteración de la flora intestinal, menor toxicidad y reduce el coste⁴. Sin embargo, no todos los agentes permiten esta aplicación. Para que un antimicrobiano pueda ser usado como terapia en dosis única de la ITU es preciso que reúna todas o algunas de las siguientes propiedades (aparte de ser activo *in vitro* frente a los patógenos urinarios comunes): alcanzar elevadas y prolongadas concentraciones en orina, tener una actividad bactericida rápida frente a *E. coli* y otros uropatógenos, ser bajo inductor de resistencias, no poseer resistencia cruzada con otros antibióticos y ser bien tolerado⁵. Los antibióticos β -lactámicos (especialmente amoxicilina y cefalosporinas) y la nitrofurantoina no son apropiados para su administración en dosis única debido a su rápida excreción urinaria. El cotrimoxazol y el trimetoprim alcanzan en orina concentraciones superiores a las CMI para la mayoría de uropatógenos durante al menos 48 horas, pero el desarrollo de resistencias a estos antimicrobianos ha limitado su uso en el tratamiento empírico de las ITU no complicadas⁵. Por tanto, nuevos fármacos deberían ser evaluados para esta propuesta. En este sentido, la sal de FT presenta una farmacocinética favorable, se excreta de forma inalterada en orina y su aclaramiento renal es similar al porcentaje de filtración glomerular. Después de la administración de una dosis única de FT (equivalente a 3 gramos de fosfomicina) se alcanzan en orina concentraciones suficientemente altas (3.000-5.000 mg/l a las 2-4 horas, 480 mg/l a las 16-24 horas, y 50 mg/l a las 36-48 horas) durante 24-48 horas para obtener porcentajes de mortalidad superiores al 99% contra los patógenos urinarios comunes^{1,6}.

FT tiene una actividad bactericida rápida frente a los uropatógenos comunes: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *S. saprophyticus*, *Serratia*, *Klebsiella*,

TABLA 1. Porcentajes (%) de sensibilidad antibiótica de *E. coli*

Antibióticos	Año de aislamiento				Total (%)
	1997	1998	1999	2000	
Ampicilina	42	43	42	42	42,25
Amoxicilina-clavulánico	90	89	75	72	81,5
Cefalotina	72	72	47	44	58,75
Cefuroxima	95	95	82	78	87,5
Trimetoprim-sulfametoxazol	69	69	70	72	70
Fosfomicina trometamol	96	95	96	95	95,5
Nitrofurantoina	94	95	95	95	94,75
Ciprofloxacino	86	85	84	84	84,75

Citrobacter, *Enterococcus* y *Enterobacter* spp. Teniendo en cuenta que las ITU en la comunidad están causadas por *E. coli* en un 70%-80% de los casos, los tratamientos que se instauran de forma empírica deberían ir dirigidos frente a este microorganismo. La fosfomicina es una buena alternativa como tratamiento de primera elección dada la excelente sensibilidad de *E. coli* frente a dicho antibiótico observada en este estudio, lo que coincide con datos previamente publicados en la literatura⁷⁻¹¹.

FT muestra una tendencia mínima o ausente a inducir o seleccionar cepas resistentes. El desarrollo de resistencias durante la terapia de las ITU no parece ocurrir después de una dosis única de 3 g de FT. En una investigación que comprendía 500 aislamientos, más del 70% de las cepas resistentes a la ampicilina, sulfametoxazol, o trimetoprim fueron sensibles a la fosfomicina⁷. Además no presenta resistencias cruzadas con otros antibióticos debido a su particular estructura química y mecanismo de acción¹.

La tolerancia de FT es buena. Los efectos adversos son pasajeros y mayoritariamente consisten en alteraciones gastrointestinales, sobre todo diarrea. Raramente se han informado reacciones más graves que incluyen angioedema, anemia aplásica, ictericia colestática y neuritis óptica¹.

Estudios clínicos comparativos de dosis únicas de FT en pacientes con ITU inferior no complicada muestran que los porcentajes de curación clínica y bacteriológica, ya sea a corto plazo (entre 5 y 11 días después de la terapia) o a largo plazo (entre 4 y 6 semanas postratamiento) son comparables e incluso superiores a los obtenidos con otro amplio rango de antibacterianos administrados en dosis única o múltiple¹²⁻²⁸.

FT ha sido evaluada en numerosos estudios comparativos de pacientes con ITU aguda no complicada (tabla 2). En un estudio randomizado, doble-ciego, FT (dosis única de 3 g) se comparó con un régimen de tratamiento de 7 días con norfloxacin¹². Los porcentajes de erradicación

bacteriológica a los 2-3 días post-terapia fueron similares en ambos grupos de tratamiento: 90% y 80%, respectivamente. Un estudio reciente en mujeres con ITU no complicada comparaba la eficacia de 3 g de FT en dosis única frente a 100 mg de nitrofurantoína durante 7 días¹³. El 78% de los enfermos tratados con FT y el 86% de los tratados con nitrofurantoína alcanzaron la curación bacteriológica. FT se ha comparado también con dosis única de norfloxacin 800 mg¹⁴ y trimetoprim 200 mg¹⁵ en estudios de tratamiento doble-ciego, sin encontrarse diferencias en la evolución clínica o bacteriológica. Resultados similares se han observado en numerosos estudios comparativos con amoxicilina (dosis única)¹⁶, ofloxacin (dosis única)¹⁷, cotrimoxazol (1 y 3 días)^{17,18}, amoxicilina-clavulánico (5 días)¹⁹, norfloxacin (3 días)²⁰, cefalexina (5 días)²¹ y trimetoprim (5 días)²².

Existen pocos datos sobre su uso en niños, embarazo y geriatría, pero los disponibles sugieren que es eficaz y bien tolerada en este grupo de pacientes (tabla 3)²³⁻²⁸.

Se han realizado estudios comparativos de FT en dosis única de 2 g (1g en niños menores de 1 año de edad) en niños con ITU inferior complicada y no complicada. El más extenso²³ comprendió 135 niños (entre 1 mes y 16 años de edad), de los cuales 71 recibieron 2 g de FT y 64 una dosis única de 5 mg/kg de netilmicina (NM) intramuscular. La curación bacteriológica (definida como persistencia de cultivos de orina estériles hasta 30 días después del tratamiento) se alcanzó en el 80,2% de los niños en el grupo FT y en el 81,2% de niños en el grupo NM. Persistió la infección (cultivo de orina positivo a los 2-4 días de finalizado el tratamiento) en 7 y 3 niños, respectivamente. Fueron observadas recurrencias (crecimiento bacteriano a los 10-15 días o a los 30 días post-tratamiento) en 7 pacientes del grupo FT y en 9 del grupo NM. En cualquier caso, las diferencias entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas.

La bacteriuria en el embarazo es una complicación

TABLA 2. Ensayos clínicos comparativos de dosis única (3,0g) de fosfomicina trometamol en el tratamientos de ITU no complicada

Referencia	Regímenes	Pacientes (n)	Curación clínica (%)	Erradicación bacteriológica (%)
Boerema et al ¹²	FT	60	92	90
Stein ¹³	Norfloxacin x 7 días	50	96	80
	FT	269	80	78
Selvaggi et al ¹⁴	Nitrofurantoina x 7 días	252	80	86
	FT	28	80	75
Harvard Davis et al ¹⁵	Norfloxacin x 1 dosis	25	84	84
	FT	22		77
Neu ¹⁶	Trimetoprim x 1 dosis	22		54
	FT	80		81
Naber y Thyroff-Friesinger ¹⁷	Amoxicilina x 1 dosis	78		72
	FT	150	75	69
	Ofloxacin x 1 dosis	89	81	85
Crocchiolo ¹⁸	Cotrimoxazol x 1 dosis	69	77	71
	FT	19	95	100
	Cotrimoxazol x 3 días	17	82	88
Cooper et al ¹⁹	FT	33	85	85
	AMC x 5 días	29	79	72
Reynaert et al ²⁰	FT	16	88	88
	Norfloxacin x 3 días	16	88	88
Gai Elhanan et al ²¹	FT	58	91	91
	Cefalexina x 5 días	54	91	83
Minassian et al ²²	FT	177		83
	Trimetoprim x 5 días	84		83

FT: fosfomicina trometamol; ITU: infección del tracto urinario.

TABLA 3. Ensayos clínicos comparativos de dosis única (3,0g) de fosfomicina trometamol en el tratamiento de ITU no complicada en niños, embarazadas y ancianos

Referencia	Regímenes	Pacientes (n)	Curación clínica (%)	Erradicación bacteriológica (%)
Niños Principi et al ²³	FT	71		80
	Netilmicina x 1 dosis	64		81
Mujeres embarazadas Zinner ²⁵	FT	153		93
	Ácido pipemídico x 7 días	138		90
	Thoumsin et al ²⁶	FT	13	
	Nitrofurantoína x 7 días	10		90
Ancianos Ferraro et al ²⁷	FT	30		77
	Norfloxacin x 7 días	30		73

FT: fosfomicina trometamol; ITU: infección del tracto urinario.

importante que ocurre con una frecuencia del 3%-10% . Puede persistir durante toda la gestación, y si no se trata se asocia con un riesgo aumentado de pielonefritis, bajo peso al nacer y morbilidad perinatal²⁴. Se ha estudiado la eficacia de FT en mujeres embarazadas con bacteriuria sintomática y no sintomática. En un estudio multicéntrico, randomizado, se comparó FT en dosis única (3 g) con un curso de 7 días de ácido pipemídico (PA) (400 mg/12 horas) en 291 pacientes²⁵. Los porcentajes de curación bacteriológica al mes de seguimiento fueron similares en ambos grupos (93% y 90%, respectivamente). Los porcentajes de recurrencia fueron también similares en ambos grupos (3%). Los efectos adversos (mayoritariamente náuseas y dispepsia) fueron mínimos (9% FT; 15% PA). Estos datos sugieren que, dado el elevado número de pacientes estudiados, una dosis única de FT (Monuril[®]) es tan eficaz como la terapia convencional con PA durante una semana para erradicar la bacteriuria en el embarazo. Resultados semejantes fueron observados en un pequeño estudio comparando dosis única (3 g) de FT con un curso de 7 días de nitrofurantoína (200 mg/día) en 23 mujeres embarazadas con bacteriuria asintomática²⁶. A lo anteriormente expuesto añadimos que FT no se ha asociado con efectos teratogénicos en estudios clínicos y es actualmente considerada como un fármaco de categoría B respecto a su uso en el embarazo¹.

Ferraro et al²⁷ evaluaron en un estudio randomizado la eficacia clínica y seguridad de FT administrada en dosis única para el tratamiento de ITU inferior no complicada en ancianos (edad media 68,4 años). Una dosis única de 3 g de FT fue comparada con 7 días de tratamiento con norfloxacin 400 mg/12 horas. La curación bacteriológica se alcanzó en el 76,6% de los 30 pacientes tratados con FT y en el 73,3% de los 30 pacientes tratados con norfloxacin.

En un estudio abierto de ancianos hospitalizados, una dosis única de FT produjo porcentajes de erradicación bacteriológica del 65% a los 10 días post-tratamiento²⁸.

En conclusión, pensamos que FT constituye una alternativa de primera elección en el tratamiento de la ITU no complicada, debido a su amplio espectro de actividad frente a la mayoría de los patógenos urinarios, a sus elevadas y prolongadas concentraciones en orina que permiten su administración en dosis única con la consiguiente mejora en el cumplimiento por parte del paciente, a su

tendencia mínima o ausente a seleccionar cepas resistentes, y a su buena tolerancia. Aunque los pocos estudios disponibles sobre su uso en geriatría, embarazo y niños sugieren que FT es eficaz y bien tolerada, sería necesaria una mayor experiencia para asentar sus bases como tratamiento en estos grupos de población.

Bibliografía

- Patel SS, Balfour JA, Bryson HM. 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(4): 637-656.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically: Approved standard M7-A5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa, 2000.
- Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. Communiqué 1999. *Pathologie Biologie* (1999) 46: I-XVI.
- Bailey RR. Review of published studies on single dose therapy of urinary tract infections. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 53-56.
- Caron F, Humbert G. Short-term treatment of urinary tract infections: the french concept. *Infection* 1992; 20 (Suppl 4): 286-290.
- Bergan T. Degree of absorption, pharmacokinetics of fosfomicin trometamol and duration of urinary antibacterial activity. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 65-69.
- Greenwood D, Edwards R, Brown J, Ridout P. The comparative activity of fosfomicin trometamol against organisms isolated from infected urines. *Infection* 1992; 20 (Suppl 4): 302-304.
- Barry AL, Fuchs PC. *In vitro* susceptibility testing procedures for fosfomicin tromethamine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1.235-1.238.
- Schito GC, Chezzi C, Nicoletti G, Moreddu M, Arcangeletti MC, Stefani S, et al. Susceptibility of frequent urinary pathogens to fosfomicin trometamol and eight other antibiotics: results of an italian multicenter survey. *Infection* 1992; 20 (Suppl 4): 291-295.
- Alós JI, Balas D, Gómez-Garcés JL y Grupo de Estudio de Infección en Atención Primaria. Prevalencia de susceptibilidad a quinolonas y otros antibióticos en microorganismos aislados en bacteriurias extrahospitalarias de Madrid en 1995. *Rev Clin Esp* 1997; 197: 167-171.
- Goldstein FW. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections in France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 112-117.
- Boerema JBJ, Willems FTC. Fosfomicin trometamol in a single dose versus norfloxacin for seven days in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in general practice. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 80-88.
- Stein GE. Comparison of single-dose fosfomicin and a 7-day course of nitrofurantoin in female patients with uncomplicated urinary tract infection. *Clin Therap* 1999; 1.864-1.872.
- Selvaggi FP, Dittono P, Traficante A, Battaglia M, Di Lorenzo V. Fosfomicin trometamol (Monuril) versus norfloxacin in single dose for adult female uncomplicated UTIs. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 31-33.
- Harvard Davis R, O'Dowd TC, Holmes W, Smail J, Slack RCB. A compa-

- rative double-blind randomized 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.
16. Neu HC. Fosfomicin trometamol *versus* amoxicillin-single-dose: multicenter study of urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 19-23.
 17. Naber KG, Thyroff-Friesinger U. Fosfomicin trometamol *versus* ofloxacin/cotrimoxazole as single-dose therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in females: A multicentre study. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 70-76.
 18. Crocchiolo P. Single-dose fosfomicin trometamol *versus* multiple-dose cotrimoxazole in the treatment of lower urinary tract infections in general practice. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 37-40.
 19. Cooper J, Raeburn AL, Brumfitt W, Hamilton-Miller JMT. General practitioner study: fosfomicin trometamol *versus* amoxicillin clavulanate in acute urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 24-26.
 20. Reynaert J, Van Eyck D, Vandepitte J. Single dose fosfomicin trometamol *versus* multiple dose norfloxacin over three days for uncomplicated UTI in general practice. *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 77-79.
 21. Elhanan G, Tabenkin H, Yahalom R, Raz R. Single-dose fosfomicin trometamol *versus* 5-day cephalexin regimen for treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2.612-2.614.
 22. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. 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.
 23. Principi N, Corda R, Bassetti D, Varese LA, Peratoner L. Fosfomicin trometamol *versus* netilmicin in children's lower urinary tract infections. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 41-45.
 24. Zinner SH. Management of urinary tract infections in pregnancy: a review with comments on single dose therapy. *Infection* 1992; 20 (Suppl 4): 280-285.
 25. Zinner S. Fosfomicin trometamol *versus* pipemidic acid in the treatment of bacteriuria in pregnancy. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 50-52.
 26. 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.
 27. Ferraro G, Ambrosi G, Bucci L, Palmieri R, Palmieri G. Fosfomicin trometamol *versus* norfloxacin in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infections of the elderly. *Chemotherapy* 1990; 36 (Suppl 1): 46-49.
 28. MacGowan AP, Bailey RA, Egner W, Picken DM, Reeves DS. An open study of the efficacy and safety of single dose fosfomicin trometamol in treatment of hospitalised patients with urinary tract infection (pilot study). *Infection* 1990; 18 (Suppl 2): 107-108.