

Mercedes Treviño<sup>1</sup>  
Isabel Losada<sup>2</sup>  
Begoña Fernández-Pérez<sup>3</sup>  
Amparo Coira<sup>4</sup>  
María F. Peña-Rodríguez<sup>5</sup>  
Xurxo Hervada<sup>6</sup>  
Grupo de Estudio de la  
SOGAMIC para el estudio de  
resistencias en Galicia\*

# Vigilancia de la sensibilidad a antimicrobianos de *Escherichia coli* productor de infecciones del tracto urinario comunitarias en Galicia

<sup>1</sup>Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

<sup>2</sup>Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

<sup>4</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo.

<sup>5</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol.

<sup>6</sup>Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Santiago de Compostela.

## RESUMEN

**Introducción.** *Escherichia coli* es el microorganismo responsable de la mayoría de las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias. Nuestro propósito fue conocer la sensibilidad de *E. coli* asociado a ITU en Galicia y considerar los antibióticos más apropiados para su tratamiento empírico.

**Métodos.** Estudio retrospectivo durante el período 2011-2012 de los aislamientos de *E. coli* en muestras de orina procedentes de prácticamente toda la población gallega. Se recogieron variables demográficas, concentración mínima inhibitoria y categoría de interpretación para: amoxicilina/clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, fosfomicina y nitrofurantoina. La identificación y estudios de sensibilidad se realizaron principalmente mediante sistemas automatizados. La interpretación de los resultados se realizó de acuerdo con los criterios de CLSI.

**Resultados:** En el período estudiado se aislaron 55.046 *E. coli* en ITU. Los porcentajes de resistencia fueron: cotrimoxazol 30%; ciprofloxacino 33%; amoxicilina/clavulánico 23% y del 10% para cefalosporinas de 3ª generación. Fosfomicina y nitrofurantoina son los que mantienen mayor actividad, con más de un 96% de sensibilidad en nuestro estudio. La tendencia lineal de las resistencias en relación a la edad fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) y también lo fue en relación al sexo masculino ( $p < 0,00001$ ) para todos los antibióticos.

**Conclusiones.** En Galicia los antibióticos más activos frente a *E. coli* asociado a ITU son fosfomicina y nitrofurantoina por lo que deberían ser considerados como tratamiento empírico de elección de la ITU comunitaria no complicada por *E. coli*.

**Palabras clave:** *E. coli*, infecciones urinarias, resistencia, tratamiento empírico

## Surveillance of antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* producing urinary tract infections in Galicia (Spain)

### ABSTRACT

**Introduction.** *Escherichia coli* is the microorganism responsible for most of the community-acquired urinary tract infections (UTI). Our purpose was to determine the susceptibility of *E. coli* associated with UTI in Galicia and consider the most appropriate antibiotics for empirical treatment.

**Methods.** Retrospective study during the period 2011-2012 of the isolation of *E. coli* in urine samples from almost all the Galician population. Demographic variables, minimum inhibitory concentration, and reading data were collected: amoxicillin-clavulanate, cefotaxime, gentamicin, amikacin, ciprofloxacin, cotrimoxazole, nitrofurantoin and fosfomicin. The identification and susceptibility studies were mainly conducted by automated systems. The interpretation of the results was performed according to CLSI criteria.

**Results.** During the study period 55,046 *E. coli* were isolated in UTI. The percentages of resistance were: cotrimoxazole, 30%; ciprofloxacin, 33%; amoxicillin-clavulanate, 23% and 10% for 3rd generation cephalosporins. Fosfomicin and nitrofurantoin showed the highest activity with more than 96% of susceptibility in our study. The linear trend of resistance regarding age was statistically significant ( $p < 0.0001$ ) as it was regarding males ( $p < 0.00001$ ) for all antibiotics.

**Conclusions.** In Galicia, the most active antibiotics against *E. coli* associated with UTI are fosfomicin and nitrofurantoin so they should be considered as empirical treatment of choice by the community-acquired UTI not complicated by *E. coli*.

**Key words:** *E. coli*, urinary tract infection, resistance, empirical treatment.

Correspondencia:  
Isabel Losada Castillo  
Servizo de Epidemioloxía, Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública  
Consellería de Sanidade, Edif. San Lázaro s/n  
15703 Santiago de Compostela (A Coruña)  
Tfno: 881-546649  
E-mail: isabel.losada.castillo@sergas.es

## INTRODUCCIÓN

*Escherichia coli* es un patógeno oportunista que produce un gran número de infecciones que van desde las urinarias hasta meningitis. La mayoría de las infecciones del tracto urinario (ITU) comunitarias están causadas por *E. coli*<sup>1</sup>.

*E. coli* posee de forma natural el gen que codifica para una beta-lactamasa cromosómica de clase C, que se expresa a nivel muy bajo y no confiere resistencia de relevancia clínica<sup>2</sup>. Por otra parte, por diferentes mecanismos pueden aparecer resistencias tanto a betalactámicos, como a otros grupos de antibióticos.

El espectro de sensibilidad de *E. coli* a los antimicrobianos más utilizados y su patrón de resistencias en un área seleccionada, puede ayudar a establecer los tratamientos empíricos cuando no se disponga del cultivo y del antibiograma para estudiar las ITU, como sucede algunos casos en Atención Primaria.

El objetivo principal de este estudio fue conocer la situación global en nuestra Comunidad Autónoma en lo que respecta a la sensibilidad del microorganismo más frecuentemente asociado a las ITU comunitarias, *E. coli*, a los tratamientos antibióticos más frecuentemente empleados para su tratamiento. Para ello se llevó a cabo un estudio retrospectivo (2011-2012) en pacientes procedentes del ámbito ambulatorio y de urgencias.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se recogieron todos los aislamientos de *E. coli* obtenidos de urocultivos procesados en los Servicios de Microbiología de todos los hospitales de Galicia, excepto un hospital comarcal, lo cual supone casi la totalidad de la población gallega. El período del estudio comprendió los años 2011-2012. La procedencia de los pacientes fue ambulatoria o de urgencias. Estos datos se remitieron al Servicio de Epidemiología de la DXIXSP, para su análisis en conjunto.

Las variables recogidas en el estudio fueron: año, hospital de origen, procedencia del paciente, datos de filiación, sexo, edad, fecha de entrada de la muestra en el laboratorio, tipo de muestra (orinas), microorganismo (*E. coli*), concentración mínima inhibitoria (CMI) y categoría de interpretación para: amoxicilina/clavulánico, cefotaxima, gentamicina, amikacina, ciprofloxacino, cotrimoxazol, fosfomicina y nitrofurantoina. La elección de esos antibióticos se realizó teniendo en cuenta los principales antibióticos usados para el tratamiento de ITU.

La identificación y estudios de sensibilidad se realizaron mediante el Sistema Vitek 2 (BioMerieux, Francia), MicroScan (Beckman, EEUU). La interpretación de los resultados se realizó de acuerdo con los criterios de CLSI<sup>3</sup>.

La confirmación de la producción de beta-lactamasas de espectro extendido se realizó por disco-difusión de acuerdo con los protocolos del CLSI. No obstante, el mecanismo de resistencia no queda registrado en los datos extraídos por lo que no podemos obtener conclusiones en relación con este aspecto.

**Tabla 1** | *E. coli* aislados en orina en 2011/2012 por hospital

| Hospital      | 2011   | 2012   | Total  |
|---------------|--------|--------|--------|
| Burela        | 506    | 863    | 1369   |
| CHOP          | 3.293  | 2.772  | 6.065  |
| CHUAC         | 3.959  | 3.668  | 7.627  |
| CHUO          | 2.572  | 2.927  | 5.499  |
| CHUS          | 3.183  | 3.487  | 6.670  |
| CHUVI         | 6.888  | 7.352  | 14.240 |
| Lucus Augusti | 3.240  | 3.507  | 6.747  |
| Marcide       | 2.249  | 3.183  | 5.432  |
| O Barco       | 608    | 789    | 1.397  |
| TOTAL         | 26.498 | 28.548 | 55.046 |

**Tabla 2** | Número de aislamientos, incidencia (aislamientos por cien mil habitantes) en el bienio e Índice de masculinidad en Galicia durante 2011 y 2012, por grupo de edad.

| Grupo edad  | Aislamientos | Incidencia | Índice de masculinidad |
|-------------|--------------|------------|------------------------|
| 0 a 4       | 2.278        | 2.039,2    | 0,7                    |
| 5 a 14      | 1.575        | 737,2      | 0,1                    |
| 15 a 44     | 10.323       | 952,7      | 0,1                    |
| 45 a 64     | 10.896       | 1.459,0    | 0,3                    |
| 65 a 74     | 8.640        | 2.994,6    | 0,3                    |
| Más de 75   | 21.324       | 6.196,0    | 0,3                    |
| Desconocido | 10           | -          | 0'4                    |
| TOTAL       | 55.046       | 1.973,7    | 0,2                    |

Los datos fueron procesados con el programa Excel y el análisis estadístico con la aplicación EPIDAT 4.1.

## RESULTADOS

Durante el período del estudio 2011/2012 se aislaron 55.046 *E. coli* en muestras de orinas, 26.498 en 2011 y 28.548 en 2012. La relación de aislamientos aportados por cada hospital se muestra en la tabla 1. Como población se empleó la del padrón continuo de habitantes para Galicia de 2011 y 2012.

Respecto al sexo, el índice de masculinidad por grupo de edad (IM: varones/mujeres) se muestra en la tabla 2, en la que destaca que las ITU son más frecuentes en mujeres y aumentan con la edad. A pesar de la menor frecuencia en hombres, es donde aparecen con más porcentajes de resistencia, en todos

|                      | Amoxi/clav | Cefotaxima | Amikacina | Gentamicina | Ciprofloxacino | Cotrimoxazol | Fosfomicina | Nitrofurantoina |
|----------------------|------------|------------|-----------|-------------|----------------|--------------|-------------|-----------------|
| Sexo                 |            |            |           |             |                |              |             |                 |
| Hombre               | 31         | 14,2       | 2,6       | 17,4        | 48,5           | 32,9         | 4,1         | 4,9             |
| Mujer                | 21         | 8,9        | 1,7       | 11,7        | 29,3           | 28,1         | 2,9         | 3,4             |
| Grupo de edad (años) |            |            |           |             |                |              |             |                 |
| 0 a 4                | 22,8       | 3,9        | 1         | 5,5         | 9,0            | 20,4         | 0,6         | 2,0             |
| 5 a 14               | 17,2       | 2,2        | 0,4       | 5,2         | 8,3            | 20,5         | 0,4         | 1,9             |
| 15 a 44              | 16         | 4,4        | 0,7       | 7,2         | 16,2           | 20,7         | 1,8         | 2,1             |
| 45 a 64              | 20,2       | 6,6        | 1         | 11,9        | 27,1           | 26,4         | 2,4         | 3,4             |
| 65 a 74              | 23         | 9,8        | 1,6       | 14,6        | 37,6           | 32,9         | 2,6         | 3,8             |
| Más de 75            | 28,3       | 15,5       | 3,4       | 16,6        | 46,9           | 37,1         | 4,8         | 4,6             |

Amoxi/clav: amoxicilina/ácido clavulánico.

|         | Amoxi/clav | Cefotaxima | Amikacina | Gentamicina | Ciprofloxacino | Cotrimoxazol | Fosfomicina | Nitrofurantoina |
|---------|------------|------------|-----------|-------------|----------------|--------------|-------------|-----------------|
| Hco     | 18,6       | 7,6        | 0         | 12,7        | 29,2           | 27,6         | 1,8         | 2,0             |
| CHOP    | 18,5       | 10,6       | 0,30      | 10,1        | 27,8           | 26,1         | 1,9         | 1,9             |
| CHUAC   | 23,8       | 11,4       | nc        | 13,5        | nc             | 29,5         | 3,3         | 3,1             |
| CHUO    | 28,8       | 12,7       | 0,42      | 14,9        | 46,5           | 36,4         | 5,0         | 6,1             |
| CHUS    | 24,1       | 12,3       | 0,31      | 12,2        | 30,7           | 30,3         | nc          | nc              |
| CHUVI   | 23,2       | 8,9        | 0,03      | 12,1        | 27,9           | 27,7         | 3,2         | 4,2             |
| Hula    | 23,4       | 7,8        | 0,05      | 15,9        | 39,6           | 35,5         | nc          | nc              |
| Hfe     | 18,6       | 0,7        | 0,004     | 11,6        | 37,5           | 27,2         | 2,2         | 2,4             |
| O Barco | 24,3       | 10,3       | 0,01      | 11,3        | 21,4           | 35,3         | 3,6         | 5,1             |

Amoxi/clav: amoxicilina/ácido clavulánico.

Hco: Hospital de a Costa de Burela, CHOP: Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, CHUO: Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, CHUVI: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hula: Hospital Universitario Lucus Augusti, Hfe: Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, O Barco: Hospital Comarcal de O Barco.

los antibióticos estudiados, y estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ) (tabla 3).

Así mismo, también se destaca en la tabla 3 la no sensibilidad por antibiótico y se observó en todos los antibióticos que la tendencia lineal al aumento de las resistencias en relación a la edad fue estadísticamente significativa ( $p < 0,00001$ ).

El porcentaje global de *E. coli* no sensibles a los diferentes antibióticos analizados fue para: amoxicilina/ácido clavulánico 22,9%, cefotaxima 9,9%, amikacina 1,9%, gentamicina 12,8%, ciprofloxacino 33,1%, cotrimoxazol 30,1%, fosfomicina 3,1% y nitrofurantoina 3,6%. La distribución por hospitales se muestra en la tabla 4. Cabe destacar que en el Área de Xestión Inte-

grada de Ourense (CHUO-O Barco) existe un mayor porcentaje de aislamientos resistentes, que es superior al resto de los hospitales estudiados en todos los antibióticos, excepto en la gentamicina.

## DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan por primera vez datos para toda Galicia sobre el nivel de resistencias de *E. coli* de origen urinario frente a un grupo de antibióticos seleccionados por su utilidad en las ITU. Debido a que el tamaño de la muestra es grande y a que han participado la práctica totalidad de los la-

boratorios de Microbiología de la red de hospitales públicos de la Comunidad Autónoma, podemos considerar que los resultados son válidos a la hora de valorar los antibióticos más apropiados para el tratamiento de la ITU en Galicia. De esta forma, sería posible mejorar la eficacia de los tratamientos prescritos, especialmente en la ITU de pacientes ambulatorios.

Una limitación de este estudio es que las muestras de orina de origen comunitario que se envían para estudio microbiológico suelen corresponder a los casos que presentan fallos en el tratamiento inicial, pacientes más complejos o infecciones más graves por lo que es posible que los niveles de resistencia estén sobreestimados en relación con los valores reales en ITU comunitaria no complicada. Una aproximación a estos valores puede obtenerse a partir de los códigos CIAP 2 pai, U70 y U71, registrados en la historia clínica electrónica de Galicia (IANUS), en donde para el año 2012 hubo, en toda la Comunidad Autónoma, 65.451 episodios de consulta de ITU (cistitis y pielonefritis) y en nuestro estudio, en ese año, hubo solamente 28.548 aislamientos. Al comparar con los datos de 2013 y 2014, los resultados son superiores, 67.643 y 66.749, respectivamente.

Aunque la resistencia a los antibióticos en *E. coli* era un problema asociado casi exclusivamente a ITU nosocomial complicada, en la actualidad es un problema cada vez más relevante en la ITU no complicada de origen comunitario. Prueba de ello es el considerable aumento de la misma que se ha producido como se señalan en estudios llevados a cabo en nuestro país<sup>4-9</sup>. No obstante, los datos aquí presentados también muestran un nivel de resistencia superior a los comunicados en estudios de otros países europeos recientemente realizados<sup>10,11</sup>.

La resistencia a cotrimoxazol en los aislamientos de Galicia (30%) es bastante más elevada que la publicada en 2007 por Gobernado et al<sup>4</sup> (26%) y algo inferior a la publicada por Chin et al<sup>10</sup> en el sudeste de Inglaterra en el año 2015, (36,3%) y por Sorlozano et al<sup>5</sup> en el año 2014 en otras regiones de España (22% en Granada) y similar a la observada en Alemania por Kresken et al<sup>11</sup>. A pesar de que el cotrimoxazol es un antibiótico considerado como altamente eficaz en el tratamiento de la infección urinaria, siendo el que se asocia a menor tasa de recidivas, no puede recomendarse su uso empírico para ITU comunitaria en Galicia debido a su nivel de resistencia muy por encima del 20%.

Otro antibiótico indicado y muy utilizado desde hace tiempo para el tratamiento de ITU es ciprofloxacino. En este caso el nivel de resistencias encontrado en Galicia (33%) es similar al publicado en otras zonas de España<sup>5</sup> y mucho más alto que el encontrado en otros países europeos<sup>10,12</sup> y, como cabría esperar, bastante más alto que el observado por Gobernado<sup>4</sup> en España en los años 2003-2004 que se encuentra al nivel de los comunicados recientemente por Kresken et al<sup>11</sup> en Alemania donde ya no son recomendadas como tratamiento de primera línea para ITU no complicada. Con estos resultados, tampoco ciprofloxacino puede ser aconsejado para el tratamiento empírico de la ITU comunitaria.

Aunque amoxicilina/clavulánico no está contemplado en la mayor parte de las guías como tratamiento de primera línea

para ITU, cada vez se utiliza más debido a las altas tasas de resistencia encontradas en otros antibióticos tradicionalmente usados para este tipo de infecciones (cotrimoxazol y ciprofloxacino). Y tal vez sea esta la razón de los elevados porcentajes de resistencia encontrados para este antibiótico tanto en nuestros datos (22,8%) como en los de Sorlozano et al (>20%)<sup>5</sup> aunque no tan altos como los de otros países europeos<sup>10</sup>. Queda muy lejos la situación descrita hace unos años por Gobernado et al<sup>6</sup> donde la sensibilidad a este antibiótico se mantenía alrededor del 95%. Esta menor actividad registrada también en otras regiones de España debería conducir a un replanteamiento del uso de este antibiótico como de primera línea.

En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación, aunque no se han incluido en este estudio datos relativos a las de uso oral, sí que podemos analizar los resultados con el fin de inferir, a partir de ellos y de forma aproximada, la situación que tenemos en relación con la producción de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE), ya que otros mecanismos de resistencia asociados a este fenotipo son bastante infrecuentes a nivel comunitario. En nuestro caso tenemos valores cercanos al 10%, bastante más altos que los publicados para Inglaterra<sup>10,12</sup> y ligeramente por encima de los observados en Alemania<sup>11</sup>. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en España entre 2008 y 2009 el porcentaje de resistencia encontrado frente a cefditoren fue inferior al 5%<sup>7</sup>. Dada la comodidad de la dosificación de las cefalosporinas orales de tercera generación, su eficacia y la alta tasa de resistencias para otros antibióticos clásicamente empleados en el tratamiento de ITU, el uso de cefalosporinas orales de tercera generación es cada vez más habitual lo cual puede conducir a la peligrosa selección de cepas productoras de BLEE. De hecho, en un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Virgen de las Nieves de Granada con datos de 2006 a 2012 se ha constatado un aumento de 2 puntos en el porcentaje de *E. coli* productor de BLEE asociado a ITU comunitaria<sup>5</sup>.

Las tasas de resistencia frente a quinolonas, beta-lactámicos y cotrimoxazol, por lo general son más altas en España que en otros países europeos.

Aunque los aminoglucósidos no son antibióticos usados en atención primaria, muchos estudios incluyen los datos de este grupo de antibióticos. En nuestro caso el porcentaje de resistencias se mantiene bajo aunque por encima de los publicados por otros autores en España<sup>9</sup>.

Fosfomicina y nitrofurantoina, dos antibióticos específicamente usados para tratamiento de ITU comunitaria, son los que mantienen mayor actividad con más de un 96% de sensibilidad en nuestro estudio y valores similares o más bajos en otros trabajos<sup>7,11</sup> convirtiéndose por ello en la actualidad, tratamientos de elección para la ITU comunitaria no complicada.

El análisis de los datos recogidos no aporta información sobre la prevalencia de los episodios de ITU por *E. coli* a los que no les realizaron cultivo y que fueron tratados empíricamente con antibióticos diferentes de fosfomicina y nitrofurantoina con curación de la ITU. Los otros antibióticos presentaron mayor resistencia, pero puede ser que esté sobreestimada porque se trate de resultados obtenidos de episodios tratados que no

evolucionaron bien, de ahí a la petición del cultivo. De todos modos, recientemente, Alrowais et al<sup>13</sup> informaron de la existencia de una cepa de *E. coli* con alto nivel de resistencia a fosfomicina, originaria de Asia, y que fue importada a EE.UU. Esto tiene relevancia clínica puesto que fosfomicina es ampliamente usada en EE.UU. para tratamiento empírico de las infecciones urinarias en ausencia de antibiograma. Ante esto, se requieren nuevos estudios en el tiempo para ver la evolución de las resistencias a fosfomicina en la comunidad.

La influencia de la edad en las tasas de resistencia asociada a ITU ha sido documentada en numerosas ocasiones principalmente en el grupo de las quinolonas. Los datos del presente trabajo muestran un porcentaje mayor de resistencia a los antibióticos en el grupo de pacientes de mayor edad (>65 años).

De acuerdo con nuestros resultados podemos concluir que los antibióticos más activos frente a *E. coli* asociado a ITU comunitaria son fosfomicina y nitrofurantoina y que, por tanto deberían ser considerados como tratamiento empírico de elección frente a esta enfermedad Galicia.

#### \*GRUPO DE ESTUDIO DE LA SOGAMIC PARA EL ESTUDIO DE RESISTENCIAS EN GALICIA

Francisco José Vasallo. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Lucía Martínez-Lamas. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.

Isabel Paz. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

María Ángeles Pallarés. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Patricia Alejandra Romero-Jung. Servicio de Microbiología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

Elisabeth Prieto. Servicio de Microbiología. Hospital da Costa. Burela.

Gael Naveira. Servizo de Epidemioloxía. Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Santiago de Compostela.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Sahuquillo-Arce JM, Selva M, Perpiñán H, Gobernado M, Armero C, López-Quilez A et al. Antimicrobial resistance in more de 100.000 *Escherichia coli* isolates according to culture site and patient age, gender and location. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55(3): 1222-8.
- Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(5): 225-34.
- Clinical and Laboratory Standard for Antimicrob Susceptibility Testing; 2012; 19th (M100-S22).
- Gobernado et al. Antimicrobial susceptibility of clinical *Escherichia coli* isolates from uncomplicated cystitis in women over a 1-year period in Spain. *2007 Rev Esp Quimioter* 20: 68-76.
- Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, Sampedro A, Martinez-Brocal A, Miranda-Casas C, Navarro-Mari JM, Gutiérrez-Fernández. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control* 2014;42:1033-8.
- Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, de Baranda CS, Seseña G. Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from community diagnosed urinary tract infections during the period 2003-2007. Multicentre study in Castilla la Mancha (Spain). *Rev Esp Quimioter* 2010; 23:36-42.
- Cuevas O, Cercenado E, Gimeno M, Marín M, Coronel P, Bouza E; Spanish Urinary Tract Infection Study Group (SUTIS). Comparative in vitro activity of cefditoren and other antimicrobials against Enterobacteriaceae causing community-acquired uncomplicated urinary tract infections in women: a Spanish nationwide multicenter study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010; 67:251-60.
- Alós JI, Serrano MG, Gómez-Garcés JL, Perianes J. Antibiotic resistance of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in relation to demographic and clinical data. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 199-203.
- Andreu A, Alós JI, Gobernado M, Marco F, de la Rosa M, García-Rodríguez JA, et al. Etiology and antimicrobial susceptibility among uropathogens causing community-acquired lower urinary tract infections: A nationwide surveillance study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 4-9.
- Chin TL, Alasdair AP, Bowker KE, Elder F, Beck CR, McNulty C. Prevalence of antibiotics resistance in *Escherichia coli* isolated from urine samples routinely referred by general practitioners in a large urban centre in south-west England. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(7):2167-9.
- Kresken M, Pfeifer Y, Hafner D, Wresch R, Körber-Irrgang B; Working Party 'Antimicrobial Resistance' of the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Occurrence of multidrug resistance to oral antibiotics among *Escherichia coli* urine isolates from outpatient departments in Germany: extended-spectrum  $\beta$ -lactamases and the role of fosfomicin. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44:295-300.
- Ironmonger D, Edeghere O, Bains A, Loy R, Woodford N, Hawkey PM Surveillance of antibiotic susceptibility of urinary tract pathogens for a population of 5.6 million over 4 years. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70:1744-50.
- Alrowais H, McElheny CL, Szychala CN, Sastry S, Guo Q, Butt AA et al. Fosfomicin resistance in *Escherichia coli*, Pennsylvania, USA. *Emerging Infect Dis* 2015; 21: 2045-7.