

Infecciones del tracto urinario: Etiología y susceptibilidades antimicrobianas en un área del sur de España

Francisco Miguel Escandell Rico,¹ Lucia Pérez Fernández²

¹Departamento de enfermería, Universidad de Alicante (Alicante, España). ²Centro de salud Almoradí, Departamento de salud de Orihuela (Alicante, España)

Correspondencia: francisco.escandell@ua.es (Francisco Miguel Escandell Rico)

Resumen

Objetivo. Conocer la etiología y el perfil de sensibilidad antibiótica de las bacterias más frecuentes productoras de infecciones del tracto urinario en la comunidad. **Método:** Estudio transversal, descriptivo y retrospectivo. Realizado en el Departamento de salud 21 (Alicante-España) durante el periodo enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021. Se aislaron 8517 uropatógenos, de los cuales 5966 correspondieron a mujeres (70%) y 2551 a hombre (30%). Se analizó la etiología global y en función de la edad y sexo. **Resultados.** Escherichia coli fue el microorganismo más aislado tanto en el conjunto de la población (51%) como en cada uno de los grupos analizados según edad y sexo. Se observó que E. coli aislado en mujeres fue significativamente superior que en hombres (χ^2 , $p=0,041$). Su sensibilidad fue: fosfomicina 91,4% y 81% amoxicilina-ácido clavulánico. **Conclusiones.** Escherichia coli continúa siendo el microorganismo más frecuentemente aislado en ITU con una tasa de sensibilidad a fosfomicina superior al 90% y a la amoxicilina-ácido-clavulánico del 81%. El tratamiento empírico de ITU en nuestro medio debería incluir fosfomicina o amoxicilina-ácido clavulánico, independientemente del sexo y la edad.

Palabras clave: Infección del tracto urinario. Escherichia coli. Fosfomicina. Pruebas de Sensibilidad Microbiana.

Urinary tract infections: Etiology and antimicrobial susceptibilities in a southern area of Spain

Abstract

Objective: Know the etiology and antibiotic sensitivity profile of the most frequent bacteria that cause urinary tract infections in the community. **Method:** Cross-sectional, descriptive and retrospective study. Carried out in the Department of Health 21 (Alicante-Spain) during the period January 2020 to December 31, 2021. 8517 uropathogens were isolated, of which 5966 corresponded to women (70%) and 2551 to men (30%). The global etiology and according to age and sex were analyzed. **Results.** Escherichia coli was the most isolated microorganism both in the population as a whole (51%) and in each of the groups analyzed according to age and sex. It was observed that E. coli isolated in women was significantly higher than in men (χ^2 , $p=0.041$). Their sensitivity was: 91.4% fosfomicin and 81% amoxicillin-clavulanic acid. **Conclusions.** Escherichia coli continues to be the most frequently isolated microorganism in UTI with a sensitivity rate to fosfomicin greater than 90% and to amoxicillin-clavulanic acid of 81%. Empirical treatment of UTI in our environment should include fosfomicin or amoxicillin-clavulanic acid, regardless of sex and age.

Keywords. Urinary tract infection. Escherichia coli. Fosfomicin. Microbial Susceptibility Tests.

Introducción

La infección del tracto urinarias (ITU) es una de las enfermedades más prevalentes en la práctica clínica, encontrándose presente tanto en pacientes de atención primaria como especializada de todo el mundo.^{1,2} Las ITU son el segundo motivo más frecuente de consulta por patología infecciosa en atención sanitaria y suponen entre el 20-30% de las infecciones nosocomiales.^{2,3} Son procesos infecciosos con una mayor prevalencia en la mujer (sobre todo en edad fértil), inducen con frecuencia bacteriemia y se corresponden con la segunda causa más habitual de indicación de antibioterapia empírica.³ La ITU de origen nosocomial está relacionada con la presencia de un sondaje vesical en más del 80% de los casos

y el resto se ha asociado con otras manipulaciones genitourinarias tales como cirugía urológica. Las ITU en pacientes portadores de sondaje vesical constituyen un problema de salud pública por su frecuencia y morbilidad (son una de las causas más usuales de bacteriemia nosocomial), tanto en el hospital como en centros de larga estancia.^{4,5}

Se ha descrito que la mayoría de las ITU son causadas por miembros de la familia Enterobacteriaceae, principalmente Escherichia coli (E. coli) en el 69-90% de los casos, seguido de Klebsiella spp, Staphylococcus saprophyticus y Proteus. Algunos estudios refieren que la resistencia de las bacterias aisladas supera el 20% para trimetoprim/sulfametoxazol y cefalosporinas de primera generación y el 50% para amoxicilina.^{2,5}

En consecuencia, la administración de antibióticos en el manejo de la ITU puede ser importante para reducir el uso general de antibióticos.⁶ El uso empírico de los antibióticos de manera inadecuada en el tratamiento de las ITU puede facilitar el desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos, conllevar recaídas, complicaciones infecciosas, alterar el microbiota del paciente y producir reacciones adversas.⁷ Lo cual plantea un gran reto para los clínicos y para los investigadores, ya que los datos sobre la prevalencia de uropatógenos y la sensibilidad a los antimicrobianos varían entre centros de atención y ciudades y deben ser identificados para cada hospital.^{8,9}

En algunos países europeos, la mayoría de las consultas en atención sanitaria por infecciones urinarias bajas dan como resultado la prescripción de antibióticos, que van desde el 60% en los Países Bajos¹⁰ al 74% en Inglaterra,¹¹ 84% en Suecia y 86% en Bélgica.¹² En España, el estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales (EPINE-EPPS) del año 2021 destaca en un 20% las infecciones urinarias de origen comunitario.¹³

Si no se tratan adecuadamente las ITU, aumenta la probabilidad de que las bacterias causantes (más comúnmente *E. coli*) invadirán el torrente sanguíneo, causando bacteriemia, que es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas.¹⁴

El objetivo del estudio es describir la etiología de las infecciones urinarias en atención primaria del departamento de salud 21 correspondiente con una zona rural del sur del mediterráneo (Alicante-España) y el perfil de sensibilidad antibiótica de los microorganismos responsables.

Metodología

Diseño y ámbito de estudio

Se realizó un transversal, descriptivo y retrospectivo del 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021 en el que se incluyeron los microorganismos aislados con recuento significativo en muestras de orina de pacientes con ITU. Los datos de los pacientes se corresponden con siete zonas básicas de salud. Se consideró únicamente una muestra de orina por paciente y episodio de ITU. Se analizó la etiología de ITU global y en grupos en función de la edad (menores de 15 años, entre 15-65 años y mayores de 65 años) y sexo de los pacientes.

Procedimiento

El cultivo se realizó mediante siembra cuantitativa de la orina en medio cromogénico. La identificación microbiológica se realizó según el aspecto macroscópico de las colonias en el medio cromogénico y espectrometría de masas. La determinación de la sensibilidad antimicrobiana se realizó mediante la técnica Kirby-Bauer en agar Mueller-Hinton. La inclusión de antibióticos, pruebas fenotípicas de detección de mecanismos

de resistencia, así como la interpretación de la sensibilidad, se realizaron siguiendo las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute.¹⁵

La recogida de información se realizó desde la historia clínica digital (Abucasis, Orion clinic, Gestlab) a través de un cuaderno de recogida de datos electrónico con acceso exclusivo del investigador principal y se omiten los datos de carácter personal. En todo momento los participantes estuvieron identificados con un código propio del estudio de forma que todos llevaron las siglas ITU y a continuación tres números de forma correlativa (ITU001, ITU002, ...).

Análisis estadístico

Realizamos un análisis descriptivo de todas las variables calculando sus frecuencias y porcentajes. Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas. Los programas utilizados fueron Excel para la base de datos y el software SPSS (versión 25.0; IBM Corp., Armonk, NY) y los resultados se consideraron significativos si $p < 0.05$.

Consideraciones éticas

Para la realización del estudio se solicitó la autorización del Comité de Ética e Investigación (CEI) del departamento de salud 21 (código de registro PI-2022-015).

Se consideraron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, dispuestas por la "Declaración de Helsinki de la 18ª Asamblea de la Asociación Médica Mundial, de junio de 1964, como modo de participación en el estudio. Se respetó a su vez la confidencialidad y el uso de datos personales según la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales. No precisó el consentimiento informado a los pacientes, puesto que es un estudio epidemiológico retrospectivo donde se utilizaron fuentes secundarias de la información. Los datos estuvieron protegidos de uso no permitido a personas ajenas a la investigación y por tanto fueron considerado estrictamente confidencial. En el procesamiento de los datos y estrategias de análisis se respetó la confidencialidad del participante.

Resultados

Durante el periodo de estudio se aislaron 8517 uropatógenos. De los cuales 5966 correspondieron a mujeres (70%) y 2551 a hombres (30%). En la obtención y recogida de la muestra destacamos en un 86% la micción espontánea, seguido del sondaje urinario (12%) y las nefrostomias (2%). Se muestra la etiología de ITU en nuestra población de estudio (ver figura 1).

La tabla 1 recoge la frecuencia de aislamiento de los principales microorganismos, según la edad y sexo de los pacientes. La ITU se desarrolló con mayor frecuencia en mujeres y aumentó con la edad.

Figura 1. Etiología de la infección urinaria comunitaria (periodo de estudio 2020-2021)

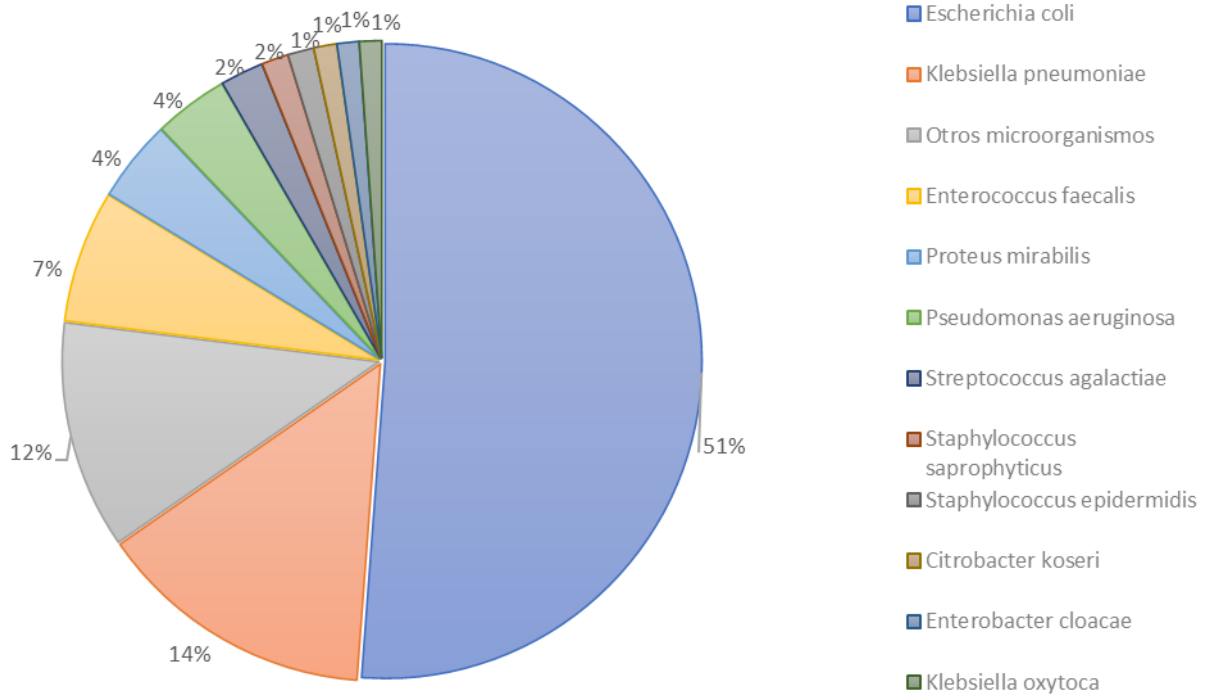


Tabla 1. Distribución de uropatógenos, según el sexo y la edad de los pacientes (periodo de estudio: 2020-2021)

Hombres								
Microorganismos	<15 años (n=113)		Microorganismos	15-65 años (n=644)		Microorganismos	>65 años (n=1794)	
	n	%		n	%		n	%
Escherichia coli	45	39,8	Escherichia coli	266	41,3	Escherichia coli	672	37,5
Proteus mirabilis	21	18,6	Klebsiella pneumoniae	98	15,2	Klebsiella pneumoniae	275	15,3
Klebsiella pneumoniae	14	12,4	Pseudomonas aeruginosa	47	7,3	Enterococcus faecalis	177	9,9
Enterococcus faecalis	8	7,1	Enterococcus faecalis	45	7	Pseudomonas aeruginosa	140	7,8
Klebsiella oxytoca	4	3,5	Proteus mirabilis	28	4,3	Proteus mirabilis	70	3,9
Pseudomonas aeruginosa	3	2,7	Serratia marcescens	16	2,5	Morganella morganii	31	1,7
Enterobacter cloacae	2	1,8	Citrobacter Koseri	12	1,9	Enterobacter cloacae	31	1,7
Citrobacter Koseri	1	0,9	Enterobacter cloacae	9	1,4	Klebsiella oxytoca	30	1,7
Morganella morganii	1	0,9	Streptococcus agalactiae	8	1,2	Serratia marcescens	26	1,4
Serratia marcescens	1	0,9	Morganella morganii	7	1,1	Citrobacter Koseri	25	1,4
			Klebsiella oxytoca	7	1,1	Streptococcus agalactiae	12	0,7
Otros microorganismos*	13	21,4	Otros microorganismos*	101	15,7	Otros microorganismos*	305	17
Mujeres								
Microorganismos	<15 años (n=275)		Microorganismos	15-65 años (n=2292)		Microorganismos	>65 años (n=3399)	
	n	%		n	%		n	%
Escherichia coli	195	70,9	Escherichia coli	1286	56,1	Escherichia coli	1895	55,8
Klebsiella pneumoniae	20	7,3	Klebsiella pneumoniae	266	11,6	Klebsiella pneumoniae	535	15,7
Proteus mirabilis	12	4,4	Streptococcus agalactiae	136	5,9	Enterococcus faecalis	212	6,3
Enterococcus faecalis	10	3,6	Enterococcus faecalis	121	5,3	Proteus mirabilis	155	4,6
Staphylococcus saprophyticus	6	2,2	Staphylococcus saprophyticus	103	4,5	Pseudomonas aeruginosa	117	3,4
Morganella morganii	4	1,5	Proteus mirabilis	69	2,3	Klebsiella oxytoca	44	1,3
Enterobacter cloacae	2	0,7	Citrobacter Koseri	36	1,6	Enterobacter cloacae	35	1
Streptococcus agalactiae	2	0,7	Pseudomonas aeruginosa	17	0,7	Morganella morganii	34	1
			Enterobacter cloacae	16	0,7	Streptococcus agalactiae	30	0,9
			Klebsiella oxytoca	12	0,5	Citrobacter Koseri	26	0,8
			Morganella morganii	8	0,3	Staphylococcus saprophyticus	3	0,1
Otros microorganismos*	24	8,7	Otros microorganismos*	222	10,5	Otros microorganismos*	313	9,1

*Otras enterobacterias, otros bacilos Gran negativos no fermentadores, S.aureus, otros Gran positivo, levaduras, etc.

E. coli (51%) fue el microorganismo más frecuentemente aislado, tanto en el conjunto de la población como en cada uno de los grupos de edad y sexo evaluados (ver Figura 1; Tabla

1). Hubo importantes diferencias en cuanto a su frecuencia de aislamiento, según edad y sexo, oscilando entre 37,5% (hombres con edad superior a 65 años) y 70,9% (mujeres con edad

inferior a 15 años). Comparando la frecuencia de aislamiento de *E. coli* según el sexo y la edad se observó que el porcentaje de *E. coli* aislado en mujeres fue significativamente superior que en hombres (χ^2 , $p=0,041$) y que iba disminuyendo con la edad.

En el grupo de pacientes mayores de 65 años se aislaron *Enterococcus faecalis* y *Pseudomonas aeruginosa* con mayor frecuencia que en los otros grupos de edad analizados. La *Klebsiella pneumoniae* fue el segundo microorganismo más frecuente, excepto en el grupo de los hombres menores de 15 años (ver tabla 1).

Un 1,4% de los aislamientos correspondió a *Staphylococcus saprophyticus*, siendo este superior en el grupo de mujeres con edad entre 15 y 65 años (4,5%). En menor frecuencia destacamos la presencia de *Morganella morganii* y *Citrobacter Koseri* en todos los grupos de edad y sexo.

Respecto a la sensibilidad antibiótica de los uropatógenos más frecuentemente aislados, *E. coli* mostró un amplio rango de sensibilidad, desde el 81% frente a amoxicilina-ácido clavulánico, hasta >90% frente a fosfomicina.

En la tabla 2 se muestra el porcentaje global de sensibilidad del año 2021 para cada uno de los antibióticos, ponderado según la frecuencia de aislamiento de cada microorganismo, edad y sexo. Se observa una mayor tasa de sensibilidad a los antibióticos en las mujeres, respecto a la de los hombres, y esta, en ambos grupos, disminuye al aumentar la edad. Respecto a la tasa de sensibilidad en los quimioterápicos urinarios, fosfomicina es superior a 90,6% en mujeres y a 87,6% en hombres, mientras que nitrofurantoína es superior a 82%, en mujeres y superior a 73% en hombres (ver tabla 2).

Tabla 2. Sensibilidad antibiótica (%) ponderada por la frecuencia de aislamientos en función del sexo y la edad (año 2021)

Antibióticos	Hombres			Mujeres		
	<15 años	15-65 años	>65 años	<15 años	15-65 años	>65 años
Amoxicilina-Clavulánico	90,2	75,61	71,76	89,8	80,5	84,1
Cefuroxima	61	41,6	41,2	61	39,7	45,7
Cefixima	77	71,1	66,3	86,5	75,4	82,1
Norfloxacin	46	71,7	67	59	70,8	81,8
Ciprofloxacino	43	81	84,4	53,4	68,6	80,3
Fosfomicina	93,8	88,5	87,6	94,9	90,6	93,5
Nitrofurantoína	89,3	75,9	73	89,4	82	82,5

Discusión

Este estudio permite conocer la etiología actual de ITU, así como los perfiles de sensibilidad de los microorganismos en atención primaria del departamento de salud 21 correspondiente con una zona rural del sur del mediterráneo. Estos datos podrían ser esenciales para evaluar y establecer pautas de tratamiento empírico adaptadas a nuestro medio.

En nuestro medio, al igual que en otros estudios nacionales e internacionales, *E. coli* continúa siendo el microorganismo con mayor frecuencia de aislamiento (51%).^{2,5,16} Después de *E. coli*, el resto de las enterobacterias (30%) constituyen el segundo grupo de bacterias causantes de ITU, por frecuencia de aislamiento. Otros estudios muestran que la frecuencia de aislamiento de cada una de las enterobacterias depende del periodo de estudio, población evaluada, distribución geográfica, edad de los pacientes, factores de riesgo como embarazo,

infecciones de repetición, patologías urinarias y/o tratamientos antibióticos previos.^{17,18}

La frecuencia de aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* (14%) está en segundo lugar, y se observa que una similar distribución tanto por sexo como por cualquier grupo de edad. La frecuencia de aislamiento *Enterococcus faecalis* (7%) también ocupan cifra elevadas, y es más frecuente y parece estar asociado a pacientes con factores de riesgo: portadores de sondas, inmunosuprimidos, relacionados con centros de larga estancia o asistencia sanitaria o presión antibiótica.¹⁹

La frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus saprophyticus* (2%) se observa en mujeres, y varía entre las diferentes series, según la población de estudio. Nuestros resultados, concuerdan con los de otros estudios en mujeres con edad comprendida entre 15-65 años.²⁰

Los resultados de nuestro estudio muestran que la sensibilidad conjunta de los microorganismos causantes de ITU a amoxicilina-ácido clavulánico fue del 81%, un porcentaje que podría permitir su utilización como fármaco empírico. Las quinolonas son antibióticos ampliamente utilizados en pacientes con infecciones agudas no complicada o complicadas. A pesar de los estudios que confirman que España es uno de los países europeos con mayor porcentaje de resistencias de *E. coli* a quinolonas,²¹ se han mostrado al menos tan eficaces como cotrimoxazol y más eficaces que algunos betalactámicos.²² Su tasa de sensibilidad conjunta fue del 69%, sobre todo las de segunda generación (norfloxacin) presentan una mucho mayor actividad frente a gramnegativos, lo que podría suponer una importante disminución de sensibilidad en *Pseudomonas aeruginosa* *E. coli* y en el resto de uropatógenos aislados.²³

Los datos de las guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicados en 2022 refieren que las decisiones de tratamiento empírico deben guiarse por los patógenos más probables, la gravedad de la enfermedad del paciente, la fuente probable de la infección y cualquier factor adicional específico del paciente. Del mismo modo, es importante distinguir entre la colonización bacteriana y la infección, ya que la terapia antibiótica innecesaria solo promoverá el desarrollo de resistencia y puede causar daños innecesarios relacionados con los antibióticos al paciente.²⁴

A diferencia de los grupos de antibióticos previamente mostrados, la sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina y nitrofurantoína continúa siendo mayor del 90%. Al igual que otros estudios, consideramos que estos fármacos podrían ser muy útiles como tratamiento empírico de la ITU no complicada.²⁵ En otro estudio multicéntrico español, muestran un rango de sensibilidad de *E. coli* a fosfomicina variable de 95,6%-99,4% según las diferentes comunidades incluidas.²⁶

Una limitación del estudio puede ser su diseño de estudio, y la obtención de la muestra de un único departamento de salud. Sería adecuado realizar estudios con diseños prospectivos. Una de las fortalezas del estudio es que incluye los datos anuales de ITU comunitario de un departamento de salud, imprescindibles para establecer un tratamiento empírico actualizado, revisar y actualizar las guías clínicas sobre las infecciones del tracto urinario, y como base de cualquier Programas de Optimización de Uso de los Antibióticos (PROA). Son datos esenciales para tratar de forma adecuada las infecciones, evitar el fracaso de tratamientos, así como el desarrollo de resistencias. Deben realizarse periódicamente estudios epide-

miológicos locales para actualizar estos datos y poder realizar estudios de evolución de resistencias.

Conclusión

Los perfiles de sensibilidad a los antimicrobianos a nivel comunitario han ido variando a lo largo del tiempo entre los diferentes departamentos de salud, por lo que las recomendaciones de tratamiento no pueden ser universales, sino deben basarse en los estudios de sensibilidad locales a los principales

patógenos. Además, deben considerarse otros parámetros como eficacia y seguridad, coste, duración de las pautas, comodidad de administración y capacidad de selección de microorganismos resistentes.

En conclusión, *E. coli* continúa siendo el microorganismo más frecuentemente aislado en ITU con una tasa de sensibilidad a fosfomicina superior al 90% y a la amoxicilina-ácido-clavulánico del 81%. Por ello, el tratamiento empírico de ITU en nuestro medio debería recomendar fosfomicina o amoxicilina-ácido clavulánico, independientemente del sexo y la edad.

Bibliografía

1. Grabe M, Bjerklund-Johansen T.E, Botto H, Çek M, Naber K.G, Tenke P, et al. Guía clínica sobre las infecciones urológicas. Eur Assoc Urol (sitio web), 2017. http://uroweb.org/wp-content/uploads/17-GUIA-CLINICA_SOBRE-LAS-INFECCIONES-UROLOGICAS.pdf.
2. Martínez E, Osorio J, Delgado J, Esparza G.E, Mota G, Blanco VM, Ospina W. Infecciones del tracto urinario bajo en adultos y embarazadas: consenso para el manejo empírico. *Infectio*, 2013; 17(3):122-135. <https://doi.org/doi.org/10.22354/in.v17i3.619>
3. Colgan R, Williams M. Diagnóstico y tratamiento de la cistitis aguda no complicada. *Am Fam Médico*. 2011; 84(7):771-6. <https://doi.org/10.26820/reciamuc/3>
4. Anesi JA, Lautenbach E, Nachamkin I, et al. Clinical and Molecular Characterization of Community-Onset Urinary Tract Infections Due to Extended-Spectrum Cephalosporin-Resistant Enterobacteriaceae. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016; 37(12):1433-1439. <https://doi.org/10.1017/ice.2016.225>.
5. Pigrau C, Rodríguez-Pardo MD. Infecciones asociadas a dispositivos para drenaje de las vías urinarias. Infecciones del tracto genital relacionadas con los dispositivos protésicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26(5):299-310. <https://doi.org/10.1157/13120419>.
6. Rortveit G, Simonsen G. La perspectiva de la atención primaria sobre la estrategia nacional noruega contra la resistencia a los antimicrobianos. *Antibióticos*. 2020; 9(9):622. <https://doi.org/10.3390/antibióticos9090622>.
7. Machado-Alba JE, Murillo-Muñoz MM. Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira. *Rev Salud Publica (Bogota)*. 2012; 14(4):710-719.
8. Leal AL, Cortés JA, Arias G, et al. Emergencia de fenotipos resistentes a cefalosporinas de tercera generación en Enterobacteriaceae causantes de infección del tracto urinario de inicio comunitario en hospitales de Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31(5):298-303. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.04.007>.
9. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, 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; 52(5):103-120. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq257>.
10. Willems CSJ, van den Broek D'OJ, Numans ME, Verheij TJM, van der Velden AW. Cistitis: prescripción de antibióticos, consulta, actitudes y opiniones. *Práctica Fam*. 2014; 31(2):149-55. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmt077>.
11. Butler CC, Hawking MK, Quigley A, McNulty CA. Incidencia, gravedad, búsqueda de ayuda y tratamiento de la infección del tracto urinario no complicada: una encuesta basada en la población. *Hno. J Gen Pract*. 2015; 65(639):702-707. <https://doi.org/10.3399/bjgp15X686965>.
12. Tyrstrup M, van der Velden A, Engstrom S, Goderis G, Molstad S, Verheij T, et al. Prescripción de antibióticos en relación con los diagnósticos y las tasas de consulta en Bélgica, los Países Bajos y Suecia: uso de indicadores de calidad europeos. *Scand J Prim Health Care*. 2017; 35(1):10-8. <https://doi.org/10.1080/02813432.2017.1288680>.
13. Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Estudio EPINE-EPPS: Prevalencia de infecciones (relacionadas con la asistencia sanitaria y comunitarias) y uso de antimicrobianos en hospitales de agudos. España; 2021. Informe nº31. <https://epine.es/api/documento-publico/2021%20EPINE%20Informe%20Espa%C3%B1a%2027122021.pdf/reports-esp>
14. Wilson J, Elgohari S, Livermore DM, et al. Trends among pathogens reported as causing bacteraemia in England, 2004-2008. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(3):451-458. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03262.x>.
15. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fourth informational supplement (M100 S24). Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2014.
16. Tüzün T, Sayın Kutlu S, Kutlu M, Kaleli İ. Risk factors for community-onset urinary tract infections caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Turk J Med Sci*. 2019; 49(4):1206-121. <https://doi.org/10.3906/sag-1902-24>.
17. Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, de Dios Luna Del Castillo J, et al. Evolution of the resistance to antibiotics of bacteria involved in urinary tract infections: a 7-year surveillance study. *Am J Infect Control*. 2014; 42(10):1033-1038. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2014.06.013>.
18. Anesi JA, Lautenbach E, Nachamkin I, et al. The role of extended-spectrum cephalosporin-resistance in recurrent community-onset Enterobacteriaceae urinary tract infections: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2019; 19(1):163. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3804-y>.

19. Hooton TM, Roberts PL, Cox ME, Stapleton AE. Voided midstream urine culture and acute cystitis in premenopausal women. *N Engl J Med*. 2013; 369(20):1883-1891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302186>.
20. Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J; Grupo Colaborador Español del Estudio ARES. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (Estudio ARES): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.02.042>.
21. Schito GC, Naber KG, Botto H, et al. The ARES study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34(5):407-413. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.04.012>.
22. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA*. 2005; 293(8):949-955. <https://doi.org/10.1001/jama.293.8.949>.
23. Alós JI. Quinolonas [Quinolones]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(5):290-297. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2009.03.001>.
24. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P. *aeruginosa*). *Clin Infect Dis*. 2021; 72(7):169-183. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478>.
25. Fasugba O, Mitchell BG, Mnatzaganian G, Das A, Collignon P, Gardner A. Five-year antimicrobial resistance patterns of urinary *Escherichia coli* at an Australian tertiary hospital: time series analyses of prevalence data. *PLoS One*. 2016; 11: e0164306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164306>
26. Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinario. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130(13):481-486. <https://doi.org/10.1157/13119488>.