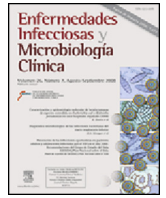




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Evolución de la sensibilidad a los antibióticos de *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Klebsiella aerogenes* y *Citrobacter freundii* causantes de infecciones del tracto urinario: un estudio de vigilancia epidemiológica de 11 años



Gemma Jiménez-Guerra^a, Jaime Borrego-Jiménez^a, Blanca Gutiérrez-Soto^b, Manuela Expósito-Ruiz^c, José María Navarro-Marí^a y José Gutiérrez-Fernández^{a,d,*}

^a Departamento de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Sanitaria-Granada, Granada, España

^b Unidad de Medicina de Familia, Centro de Salud San Fernando, Badajoz, España

^c Unidad de Metodología de la Investigación y Bioestadística, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Sanitaria-Granada, Granada, España

^d Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Instituto de Investigación Sanitaria-Granada, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de abril de 2019

Aceptado el 19 de julio de 2019

On-line el 10 de octubre de 2019

Palabras clave:

Infección del tracto urinario

Enterobacteriaceae

β-lactamasas AmpC

R E S U M E N

Introducción: El objetivo fue la detección en urocultivos de *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii* y *Morganella morganii* (grupo CESPМ) para el estudio de su perfil de sensibilidad a los antibióticos.

Métodos: Entre 2006 y 2016 se analizaron todos los aislados de enterobacterias del grupo CESPМ de urocultivos de centros de atención primaria o del complejo hospitalario Virgen de las Nieves (Granada). Se estudió la sensibilidad a aminoglucósidos, fosfomicina, nitrofurantoína, quinolonas, piperacilina/tazobactam, cefepime, imipenem y trimetoprim/sulfametoxazol, según normas del CLSI.

Resultados: Se estudiaron 736 aislamientos (30,57% *E. cloacae*; 23,50% *M. morganii*; 20,38% *K. aerogenes*; 10,32% *C. freundii*; 8,83% *S. marcescens* y 6,38% *P. stuartii*). Se observó una disminución significativa de la sensibilidad. Para gentamicina, ciprofloxacino, imipenem y cefepime presentaron sensibilidad superior al 80%.

Conclusión: *E. cloacae*, *M. morganii* y *K. aerogenes* fueron las especies más frecuentemente aisladas. Cefepime e imipenem siguen siendo una buena alternativa terapéutica empírica por su actividad *in vitro*.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Susceptibility evolution to antibiotics of *Enterobacter cloacae*, *Morganella morganii*, *Klebsiella aerogenes* and *Citrobacter freundii* involved in urinary tract infections: an 11-year epidemiological surveillance study

A B S T R A C T

Introduction: The objective of this study was to analyse the susceptibility to antibiotic of *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii* and *Morganella morganii* (CESPM group), detected in urine cultures.

Methods: Between 2006 and 2016 we analyzed CESPM group *Enterobacteria* isolated from urine cultures from both primary health-care centers and Hospital Virgen de las Nieves (Granada). We studied the susceptibility to aminoglycosides, fosfomycin, nitrofurantoin, quinolones, piperacillin/tazobactam, cefepime, imipenem and trimethoprim/sulfamethoxazole following CLSI interpretation criteria.

Keywords:

Urinary tract infections

Enterobacteriaceae

AmpC β-lactamases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegf@go.ugr.es (J. Gutiérrez-Fernández).

Results: A total of 736 isolates were studied: 30.57% *E. cloacae*, 23.50% *M. morgani*, 20.38% *K. aerogenes*, 10.32% *C. freundii*, 8.83% *S. marcescens* and 6.38% *P. stuartii*. A significant decrease in the antibiotic susceptibility was observed. Gentamicin, ciprofloxacin, imipenem and cefepime showed susceptibility over 80%.

Conclusions: *E. cloacae*, *M. morgani* and *K. aerogenes* were the most common isolates. Cefepime and imipenem are still a good empiric therapeutic alternative given its activity *in vitro*.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Las tasas de resistencia antibiótica han aumentado globalmente durante los últimos años, sobre todo en los bacilos gramnegativos. El grupo CESP (*Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Providencia stuartii* y *Morganella morgani*) hace referencia a enterobacterias causantes del 10% de las infecciones del tracto urinario (ITU) nosocomiales y comunitarias. Además, presentan alto perfil de resistencia al producir naturalmente betalactamasas cromosómicas inducibles AmpC¹⁻³. En los urocultivos de nuestra área sanitaria en el último año han representado, entre las enterobacterias, un porcentaje en adultos del 15,2% para comunitarios y del 12,8% para hospitalizados y, en niños, del 8,3% para comunitarios y del 11,1% para hospitalizados. El objetivo de este trabajo fue la detección de estas enterobacterias en nuestro medio para el estudio de su perfil de sensibilidad en un periodo de 11 años, lo que puede ayudar a establecer un tratamiento empírico más adecuado en poblaciones de riesgo.

Métodos

Se realizó un análisis descriptivo del perfil de sensibilidad de las enterobacterias CESP aisladas en urocultivos en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada entre 2006 y 2016. Las orinas se obtuvieron por micción media o a través de catéteres (sonda permanente o sondaje provisional) de pacientes de centros de atención primaria y hospitalizados. Las muestras se recibieron en contenedores estériles o en tubos con ácido bórico (Vacutainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, EE. UU.). Se procesaron durante las 24 h tras su recepción o se conservaron a 5–8 °C durante 24 h en caso de no ser procesadas inmediatamente. Se sembraron de forma semicuantitativa con asa calibrada de 1 µl (COPA, Brescia, Italia) en medio cromogénico CHROMagar Orientation (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EE. UU.) a 37 °C durante 18–24 h y, en pacientes con enfermedad renal, también en agar sangre Columbia (Becton Dickinson, Franklin Lakes, EE. UU.) en atmósfera de CO₂. Se consideraron muestras positivas aquellas con recuentos de 1 o 2 uropatógenos superiores a 100.000 UFC/ml (10.000 en orina por sondaje) o de un uropatógeno entre 10.000 y 100.000 UFC/ml (1.000–10.000 en orina por sondaje). Para la identificación de los microorganismos y el estudio de

sensibilidad se utilizó el sistema automatizado MicroScan Walkaway (Beckman Coulter, Brea, EE.UU.), interpretado según el documento M100–S26 del CLSI. En todos los casos en los que hubo resistencia a cefoxitina, la producción de AmpC fue establecida a través de la demostración de la sinergia con cloxacilina³ y se excluyó la producción de betalactamasas de espectro extendido mediante la prueba de sinergia con ácido clavulánico y la producción de carbapenemasa con la prueba colorimétrica Rapidec® Carba NP (BioMerieux, Francia) o la prueba de Hodge, en su defecto, cuando fue necesaria.

Se excluyeron duplicidades de resultados en urocultivos con intervalo menor de 21 días. Para el análisis estadístico se utilizó IBM SPSS Statistics 19 versión 1.7 (IMB, Chicago, EE. UU.). Las variables categóricas se expresaron como distribución de frecuencias absolutas y relativas y para analizar la evolución en el porcentaje de sensibilidad a los diferentes antibióticos en el periodo de estudio se empleó la prueba χ^2 de Pearson para tendencias. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

El protocolo se ejecutó de acuerdo con la Comisión de Ética e Investigación Sanitaria de los Centros Hospitalarios y Distritos de Atención Sanitaria; fue un estudio no intervencionista que solo realizó procedimientos de rutina. Los datos fueron analizados según una base de datos anónima, por lo que no se requirieron permisos adicionales.

Resultados

Se estudiaron 736 aislamientos (tabla 1) de microorganismos CESP: 225 (30,57%) *E. cloacae*; 173 (23,50%) *M. morgani*; 150 (20,38%) *K. aerogenes*; 76 (10,32%) *C. freundii*; 65 (8,83%) *S. marcescens* y 47 (6,38%) *P. stuartii*. La edad media fue de 57,8 años (rango 0–95 años), con 416 (56,52%) hombres y 320 (43,48%) mujeres. Los servicios de procedencia fueron: Urgencias 222 (30,16%) aislamientos; Urología 105 (14,26%); Nefrología 94 (12,77%); Pediatría 66 (8,96%); Digestivo 52 (7,06%); Medicina Interna 42 (5,70%) y 155 (21,05%) pertenecían a otros servicios.

En los estudios de sensibilidad (tabla 2) se observó que, en los 4 microorganismos más frecuentes, esta fue elevada frente a aminoglucósidos y ciprofloxacino (con excepciones en 2010–2012 para *E. cloacae* y *C. freundii*). Se observó una alta sensibilidad a imipenem. Cefepime fue el antibiótico con mejor perfil de actividad para todos

Tabla 1

Distribución anualizada de los aislamientos clínicos urinarios de las especies de *E. cloacae*, *M. morgani*, *K. aerogenes*, *C. freundii*, *S. marcescens* y *P. stuartii*

Especies	Distribución anualizada de los aislados clínicos										
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
<i>E. cloacae</i>	17	18	19	18	19	21	20	22	21	25	25
<i>K. aerogenes</i>	9	9	10	15	16	16	18	17	17	12	11
<i>M. morgani</i>	14	14	16	14	14	17	15	17	16	17	19
<i>C. freundii</i>	6	7	5	6	6	7	6	8	7	9	9
<i>S. marcescens</i>	5	6	6	5	5	7	5	6	6	7	7
<i>P. stuartii</i>	4	3	5	3	4	4	4	4	4	6	6
Total	55	57	61	61	64	72	68	74	71	76	77

Tabla 2
Porcentajes de sensibilidad a los antibióticos en los aislamientos de microorganismos obtenidos de los urocultivos

Antibióticos	Microorganismos	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	MEDIA
Gentamicina	<i>E. cloacae</i>	100	100	68	82	86	53 [*]	86	81	94	77	76	82
	<i>K. aerogenes</i>	70	100	92	77 [*]	100	100	100	100	93	100	100	94
	<i>C. freundii</i>	50	100	100	75	63	100	100	100	92	71	75	84
	<i>M. morgani</i>	100	80	67 [*]	100	67 [*]	100	100	100	100	89	90	90
Tobramicina	<i>E. cloacae</i>	100	100	68	76	93	58	86	85	94	81	72	83
	<i>K. aerogenes</i>	70 [*]	100	92	77 [*]	88	100	100	100	93	100	100	93
	<i>C. freundii</i>	50 ^{**}	100	100	75	63 ^{**}	100	100	100	100	71	75	85
	<i>M. morgani</i>	100	80	67	100	33	67	100	100	6	100	100	78
Fosfomicina	<i>E. cloacae</i>	90	92 [*]	70	94 [*]	93 [*]	84	59	52	53	58	48	72
	<i>K. aerogenes</i>	60	100	100	92	88	92	81	88	79	88	93	87
	<i>C. freundii</i>	100	100	75 [*]	100	100	100	100	100	92	86	75 [*]	93
	<i>M. morgani</i>	100	100	100	100	100	100	100	100	63 [*]	100	90	96
Nitrofurantoína	<i>E. cloacae</i>	75	75	70	59	86	95	82	15 [*]	25 [*]	35 [*]	28 [*]	59
	<i>K. aerogenes</i>	80	100	92	62	76	83	25 [*]	19 [*]	14 [*]	19 [*]	13 [*]	53
	<i>C. freundii</i>	100	100	100	100	88	100	86 [*]	100	58 [*]	100	88	93
	<i>E. cloacae</i>	90	100	73	71	86	68	45 ^{****}	85	88	81	79	79
Ác. nalidíxico	<i>K. aerogenes</i>	60 [*]	100	75	68 [*]	88	100	88	88	86	94	100	86
	<i>C. freundii</i>	50	83	75	88	75	67	86	100	50	71	63	73
	<i>M. morgani</i>	75	100	100	100	67	33 ^{**}	100	100	63 ^{***}	89	80	82
	<i>E. cloacae</i>	95	100	76	82	86	68	59 [*]	85	88	81	72	81
Ciprofloxacino	<i>K. aerogenes</i>	80	100	83	69 [*]	88	100	94	100	100	100	100	92
	<i>C. freundii</i>	100	100	75	86	75	67 [*]	86	100	67 [*]	71 [*]	75	82
	<i>M. morgani</i>	75	100	67 [*]	100	67 [*]	33 [*]	100	100	100	89	90	84
	<i>E. cloacae</i>	100	100	97	100	100	84	100	93	84 [*]	81 [*]	93	92
Imipenem	<i>K. aerogenes</i>	90	100	100	100	100	58 [*]	100	69 [*]	86	88	80	88
	<i>C. freundii</i>	100	100	100	100	100	100	100	67	83	100	88	94
	<i>M. morgani</i>	100	100	67 [*]	100	100	33 [*]	100	100	100	100	80	89
	<i>E. cloacae</i>	85	83	73	94	86	63	82	74	81	73	66	78
Piperacilina/tazobactam	<i>K. aerogenes</i>	80	67 [*]	75	69	71	100	88	88	79	88	93	82
	<i>C. freundii</i>	75	100	88	100	88	67	100	100	92	86	88	89
	<i>M. morgani</i>	75	80	67	100	33 [*]	67	100	100	69	100	100	81
	<i>E. cloacae</i>	95	75	65	76	93	74	68	89	78	62	55 [*]	75
Trimetoprim/sulfametoxazol	<i>K. aerogenes</i>	70 [*]	100	92	77 [*]	88	100	100	100	100	100	100	93
	<i>C. freundii</i>	75	83	88	75	63	100	100	100	67	71	75	82
	<i>M. morgani</i>	100	80	100	100	67	33	100	100	100	89	80	86
	<i>E. cloacae</i>	90	92	70	76	79	84	100	74	81	69 [*]	69 [*]	80
Cefepime	<i>K. aerogenes</i>	90	100	83 [*]	100	76 [*]	100	100	100	100	100	100	95
	<i>C. freundii</i>	75 [*]	100	100	100	88 [*]	100	100	100	92	100	100	96
	<i>M. morgani</i>	100	60 [*]	67 [*]	100	67 [*]	100	100	100	100	100	100	90

Valores de p para la disminución de la sensibilidad al antibiótico con respecto la media.

* p ≤ 0,001.

** p = 0,011.

*** p = 0,015.

**** p = 0,021.

los microorganismos, pero presentó una reducción importante de la sensibilidad en 2010. *E. cloacae* presentó una disminución de la sensibilidad a fosfomicina y fue el microorganismo con menor porcentaje de sensibilidad a trimetoprim/sulfametoxazol y a piperacilina/tazobactam. *E. cloacae* y *K. aerogenes* tuvieron un descenso de la sensibilidad a nitrofurantoína, con porcentajes de sensibilidad en 2016 del 28% y del 13%, respectivamente. *K. aerogenes* fue el microorganismo más sensible al ácido nalidíxico, con una media de sensibilidad del 86%. El bajo número de aislados de *P. stuartii* y *S. marcescens* no permitió poner de manifiesto su evolución. En el año 2015 se identificó un aislado de *E. cloacae* productor de una carbapenemasa tipo VIM (en un paciente ingresado en el Servicio de Nefrología).

Discusión

Conocer los perfiles de sensibilidad de los uropatógenos más frecuentes es de especial importancia para establecer tratamientos empíricos adecuados en las ITU, ya que, al ser muy frecuentes, generan un alto gasto sanitario. Las enterobacterias CESP, resistentes a cefalosporinas de tercera generación y no productoras de betalactamasas de espectro extendido, podrían ser productoras de betalactamasas AmpC, cromosómicas o plasmídicas⁴, lo cual debe confirmarse.

E. cloacae es un patógeno especialmente importante por su capacidad de adquirir durante los tratamientos otros mecanismos de resistencia además de los intrínsecos^{5,6}. En nuestro trabajo presenta los porcentajes de sensibilidad más bajos para la mayoría de los antibióticos estudiados. Cefepime es una cefalosporina de cuarta generación que induce débilmente las betalactamasas AmpC, ya que penetra con rapidez a través de la membrana externa de los gramnegativos⁷; por ello, se considera una alternativa a los carbapenemes frente a microorganismos AmpC⁷. Sin embargo, no fue muy útil frente a *E. cloacae*.

El panorama actual ha favorecido el uso reemergente de antibióticos clásicos, como fosfomicina, cuyas tasas de resistencia han sido tradicionalmente bajas^{8,9}. Nitrofurantoína se ha considerado una excelente opción terapéutica para la ITU en países del sur de Europa¹⁰, pero alcanza bajos niveles de concentración en parénquima¹¹. En nuestro estudio la reducción significativa de la sensibilidad frente a ellos se acumula a partir de 2012, coincidiendo con la publicación de guías de tratamiento de ITU que recomendaban su uso¹². Teniendo en cuenta la sensibilidad en *Enterobacter* spp., podemos determinar que la nitrofurantoína no es útil de forma empírica. Los aminoglucósidos no suelen recomendarse en ITU no complicadas ya que poseen cierta toxicidad y su administración es parenteral. Si consideramos su uso en el hospital, hay autores que afirman que gentamicina es una buena alternativa a los

carbapenemes¹³, como en nuestra serie. Las fluoroquinolonas son muy usadas en ITU debido a su amplio espectro, excelente biodisponibilidad oral, buena tolerancia y efecto postantibiótico, pero debido a su frecuente uso ha habido una notable disminución de la sensibilidad en enterobacterias^{14,15}. En nuestro estudio observamos cómo la reducción de la sensibilidad a ciprofloxacino fue creciente, lo que explica que sea la principal corresponsabilidad en las bacterias productoras de betalactamasas, cuya codificación coexiste en los mismos elementos genéticos.

Los carbapenemes son la opción de primera línea frente a betalactamasas AmpC, aunque en nuestra serie observamos una caída de la sensibilidad a imipenem en las 4 especies entre 2013 y 2015, que podríamos relacionar con su posible uso excesivo. Para ello, cefepime podría ser una alternativa. Imipenem fue de elección durante los años en los que nuestro laboratorio solo recibió muestras hospitalarias. Este fenómeno explicaría la disminución de la sensibilidad para todos los antibióticos estudiados, ya que las bacterias causantes de ITU nosocomial tienen un perfil más resistente.

Aunque en este trabajo se plantea como conclusión el tratamiento dirigido con las alternativas de cefepime e imipenem, hay un elevado porcentaje de sensibilidad al resto de antimicrobianos y, por lo tanto, cualquiera de ellos puede ser de elección en función de la situación clínica del paciente. Si estuviésemos hablando de tratamiento empírico, dada la baja prevalencia de ITU por estos microorganismos, el planteamiento sería diferente. Los antibióticos que conservan una sensibilidad superior al 80% para todas las especies y que, por tanto, supondrían una buena alternativa a los carbapenemes como tratamiento empírico, son gentamicina y ciprofloxacino, a pesar de los estudios que relacionan a este como la corresponsabilidad más frecuente en bacterias productoras de betalactamasas.

Las limitaciones principales de este estudio retrospectivo son la imposibilidad de establecer si los episodios de ITU fueron complicados o no y si se instauró una terapia antibiótica previa. Por ello, puede haber una sobrestimación de la resistencia de los uropatógenos estudiados. Además, el tipo de pacientes varió a lo largo del estudio, lo que puede explicar las fluctuaciones. Por último, no se incluyen enterobacterias con AmpC que se exprese a bajo nivel, como *Escherichia coli*, ni se ha informado de la presencia de betalactamasas AmpC adquiridas en los aislados estudiados.

En conclusión, la especie *E. cloacae*, *M. morgani* y *K. aerogenes* fueron las enterobacterias con betalactamasas AmpC cromosómicas inducibles naturales más frecuentemente aisladas en urocultivo, en las que fue usual la corresponsabilidad a varios grupos de antibióticos. Cefepime sigue siendo una alternativa terapéutica a los carbapenemes por su actividad *in vitro*.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Dos Santos GS, Solidônio EG, Costa MC, Melo RO, de Souza IF, Silvan GR, et al. Study of the Enterobacteriaceae group CESP. (Citrobacter, Enterobacter, Serratia, Providencia, Morganella and Hafnia): A review. En: Méndez-Vilas A, editor. *The battle against microbial pathogens: Basic science, technological advances and educational programs*. Pernambuco: Federal University of Pernambuco; 2015. p. 794–805.
- Gajdacs M, Urbán E. Resistance trends and epidemiology of Citrobacter-Enterobacter-Serratia in urinary tract infections of inpatients and outpatients (RECESUTI): A 10-year survey. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6):E285. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina55060285>
- Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22:161–82.
- Yu WL, Cheng KC, Chi CJ, Chen HE, Chuang YC, Wu LT. Characterisation and molecular epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter cloacae* isolated from a district teaching hospital in Taiwan. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:579–82.
- Cantón R, Oliver A, Coque TM, Varela MC, Pérez-Díaz JC, Baquero F. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacter* isolates in a Spanish hospital during a 12-year period. *J Clin Microbiol*. 2002;40:1237–43.
- Tato-Rodríguez R, Oteo-Iglesias J, Álvarez-García P, Zamora-López MJ, Martínez-López J, Pallarés-González A, et al. Outbreak of multidrug-resistant CTX-M-9-producing *Enterobacter cloacae* complex in an intensive care unit. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34:237–42.
- Meini S, Tascini C, Cei M, Sozio E, Rossolini GM. AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriales: What a clinician should know. *Infection*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-019-01291-9>
- Sorlozano A, Jimenez-Pacheco A, Luna del Castillo JD, Sampedro A, Martínez-Brocal A, Miranda-Casas C, 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;42:1033–8.
- Sorlózano-Puerto A, Gómez-Luque JM, Luna del Castillo JD, 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. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/4909452>
- Maraki S, Mantadakis E, Michailidis L, Samonis G. Changing antibiotic susceptibilities of community-acquired uropathogens in Greece, 2005–2010. *J Microbiol Immunol Infect*. 2013;46:202–9.
- Lorente Garin JA, Placer Santos J, Salvado Costa M, Segura Álvarez C, Gelabert-Mas A. Antibiotic resistance transformation in community-acquired urinary infections. *Rev Clin Esp*. 2005;205:259–64.
- Pigrau C. Nosocomial urinary tract infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:614–24.
- Demir T, Buyukguclu T. Evaluation of the in vitro activity of fosfomicin trometamine against Gram-negative bacterial strains recovered from community- and hospital-acquired urinary tract infections in Turkey. *Inter J Infect Dis*. 2013;17:e966–70.
- Aguinaga A, Gil-Setas A, Mazón Ramos A, Álvaro A, García-Irure JJ, Navascues A, et al. Uncomplicated urinary tract infections antimicrobial susceptibility study in Navarre. *An Sist San Nav*. 2018;2018:59989.
- Tena D, González-Praetorius A, González JC, Heredero E, Illescas S, de Baranda CS, et al. 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.