

Actividad de fosfomicina sobre cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido

Marina de Cueto^a, José R. Hernández^b, Lorena López-Cerero^a, Concepción Morillo^b y Álvaro Pascual^{a,b}

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena. ^bDepartamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla². España.

INTRODUCCIÓN. Las infecciones por enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son un problema emergente en la comunidad y un alto porcentaje de estos aislamientos son causa de infección no complicada del tracto urinario (ITU). El perfil de multirresistencia que expresan estas cepas limita las alternativas para el tratamiento oral de las ITU comunitarias.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se determinó la actividad de fosfomicina (FOS) frente a 428 cepas productoras de BLEE, 290 (68%) *Escherichia coli* y 138 (32%) *Klebsiella pneumoniae*, comparándola con la de amoxicilina-ácido clavulánico (AMC), ciprofloxacino (CIP) y cotrimoxazol (SxT). Las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de AMC, CIP, SxT y la detección de BLEE se determinaron mediante técnica de microdilución y la CIM de fosfomicina mediante técnica de dilución en agar. Las BLEE fueron caracterizadas mediante isoelectroenfoque, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y secuenciación de los genes codificantes, y la relación genética de los aislamientos fue determinada mediante secuencias extragénicas palindrómicas repetidas (REP)-PCR.

RESULTADOS. Entre las 428 cepas estudiadas, 417 (97,4%) resultaron sensibles a fosfomicina (CIM \leq 64 μ g/ml). La tasa de resistencia de *E. coli* fue del 0,3%, muy inferior a la de AMC (11,7%); mientras que en *K. pneumoniae* la tasa de resistencia a FOS fue del 7,2%, igual que a AMC. Las tasas de resistencia a CIP y SxT fueron en ambos casos próximas al 50%. No se encontraron diferencias en la actividad de fosfomicina frente a cepas que expresaban diferentes familias y tipos de BLEE.

CONCLUSIÓN. Fosfomicina mantiene su actividad frente a cepas productoras de BLEE y no presenta resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos.

Palabras clave: Betalactamasas de espectro extendido. Infección urinaria. Infección comunitaria. Resistencia.

Activity of fosfomycin against extended-spectrum β -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*

INTRODUCTION. Infection due to extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing microorganisms is an emerging problem in the community; a high proportion of these microorganisms have been isolated from urine samples of women with uncomplicated urinary tract infections (UTI). The options for oral treatment of uncomplicated UTI are limited because of the multiple drug resistance typical of ESBL-producing strains.

METHODS. The in vitro activity of fosfomycin (FOS) was determined against 428 ESBL-producing strains, including 290 (68%) *E. coli* and 138 (32%) *K. pneumoniae*. Activity of fosfomycin was compared with that of amoxicillin-clavulanate (AMC), ciprofloxacin (CIP) and cotrimoxazole (SxT). MICs of AMC, CIP, and SxT, and detection of ESBL production were tested by the broth microdilution method, whereas FOS MICs were determined by the agar dilution method. ESBLs were characterized by isoelectric focusing, polymerase chain reaction (PCR) and direct sequencing of encoding genes. The genetic relationship among the isolates was determined by REP-PCR.

RESULTS. Among the 428 ESBL-producing isolates studied, 417 (97.4%) were susceptible to FOS (MIC \leq 64 μ g/mL). The resistance rate of *E. coli* to FOS was 0.3%, and was lower than resistance to AMC (11.7%), whereas the resistance rate of *K. pneumoniae* was 7.2% and was equal to resistance to AMC. SxT and CIP were the least active antibiotic agents against ESBL-producing isolates (sensitivity < 50%). There were no differences in fosfomycin activity against strains expressing different types of ESBLs.

CONCLUSION. Fosfomycin showed maintained activity against ESBL-producing strains and did not present co-resistance with other antimicrobial groups.

Key words: Extended spectrum beta-lactamases. Urinary tract infection. Community acquired infection. Resistance.

Correspondencia: Dra. M. de Cueto.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41008 Sevilla. España.
Correo electrónico: m@marinade cueto.e.telefonica.net

Manuscrito recibido el 25-1-2006; aceptado el 24-5-2006.

Introducción

En los últimos años se ha producido un incremento de los aislamientos de cepas de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), posiblemente en relación con el uso generalizado de cefalosporinas de amplio espectro^{1,2}. Además de la presión selectiva ejercida por las cefalosporinas, se ha sugerido que la presión antibiótica global o la que ejercen determinados grupos de antibióticos, por ejemplo, las quinolonas, podrían justificar la diseminación de estas cepas³. Desde su aparición en 1983, las cepas productoras de BLEE se han considerado fundamentalmente como patógenos nosocomiales³⁻⁵, sin embargo, actualmente, las infecciones por enterobacterias productoras de BLEE son un problema emergente en la comunidad. En España, datos del estudio multicéntrico GEIH-BLEE 2000 señalan que el 51% de las cepas de *E. coli* y el 7% de *K. pneumoniae* productoras de BLEE, son de origen comunitario⁶. Actualmente, en nuestro hospital, el 64% de las cepas de *E. coli* y el 36% de *K. pneumoniae* productoras de BLEE proceden de muestras no hospitalarias y un alto porcentaje de estas cepas se aíslan a partir de muestras de orina de mujeres con infección del tracto urinario (ITU) no complicada.

Además de conferir resistencia a todos los betalactámicos, excepto cefamicinas y carbapenemas, los plásmidos que codifican las BLEE contienen, con frecuencia, otros genes de resistencia para distintos antimicrobianos, como aminoglucósidos, tetraciclinas y cotrimoxazol y, especialmente en cepas de *K. pneumoniae*, es también frecuente la resistencia a quinolonas^{7,8}. Excluyendo estos antimicrobianos, las alternativas terapéuticas para el adecuado tratamiento de las ITU comunitarias causadas por cepas productoras de BLEE son muy limitadas.

Entre los antimicrobianos recomendados para el tratamiento de la ITU no complicada de la comunidad, fosfomicina trometamol se considera una alternativa de primera línea por su elevada actividad frente a los uropatógenos más frecuentes⁹⁻¹¹. Sin embargo, su actividad frente a cepas productoras de BLEE no es bien conocida¹².

Este estudio compara la actividad de fosfomicina, frente a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE, con la de los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de las ITU no complicadas, con el objetivo de determinar si fosfomicina puede representar una alternativa válida en el tratamiento las ITU comunitarias causadas por estos patógenos.

Material y métodos

Cepas bacterianas

Se han estudiado 428 cepas productoras de BLEE, 290 (68%) *E. coli* y 138 (32%) *K. pneumoniae*. Entre las cepas estudiadas, 170 *E. coli* y 70 *K. pneumoniae* procedían del estudio multicéntrico GEIH-BLEE 2000 y las restantes, 120 *E. coli* y 68 *K. pneumoniae*, correspondían a aislamientos realizados en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (HUVMS) entre los años 1995-2001. El 65% de las cepas de *E. coli* y el 39% de las cepas de *K. pneumoniae* fueron aisladas a partir de muestras de orina.

Los aislamientos procedentes del estudio multicéntrico incluían 137 cepas de *E. coli* (81%) y 26 de *K. pneumoniae* (37%) no relacionadas

genéticamente, mientras que los aislamientos realizados en el HUVMS incluían 84 cepas de *E. coli* (70%) y cinco de *K. pneumoniae* (7%) no relacionadas genéticamente, con un grupo genéticamente relacionado que comprendía más del 80% de los aislamientos de *K. pneumoniae*^{6,13}.

En ambos estudios, se confirmó la identificación de los aislamientos con el sistema API 20E (BioMérieux) y la producción de BLEE mediante técnica de microdilución siguiendo los criterios del CLSI¹⁴. Las BLEE fueron caracterizadas mediante isoelectroenfoque (IEF), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores específicos para TEM, SHV y CTX-M y secuenciación de los genes codificantes^{6,13}. La relación genética de los aislamientos fue determinada mediante secuencias extragénicas palindrómicas repetidas (REP-PCR)^{6,13}.

Estudio de sensibilidad

Se determinó la actividad *in vitro* de amoxicilina-ácido clavulánico (AMC) (Sigma), ciprofloxacino (CIP) (Sigma) y cotrimoxazol (SxT) (Laboratorios Galoso, Madrid), mediante técnica de microdilución en caldo Mueller-Hinton. La actividad de fosfomicina (Grupo Zambon) frente a las cepas estudiadas se determinó por técnica de dilución en agar Mueller-Hinton suplementado con 25 mg/l de glucosa-6-fosfato (inóculo 5-10⁴ UFC/spot)¹⁴.

La interpretación de resultados se ha realizado siguiendo los criterios del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Al no existir puntos de corte establecidos para determinar la actividad de fosfomicina frente a cepas de *K. pneumoniae*, para la interpretación de estos resultados, se han seguido los criterios establecidos para *E. coli*¹⁴.

Las tasas de resistencia a los antibióticos estudiados, se han calculado considerando como resistentes las cepas con sensibilidad intermedia a cada uno de los antimicrobianos ensayados.

Para evaluar la actividad de fosfomicina frente a aislamientos que producían diferentes tipos de BLEE se han considerado sólo las BLEE presentes en al menos 10 aislamientos, no relacionados genéticamente, y siguiendo este criterio se seleccionaron 38 cepas de *E. coli* que producían SHV-12, 25 cepas CTX-M-9 y 35 con CTX-M-14. Entre las cepas de *K. pneumoniae* se seleccionaron 12 que expresaban TEM-4 y 13 SHV-12.

Resultados

La actividad *in vitro* de los antibióticos estudiados frente a las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE se presenta en la tabla 1. Entre las 428 cepas estudiadas, 417 (97,4%) resultaron sensibles a fosfomicina con CIM ≤ 64 µg/ml. La CIM₅₀ fue de 2 µg/ml y la CIM₉₀ de 32 µg/ml (rango: 0,5-512 µg/ml). La mayoría de los aislamientos con sensibilidad intermedia y todos los resistentes a fosfomicina fueron cepas de *K. pneumoniae*, 4 cepas resistentes (CIM ≥ 256 µg/ml) y seis intermedias (CIM = 128 µg/ml). Estas 10 cepas de *K. pneumoniae*, con sensibilidad intermedia o resistentes a fosfomicina fueron aislamientos no relacionados genéticamente.

Sólo una cepa de *E. coli*, entre las 290 estudiadas, resultó con sensibilidad intermedia a fosfomicina (CIM = 128 µg/ml). Para *K. pneumoniae* las CIM₅₀ y CIM₉₀ de fosfomicina fueron más elevadas que para *E. coli* (CIM₅₀-CIM₉₀ de 16-64 µg/ml frente a 1-4 µg/ml) aunque, el 90% de las cepas se encontraban dentro del rango de sensibilidad.

Los antimicrobianos con menor actividad frente a las cepas estudiadas fueron cotrimoxazol y ciprofloxacino. Las tasas de resistencia de *E. coli* fueron similares para ambos antimicrobianos, alrededor del 67%, mientras que entre las cepas de *K. pneumoniae*, las tasas de resistencia obtenidas fueron del 50 y 35,5%, respectivamente. *E. coli* pre-

TABLA 1. Actividad de fosfomicina comparada con ciprofloxacino, cotrimoxazol y amoxicilina-ácido clavulánico frente a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* productoras de BLEE

Cepas-BLEE	Antimicrobiano	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Rango	Resistencia (%)
<i>E. coli</i> (n = 290)	FOS	1	4	0,5-128	0,3
	CIP	16	128	≤ 0,03-128	67,8
	SxT	16	> 32	≤ 0,015-32	67,5
	AMC	8	32	1-128	11,7
<i>K. pneumoniae</i> (n = 138)	FOS	16	64	1-512	7,2
	CIP	0,25	16	≤ 0,03-128	35,5
	SxT	1	> 32	≤ 0,015-32	50
	AMC	8	16	1-128	7,2

Valores en µg/ml.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CIM: concentración inhibitoria mínima; FOS: fosfomicina; CIP: ciprofloxacino; SxT: cotrimoxazol; AMC: amoxicilina-ácido clavulánico.

TABLA 2. Actividad de fosfomicina frente a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* en relación a las diferentes familias de BLEE expresadas

Cepas-BLEE	Familia BLEE	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Rango
<i>E. coli</i> (n = 290)	TEM (n = 42)	1	4	0,5-16
	SHV (n = 114)	1	4	0,5-64
	CTX (n = 127)	1	4	0,5-128
	CTX + SHV (n = 6)	2	2	0,5-16
<i>K. pneumoniae</i> (n = 138)	TEM (n = 41)	16	128	4-512
	SHV (n = 90)	16	32	1-256
	CTX (n = 7)	16	16	4-64

Valores en µg/ml.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CIM: concentración inhibitoria mínima.

sentó una tasa de resistencia muy baja frente a fosfomicina (0,3%), muy inferior a la observada para amoxicilina-ácido clavulánico (11,7%); mientras que *K. pneumoniae* demostró mayor nivel de resistencia a fosfomicina (7,2%), igual que a amoxicilina-ácido clavulánico.

Las CIM₅₀ y CIM₉₀ de fosfomicina para las cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* que expresaban diferentes BLEE se presentan en las tablas 2 y 3. No se han observado diferencias en la actividad de fosfomicina frente a aislamientos que producían diferentes familias o tipos de BLEE. Aunque, entre los 10 aislamientos de *K. pneumoniae* con sensibilidad intermedia o resistentes a fosfomicina ocho eran productores de una BLEE tipo TEM, sólo se identificaron 2 clones que incluían a siete de estas cepas.

Discusión

El aislamiento de enterobacterias, especialmente cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, productoras de BLEE se ha incrementado significativamente en los últimos años y una alta proporción de estos aislamientos son de origen comunitario.

Datos del estudio multicéntrico GEIH-BLEE 2000, abarcando 40 hospitales distribuidos en la geografía española, ponen de manifiesto que más del 50% de las cepas de *E. coli* productoras de BLEE tienen su origen en la comunidad⁶. En otro estudio, Bou et al¹⁵ han comunicado que 7 de 30 pacientes en los que se aislaron cepas productoras de BLEE nunca habían tenido un contacto previo con el hospital. En la serie de Rodríguez-Baño et al¹⁶, el

TABLA 3. Actividad de fosfomicina frente a cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* en relación a los diferentes tipos de BLEE expresados

Cepas-BLEE	BLEE*	CIM ₅₀	CIM ₉₀	Rango
<i>E. coli</i>	SHV-12 (n = 38)	1	4	0,5-64
	CTX-M-9 (n = 25)	1	2	0,5-128
	CTX-M-14 (n = 35)	1	4	0,5-32
<i>K. pneumoniae</i>	TEM-4 (n = 12)	8	32	4-512
	SHV-12 (n = 13)	16	32	1-64

*Sólo se han estudiado los tipos de BLEE encontrados al menos en 10 aislamientos no relacionados clonalmente.

Valores en µg/ml.

BLEE: betalactamasas de espectro extendido; CIM: concentración inhibitoria mínima.

40% de las cepas de *E. coli* productor de BLEE fueron de origen comunitario, identificándose entre otros factores de riesgo de infección por estas cepas, el uso previo de fluorquinolonas, la diabetes, hospitalización previa y la ITU recurrente.

Aunque no se conocen con exactitud las razones, las cepas de *E. coli* productoras de BLEE se encuentran con mayor frecuencia en pacientes no hospitalizados mientras que las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE son más prevalentes en hospitales, causando brotes epidémicos o situaciones de endemia en determinadas áreas hospitalarias^{17,18}.

El perfil de multirresistencia a antibióticos que expresan estas cepas ocasiona un problema terapéutico importante, tanto en el ámbito hospitalario como en la comunidad.

En el caso de las ITU comunitarias, las tasas de resistencia encontradas para ciprofloxacino y SxT, muy superiores al 20% (tabla 1), desaconsejan el empleo de estos antibióticos como tratamiento empírico en los casos en que por las características del paciente, pueda sospecharse una infección de esta etiología¹⁹. No hay datos concluyentes sobre el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las infecciones producidas por cepas productoras de BLEE, sensibles *in vitro* a esta combinación^{20,21} y aunque en el caso de las ITU, es muy probable que consiga la curación clínica y bacteriológica, las tasas de resistencia en *E. coli*, superiores al 10%, limitan también su uso como tratamiento empírico.

Fosfomicina trometamol se considera un antibiótico de primera línea para el tratamiento de la ITU no complicada ya que mantiene una excelente actividad frente a *E. coli*

que representa el principal agente causal de estas infecciones. En diferentes estudios nacionales, la tasa de resistencia de *E. coli* a fosfomicina se sitúa alrededor del 2%, muy inferior a la de otros antibióticos tradicionalmente recomendados en el tratamiento de las ITU comunitarias, como cotrimoxazol y quinolonas^{9,22}.

En este estudio, ninguna cepa de *E. coli* productor de BLEE resultó resistente a fosfomicina y sólo una cepa entre las 290 estudiadas se catalogó como intermedia (CIM de 128 µg/ml). Entre las cepas de *K. pneumoniae* 128 de las 138 estudiadas (92,8%) resultaron sensibles a fosfomicina (CIM ≤ 64 µg/ml). Estos resultados son similares a los descritos para cepas no productoras de BLEE^{9-11,22,23}.

La baja tasa de resistencia a fosfomicina podría explicarse por su uso exclusivo en humanos y su única indicación como tratamiento en monodosis de la ITU no complicada, que dificulta la aparición de mutantes resistentes o la diseminación de resistencia mediada por plásmidos^{10,24}.

Se ha descrito la diseminación clonal de cepas de *E. coli* resistente a cotrimoxazol en la comunidad²⁵, sin embargo, en nuestro medio, al igual que sucede entre los aislamientos de *E. coli* productores de BLEE estudiados, no parece existir relación clonal entre las cepas de *E. coli* resistentes a cotrimoxazol²⁶. Posiblemente, la diseminación de estos mecanismos de resistencia está en relación con la transmisión vehiculizada por plásmidos en lugar de la diseminación de clones. Por el contrario, las cepas de *K. pneumoniae* productoras de BLEE, aisladas en el mismo ámbito, son cepas genéticamente relacionadas con un grupo mayoritario que incluye más del 80% de los aislamientos.

Nuestro estudio demuestra que fosfomicina mantiene su actividad frente a cepas productoras de diferentes familias y tipos de BLEE y, de momento, no existe resistencia cruzada con otros grupos de antimicrobianos, lo que convierte a este antimicrobiano en una buena alternativa para el tratamiento de la ITU comunitaria causada por estos patógenos multirresistentes.

Agradecimientos

Este estudio se ha realizado bajo los auspicios científicos de La Red Española de Patología Infecciosa (REIPI, Instituto de Salud Carlos III, Madrid).

Los autores expresan su agradecimiento al GEIH por su colaboración en la colección de las cepas y al Grupo Zambon por su colaboración en la financiación del estudio.

Bibliografía

- Bradford PA. Extended spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:933-51.
- Asensio A, Oliver A, González-Diego P, Baquero F, Pérez-Díaz JC, Ros P, et al. Outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as risk factor for colonization and infection. *Clin Infect Dis*. 2000;30:55-60.
- Bermejo J, Lesnaberres P, Arseni N, Gianello M, Notario R, Borda N, et al. Factores de riesgo asociados con las infecciones debidas a *Klebsiella pneumoniae* resistentes a ceftazidima. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:72-6.
- Gniadkowski M. Evolution and epidemiology of extended spectrum β-lactamases (ESBLs) and ESBL-producing microorganisms. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:597-608.
- Kim YK, Pai H, Lee HJ, Park SE, Choi EH, Kim J, et al. Bloodstream infection by extended spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in children: epidemiology and clinical outcome. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1481-91.
- Hernández JR, Pascual A, Cantón R, Martínez-Martínez L. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* productoras de betalactamasas de espectro extendido en hospitales españoles (proyecto GEIH-BLEE 2000). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2003;21:77-82.
- Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, Ko WC, Goznes H, Von Gottberg A, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended spectrum betalactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2000;30:473-78.
- Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Carmelli Y. High level of antimicrobial co-resistance among extended-spectrum betalactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrob Agent Chemother*. 2005;49:2137-9.
- Andreu A, Alos JI, Gobernado M, Marco F, De la Rosa M, García-Rodríguez JA. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23:1-3.
- Marchese A, Gualco L, Debbia EA, Schito GC, Schito AM. In vitro activity of fosfomycin against Gram-negative urinary pathogens and the biological cost of fosfomycin resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:853-9.
- Fuchs PC, Barry AL, Brown SD. Fosfomycin tromethamine susceptibility of outpatient urine isolates of *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* from ten North American medical centres by three methods. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:137-40.
- De Cueto M, López L, Hernández JR, Morillo C, Pascual A. In vitro activity of fosfomycin against extended spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: comparison of susceptibility testing procedures. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:368-70.
- Romero L, López L, Rodríguez Baño J, Martínez-Martínez L, Pascual A. Long-term study of the frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum β-lactamases. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(8):25-31.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing 15th informational supplement. Approved standard M100-S15. Wayne: CLSI; 2005.
- Bou G, Cartelle M, Tomás M, Canle D, Molina F, Moure R, et al. Identification and broad dissemination of the CTX-M-14 beta-lactamase in different *Escherichia coli* strains in the northwest area of Spain. *J Clin Microbiol*. 2002;40:4030-6.
- Rodríguez-Baño J, Navarro MD, Romero L, Martínez-Martínez L, Munain MA, Perea EJ, et al. Epidemiology and clinical features of infections caused by extended spectrum betalactamase producing *Escherichia coli* in nonhospitalized patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1089-94.
- Hernández JR, Cantón R, Martínez-Martínez L, Coque TM, Pascual A, and Spanish group for nosocomial infections (GEIH). *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* producing extended spectrum β-lactamases in Spain: a nationwide study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;21:77-82.
- Pitout JD, Hanson ND, Church DL, Laupland KB. Population-based laboratory surveillance for *Escherichia coli*-producing extended spectrum beta-lactamases. Importance of community isolates with blaCTX-M genes. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1736-41.
- Hooton TM. The current management strategies for community acquired urinary tract infection. En: Stamm WE, editor. *Urinary tract infection. Infectious Disease Clinics of North America*. 2003;17:303-31.
- Spanu T, Luzzaro F, Perilli M, Amicosante G, Toniolo A, Fadda G, and the Italian ESBL study group. Occurrence of extended spectrum beta-lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae* in Italy: implications for resistance to β-lactams and other antimicrobial drugs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:196-202.
- Johnson BM, Biedenbach DJ, Jones RN. Potency and antimicrobial spectrum update for piperacillin/tazobactam: emphasis on its activity against resistant organisms populations and generally untested species causing community acquired respiratory tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;43:49-60.
- Alhambra A, Cuadros JA, Cacho J, Gomes Garcés JL, Alós JI. In vitro susceptibility of recent antibiotic resistant urinary pathogens to ertapenem and 12 other antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53:1090-4.
- Ungheri D, Albini E, Bellucho G. In vitro susceptibility of quinolone resistant clinical isolates of *Escherichia coli* to fosfomycin trometamol. *J Chemother*. 2002;14:237-40.
- Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22 Suppl 2:79-83.
- Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley LW. Widespread distribution of urinary tract infection caused by a multidrug resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med*. 2001;345:1007-13.
- Moreno E, Prats G, Sabate M, Pérez T, Jonson JR, Andreu A. Quinolone, fluoroquinolone, and trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in relation to virulence determinants and phylogenetic background among uropathogenic *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:204-11.