

ETIOLOGÍA Y RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS DE LA INFECCIÓN NO COMPLICADA DEL TRACTO URINARIO

GUILLERMO BERTONI¹, PEDRO PESSACQ¹, MARÍA GRACIELA GUERRINI¹, ANÍBAL CALMAGGI¹,
FERNANDA BARBERIS², LAURA JORGE², PABLO BONVEHI², ELENA TEMPORITI², FABIÁN HERRERA²,
MORA OBED³, BELÉN ALCORTA³, JUAN FARIÁS⁴, ANALÍA MYKIETIUK⁴

¹Hospital General de Agudos R. Rossi, La Plata, ²Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, ³Instituto del Diagnóstico, La Plata, ⁴Instituto Médico Platense, La Plata, Argentina

Resumen La infección urinaria no complicada en mujeres es un motivo frecuente de consulta e indicación de antimicrobianos. El objetivo de este estudio fue definir etiología y resistencia a antimicrobianos en episodios de infección urinaria no complicada. Este estudio prospectivo incluyó mujeres premenopáusicas no embarazadas, con infección urinaria no complicada, que consultaron en un hospital público y tres centros privados de las ciudades de Buenos Aires y La Plata (2011-2013). La edad media de 138 pacientes con infección confirmada por urocultivo fue 28 años. El diagnóstico fue cistitis en 97 (70%) y pielonefritis en 41 (30%). Las frecuencias de los microorganismos aislados fueron: *Escherichia coli* 97 (70%), *Staphylococcus saprophyticus* 24 (17%), *Proteus* spp. 10 (7%), *Klebsiella* spp. 5 (4%), *Enterococcus* spp. 1 (0.7%) y *Pseudomonas aeruginosa* 1 (0.7%). Las frecuencias de resistencia a antimicrobianos fueron: ampicilina-sulbactam 51 (37%), cefalexina 39 (28%), trimetoprima/sulfametoxazol 31 (22%), nitrofurantoina 17 (12%), gentamicina 10 (7%) y ciprofloxacina 7 (5%). La frecuencia de resistencia a ampicilina-sulbactam, trimetoprima/sulfametoxazol y cefalexina es mayor que las previamente publicadas en Argentina, lo que limita su recomendación para el tratamiento empírico. Una mejor comprensión de la etiología y la susceptibilidad antimicrobiana local permite el diseño de pautas más adecuadas para el tratamiento empírico.

Palabras clave: infección urinaria, agentes anti-infecciosos, resistencia a antimicrobianos

Abstrac *Etiology and antimicrobial resistance of uncomplicated urinary tract infections.* Uncomplicated urinary tract infections rank among the most frequent bacterial infections in women in the outpatient setting and represent a major cause of antimicrobial prescription. The aims of this study were to assess frequencies and antimicrobial resistance of current uropathogens causing uncomplicated urinary tract infection. In a prospective multicenter study, patients were recruited in ambulatory settings of four participating hospitals between June 2011 and December 2013. We analyzed 138 patients that met clinical and bacteriological diagnostic criteria. The mean age was 28 years. Cystitis was defined in 70% (n: 97) and pyelonephritis in 30% (n: 41). Frequencies of isolated microorganisms were: *Escherichia coli* 70% (n: 97), *Staphylococcus saprophyticus* 17% (n: 24), *Proteus* spp. 7% (n: 10), *Klebsiella* spp. 4% (n: 5), *Enterococcus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* 1 (0.7%) each. The antimicrobial resistance was: ampicillin-sulbactam 37% (n: 51) cephalixin 28% (n: 39), trimethoprim/sulfamethoxazole 22% (n: 31), nitrofurantoin 12% (n: 17), gentamicin 7% (n: 10) and ciprofloxacin 5% (n: 7). The levels of resistance found for ampicillin-sulbactam, trimethoprim/sulfamethoxazole and cephalixin were higher than those previously reported in Argentina. A better knowledge of the etiology and local antimicrobial susceptibility allows the design of more adequate guidelines for empirical treatment.

Keywords: urinary tract infections, anti-infective agents, drug resistance

La infección urinaria no complicada es aquella que afecta a sujetos con tracto urinario estructuralmente normal y cuyos mecanismos de defensa se encuentran intactos.

Los episodios de cistitis aguda y pielonefritis en mujeres sanas, premenopáusicas no embarazadas son clasificados como tal. Representa una de las causas de consulta más frecuente de la práctica ambulatoria y, por lo tanto, una de las principales causas de prescripción de antimicrobianos. Aproximadamente, 25% a 35% de las mujeres de 20 a 40 años de edad presenta algún episodio de infección urinaria durante su vida¹⁻⁴.

Existen pocos datos recientes de etiología y resistencia a antimicrobianos en esta infección, recogidos desde la

Recibido: 2-I-2017

Aceptado: 1-VI-2017

Dirección postal: Analía Mykietiuik, Boulevard 51 N° 315,1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina

e-mail: analiamykietiuik@hotmail.com

práctica clínica en nuestro país. Esto puede ser debido a la recomendación de iniciar el tratamiento en forma empírica sin necesidad de documentación microbiológica ante síntomas predictores de infección urinaria no complicada baja¹⁻³. Por otro lado, los registros de resistencia obtenidos a partir de informes de laboratorio de urocultivos suelen sobreestimar la verdadera prevalencia de resistencia⁵⁻⁹ debido al sesgo de selección inherente a la indicación de dichos estudios (pacientes que fallaron a tratamientos iniciales, infecciones urinarias complicadas o con factores de resistencia asociados). Una de las metas propuestas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en el último consenso de control de infecciones urinarias no complicadas es la actualización de su etiología⁹. Este contexto plantea la necesidad de estudios prospectivos de etiología y resistencia a antimicrobianos desde la presentación clínica hasta los datos del laboratorio de microbiología. Nuestro objetivo fue definir la etiología y los patrones de resistencia a antimicrobianos de los uropatógenos en mujeres premenopáusicas, no embarazadas, que consultan por infecciones urinarias no complicadas.

Materiales y métodos

Estudio prospectivo, multicéntrico, que incluye mujeres premenopáusicas no embarazadas que consultaron a la guardia de emergencias y consultorios por síntomas de infección urinaria no complicada según definiciones del Consenso Intersociedades para el manejo de las Infecciones Urinarias². El estudio se llevó a cabo entre el 1 de junio de 2011 y el 31 de diciembre de 2013 en el Hospital Interzonal de Agudos Profesor Doctor Rodolfo Rossi (hospital público de la ciudad de La Plata), y las siguientes instituciones privadas: Instituto Médico Platense (sanatorio de la ciudad de La Plata), Instituto del Diagnóstico (clínica de la ciudad de La Plata), y Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno, (CEMIC) (hospital universitario de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires).

Las definiciones clínicas establecidas para cistitis fueron: disuria, polaquiuria, tenesmo y/o hipersensibilidad dolorosa suprapúbica; para pielonefritis aguda: dolor y/o sensibilidad en el flanco y fiebre asociado o no a disuria, tenesmo y polaquiuria. Criterios de inclusión: edad entre 15 años y premenopausa; presencia de uno o más síntomas o signos compatibles con infección urinaria: disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, fiebre, dolor hipogástrico, hematuria y puño percusión positiva; urocultivo con resultado positivo determinado por un recuento de colonias $\geq 10^2$ ufc/ml para *Staphylococcus saprophyticus* y 10^3 ufc/ml para enterobacterias²; firma de consentimiento informado por parte del paciente, o familiar, en caso de ser menor de edad.

Criterios de exclusión: infecciones urinarias recurrentes, definidas como más de 2 episodios en los últimos 6 meses o 3 en el último año; urocultivo con flora polimicrobiana; criterios de infección urinaria complicada: diabetes mellitus, litiasis renal; infección por HIV, cáncer, tratamiento con corticoides (≥ 20 mg de prednisona/día); alteración anatómica del riñón o la vía urinaria y/o diálisis.

Se solicitaron urocultivos durante el período del estudio a las pacientes que cumplían con los criterios clínicos de inclusión con el fin de recolectar muestras para el estudio ya

que, por definición, este grupo no amerita urocultivo y está autorizado el tratamiento empírico de esta condición¹⁻³.

Los datos fueron recolectados a través de interrogatorio clínico y examen físico y registrados en fichas uniformes para todos los centros. El médico tratante clasificó el cuadro clínico en cistitis o pielonefritis según definiciones previas. Las muestras de urocultivo fueron obtenidas por las pacientes mediante la técnica del chorro medio previa retención urinaria mínima de 3 horas e higiene local según criterios publicados en el Consenso Intersociedades para el manejo de las infecciones urinarias². Las muestras fueron procesadas por los laboratorios de microbiología de cada uno de los centros participantes, según procedimientos del *Clinical and Laboratory Standard Investigation* (CLSI) para cultivo y antibiograma. Se evaluó la resistencia a ciprofloxacina, nitrofurantoína, gentamicina, ampicilina-sulbactam, cefalexina y trimetoprima/sulfametoxazol.

Todas las pacientes recibieron tratamiento antibiótico empírico antes de resultado del urocultivo. La prescripción antibiótica fue consignada por el propio médico tratante. No se realizó intervención en la prescripción ni se evaluó respuesta clínica de las pacientes.

El análisis estadístico se realizó con el *software* STATA versión SE12, utilizando el test de Fisher para el análisis de variables categóricas.

El trabajo recibió la aprobación del Comité de Ética independiente de CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno).

Resultados

Fueron evaluadas 180 pacientes, de las cuales 138 cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Sesenta y nueve pacientes fueron enroladas en el Hospital Interzonal de Agudos Profesor Doctor Rodolfo Rossi, de atención pública y las otras 69 pacientes en los centros de atención privada. La edad promedio de las 138 pacientes fue 28 años (rango 16-46, mediana 24). La edad media de las que consultaron en el hospital público fue 27 años (rango 16-46, mediana 24 años) y la de las pacientes atendidas en el ámbito privado fue 30 años (rango 17-54, mediana 27). Noventa y siete (70%) infecciones urinarias fueron categorizadas como cistitis y 41 (30%) como pielonefritis, según criterios definidos previamente. La etiología fue monomicrobiana en los 138 episodios. En 97 episodios se aisló *Escherichia coli* como patógeno responsable (70%), en 24 *Staphylococcus saprophyticus* (17%), en 10 *Proteus* spp. (7%), en 5 *Klebsiella* spp. (4%), en 1 *Enterococcus* spp. (1%) y en 1 *Pseudomonas* spp. (1%). Específicamente, en 97 cistitis la etiología fue: *E. coli* 63% (n: 61), *S. saprophyticus* 21% (n: 20), *Proteus* spp. 10% (n: 10), *Klebsiella* spp. 4% (n: 4), *Enterococcus* spp. 1% (n: 1) y *Pseudomonas* spp. 1% (n: 1). La etiología en pielonefritis fue *E. coli* 88% (n: 36), *S. saprophyticus* 10% (n: 4), *Klebsiella* spp. 2% (n: 1). Esta distribución no varió significativamente entre el ámbito privado y el público (Tabla 1). En la Tabla 2 se observa la resistencia global a antimicrobianos y de *Escherichia coli* de los uropatógenos responsables de los episodios de infecciones urinarias no complicadas. Al analizar la distribución de las

TABLA 1.— Distribución de microorganismos aislados en 138 mujeres con infección urinaria no complicada

Microorganismo	Ámbito público		Ámbito privado		Total	p
	N = 69		N = 69			
	n	(%)	N	(%)	n	(%)
<i>Escherichia coli</i>	49	(71)	48	(69)	97 (70)	0.955
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	13	(19)	11	(16)	24 (17)	0.856
<i>Proteus</i> pp.	4	(6)	6	(9)	10 (7)	0.497
<i>Klebsiella</i> spp.	3	(4)	2	(3)	5 (4)	0.660
<i>Enterococcus</i> spp.	0	(0)	1	(1.5)	1 (1)	0.312
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	(0)	1	(1.5)	1 (1)	0.312

*Ámbito público: H.I.G.A. Rossi. Ámbito privado: Hospital Universitario CEMIC, Instituto Médico Platense, Instituto del Diagnóstico, La Plata.

TABLA 2.— Patrón de resistencia global y de *Escherichia coli* a antimicrobianos en uropatógenos aislados de 138 mujeres con infección urinaria no complicada

Antimicrobiano	Global	<i>Escherichia coli</i>
	N = 138 n (%)	N = 97 n (%)
<i>Ampicilina-sulbactam</i>	51 (37)	41 (42)
<i>Cefalexina</i>	39 (28)	29 (30)
<i>Trimetoprima-sulfametoxazol</i>	31 (22)	25 (3)
<i>Nitrofurantoina</i>	17 (12)	3 (3)
<i>Gentamicina</i>	10 (7)	6 (6)
<i>Ciprofloxacina</i>	7 (5)	3 (3)

resistencias correspondiente al total de cepas aisladas en centros públicos y privados se observa una diferencia estadísticamente significativa en ampicilina-sulbactam: (centro público: 37 (54%) vs. centros privados 14 (20%); p: 0.0002); cefalexina (centro público: 28 (41%) vs. centros privados 11(16%); p: 0.001) y gentamicina (centro público: 9 (13%) vs. centros privados 1 (1%); p: 0.009) (Tabla 3).

Por último, en la Tabla 4 se compararon los resultados del estudio VigiA/SADI⁷ publicados en el año 2007, que analiza la resistencia antibiótica global en 124 episodios de cistitis, con la resistencia antibiótica de las cepas aisladas en los 97 episodios de cistitis del presente estudio. En esta tabla también se compara la resistencia antimicrobiana de los aislamientos de 82 cepas de *E. coli* del estudio realizado en 2001-2003 con las 57 cepas de *E. coli* aisladas en nuestro estudio 2011-2013. Se observan los siguientes porcentajes de resistencia antimicrobiana global: ampicilina-sulbactam 11% vs. 31%, cefalosporinas de 1ra. generación 11% vs. 24%, trimetoprima-sulfametoxazol 12% vs. 21%,

quinolonas 3% vs. 7%, nitrofurantoina 11% vs. 15%. Al comparar los porcentajes de resistencia antimicrobiana en *E. coli* los hallazgos son: ampicilina-sulbactam 10% vs. 36%, cefalosporinas de 1ra. generación 14% vs 25%, trimetoprima-sulfametoxazol 15% vs. 23%,quinolonas 4% vs .5%, nitrofurantoina 2% vs. 3%.

Discusión

El conocimiento de los patrones de sensibilidad de las bacterias más frecuentes que causan infección urinaria en el ámbito local es importante para seleccionar una terapia empírica apropiada. Los datos aquí presentados aportan información actual sobre la microbiología de las infecciones urinarias no complicadas desde la práctica clínica. Este estudio es representativo de la realidad asistencial de nuestro medio y de ese modo tiene una ventaja con respecto a los estudios previos realizados desde el laboratorio a partir de resultados de urocultivos positivos⁷. Las muestras de urocultivo analizadas fueron recolectadas de pacientes sintomáticas mediante estrictos criterios de inclusión y exclusión, sin sesgo de selección. De acuerdo a nuestros resultados, *E. coli* continúa siendo el patógeno predominante en la infección urinaria no complicada^{5, 7, 11} tanto en cistitis como en pielonefritis aguda. En nuestro trabajo, la resistencia a ampicilina-sulbactam, trimetoprima/sulfametoxazol y cefalosporinas de primera generación fue mayor al 20% en cistitis y pielonefritis aguda. Esta frecuencia de resistencia es sensiblemente mayor que la publicada en el estudio argentino realizado por Lopardo y col. en 2007, en el que la resistencia fue 11% para ampicilina-sulbactam, 12% para trimetoprima-sulfametoxazol, y 11% para cefalosporinas de primera generación en cistitis^{2, 7}. El aumento de la resistencia a los antimicrobianos habitualmente usados en el tratamiento empírico oral indica que estos han dejado de ser opciones

TABLA 3.– Comparación de la resistencia a antimicrobianos en infección urinaria no complicada entre centros médicos públicos y privados

Antimicrobiano	Ámbito público	Ámbito privado	p
	N = 69 n (%)	N = 69 n (%)	
Ampicilina-sulbactam	37 (54)	14 (20)	0.0002
Cefalexina	28 (41)	11 (16)	0.001
Trimetoprima-sulfametoxazol	16 (23)	15 (22)	1.000
Ciprofloxacina	4 (6)	3 (4)	1.000
Gentamicina	9 (13)	1 (1)	0.009
Nitrofurantoina	8 (12)	9 (13)	1.000

*Ámbito público: H.I.G.A. Rossi. Ámbito privado: Hospital Universitario CEMIC, Instituto Médico Platense, Instituto del Diagnóstico, La Plata

TABLA 4.– Comparación de frecuencias de resistencia a antimicrobianos en cistitis entre Estudio Vigi-A / SADI. Período 2001-20037 y trabajo actual 2011-2013 global y discriminada para E. coli

Antimicrobiano	Resistencia global		Solo E. coli	
	Vigi-A/SADI	Este trabajo	Vigi-A/SADI	Este trabajo
	n = 124 %	n = 97 %	n = 82 %	n = 57 %
Ampicilina-sulbactam	11	31	10	36
Cefalosporinas 1ra. generación	11	24	14	25
Trimetoprima-sulfametoxazol	12	21	15	23
Quinolonas	3	7	4	5
Gentamicina	–	4	–	2
Nitrofurantoina	11	15	2	3

adecuadas. Se observa una resistencia global significativamente menor en centros privados a ampicilina-sulbactam y cefalosporinas de primera generación con respecto a los centros públicos. Sin embargo, dicha resistencia es superior al 15%, por lo que estos antibióticos no pueden ser considerados opciones terapéuticas. La resistencia a gentamicina es significativamente menos frecuente en el ámbito privado que en el público, pero en ambos casos el porcentaje es bajo y la habilita como opción terapéutica. Si bien existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la resistencia bacteriana en estos tres antibióticos, los resultados finales en ambos ámbitos, obligan a tomar conductas similares.

La cistitis aguda no complicada es una afección leve con una rápida resolución de los síntomas en 25 a 42% de las pacientes aún sin tratamiento. Sin embargo, está asociada con una considerable morbilidad y los antibióticos son rutinariamente prescritos con el primer objetivo de disminuir rápidamente los síntomas³. La elección del tratamiento empírico actualmente es difícil debido al aumento de la resistencia antibiótica, no solo a nivel local, como lo

muestra este trabajo, sino a nivel internacional¹³⁻¹⁷. Las guías de la Sociedad Americana de Infectología sugieren que si en la comunidad la resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol es superior al 20% no se recomienda su uso. La guía de la Sociedad Argentina de Infectología² recomienda trimetoprima-sulfametoxazol como esquema empírico basado en las tasas de resistencia del trabajo de Lopardo y col.⁷. Nuestro trabajo muestra que ya no sería una opción válida de tratamiento empírico, al menos en el área de influencia de los centros asistenciales participantes. Las drogas orales actualmente disponibles para el manejo de esta infección, según nuestros resultados, serían nitrofurantoina y ciprofloxacina. La tendencia actual en tratamientos antibióticos enfatiza la importancia de considerar el impacto ecológico de los antibióticos en la generación de multiresistencia al momento de elegir un agente terapéutico. El tratamiento con un régimen de 5 días con nitrofurantoina monohidrato/macrocristales 100 mg cada 12 horas sería adecuado según los niveles de resistencia registrados y porque, además, no está asociado a impacto ecológico. Las quinolonas son opciones

de segunda línea por el riesgo de resistencia, efectos adversos y riesgo de diarrea por *Clostridium difficile*¹²⁻¹⁷.

Una de las limitaciones del estudio es la falta de prueba de sensibilidad a la fosfomicina trometamol, antibiótico que podría ser una alternativa terapéutica en infecciones urinarias bajas, actualmente en uso en Argentina^{18, 19}. En cuanto al tratamiento de la pielonefritis aguda no complicada, las fluoroquinolonas son los únicos agentes recomendados para el tratamiento ambulatorio¹ y los resultados de nuestro estudio avalan esta opción debido al porcentaje de sensibilidad antibiótica mayor al 90%.

La ubicación geográfica en la provincia de Buenos Aires de los cuatro centros participantes es otra limitación, aunque las realidades socio económicas analizadas incluyen beneficiarios de medicina pública y privada. La opción superadora sería realizar un estudio epidemiológico de similares características a nivel nacional, con prueba de sensibilidad a fosfomicina trometamol.

Debido al cambio en la frecuencia de resistencia a antimicrobianos observada en este estudio con respecto a la observada en años previos, se concluye que es necesario el monitoreo periódico de estos datos para optimizar el tratamiento empírico en esta infección prevalente.

Agradecimientos: Este trabajo recibió la "Beca Estímulo Florencio Fiorini para investigación en Medicina" otorgada por la Fundación Florencio Fiorini y la Asociación Médica Argentina en 2013.

Agradecemos a la Residencia de Medicina Interna y al Servicio de Infectología del Hospital Dr. Rodolfo Rossi de La Plata, así como a los Laboratorios de Microbiología de las Instituciones participantes: Bioq. Jorgelina Smayevsky, Bioq. Rosana Padlog, Bioq. Ana María Monachesi, Bioq. Silvia Pérez, Bioq. Laura Cazzola.

Agradecemos especialmente: al Dr. Carlos Collino por el apoyo brindado para llevar adelante este estudio en el Instituto del Diagnóstico de La Plata; a la Dirección de Investigación de CEMIC por su apoyo para la realización de este estudio.

Agradecemos la colaboración de Juan Gilli con en el procesamiento y análisis estadístico de los datos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. *N Engl J Med* 2012; 366: 1028-37.
- Levy Hara G, Lopardo G. Consenso Intersociedades para el manejo de la infección del tracto urinario. *Rev Panam Infectología* 2007; 9: 57-69.
- 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: e102-e120.
- Miller LG, Tang AW. Treatment of uncomplicated urinary tract infections in an era of increasing antimicrobial resistance. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1048-53.
- Ti TY, Kumarasinghe G, Taylor MB, et al. What is true community-acquired urinary tract infection? Comparison of pathogens identified in urine from routine outpatient specimens and from community clinics in a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 242-5.
- Kahlmeter G, Poulsen HO. Antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* from community-acquired urinary tract infections in Europe: the ECO.SENS study revisited. *Int J Antimicrob Agents* 2012; 39: 45-51.
- Lopardo G, Fridman D, Gonzalez Arzac M, et al. Uropathogen resistance: are laboratory-generated data reliable enough? *J Chemother* 2007; 19: 33-7.
- Guajardo-Lara CE, González-Martínez PM, Ayala-Gaytán JJ. Resistencia antimicrobiana en la infección urinaria por *Escherichia coli* adquirida en la comunidad. ¿Cuál antibiótico voy a usar? *Salud Publica Mex* 2009; 51: 155-9.
- Astete La Madrid S, Flores-Fukuda F, Buckley De Meritens A. Sensibilidad antibiótica de los gérmenes causantes de infecciones urinarias en pacientes ambulatorios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Rev Soc Per Med Inter* 2004; 17: 5-8.
- Karlowsky JA, Kelly LJ, Thornsberry C, et al. Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 2540-5.
- Bantar C, Famiglietti A, Radice M, et al. Sistema informático de resistencia (SIR). Análisis de prevalencia del año 2002/2003. *Bol Asoc Argent Microbiol* 2005; 167: 10-5.
- Johnson L, Sabel A, Burman WJ, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in outpatient urinary *Escherichia coli* isolates. *Am J Med* 2008; 121: 876-84.
- Talan DA, Krishnadasan A, Abrahamian FM, Stamm WE, Moran GJ; EMERGENCY ID NET Study Group. Prevalence and risk factor analysis of trimethoprim-sulfamethoxazole and fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* infection among emergency department patients with pyelonephritis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 1150-8.
- Gupta K. Emerging antibiotic resistance in urinary tract pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 243-59.
- Paterson DL. "Collateral damage" from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 38 (Suppl 4): S341-5.
- Raz R, Chazan B, Kennes Y, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1165-9.
- Gupta K, Hooton TM, Stamm WE. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med* 2001; 135: 41-50.
- Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovil BI, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomicin trometamol (Monuril[®]) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10: 39-47.
- Gágyor I, Bleidorn J, Kochen M, Schmiemann G, Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Ibuprofen versus fosfomicin for uncomplicated urinary tract infection in women: randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 351: h6544.