



Perfil bacteriológico y resistencia antimicrobiana en infecciones del tracto urinario en pacientes de consulta externa del Hospital General Macas. Enero 2023 a junio 2024

Bacteriological profile and antimicrobial resistance in urinary tract infections in outpatients at Macas General Hospital. January 2023 to June 2024

Perfil bacteriológico e resistência antimicrobiana nas infeções do trato urinário em doentes ambulatorios do Hospital Geral de Macas. Janeiro de 2023 a junho de 2024

Narcisa Isabel Guzmán Jara ^I

guzman-narcisa7570@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0009-0003-1480-5803>

Karina Maricela Merchán Villafuerte ^{II}

karina-merchan@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-8059-7518>

Correspondencia: guzman-narcisa7570@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

*** Recibido:** 16 de marzo de 2025 ***Aceptado:** 11 de abril de 2025 *** Publicado:** 09 de mayo de 2025

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

La infección del tracto urinario es común y extendida a nivel mundial en entornos comunitarios y hospitalarios. El aumento de la resistencia antimicrobiana en uropatógenos está limitando las opciones de tratamiento. Por lo tanto, es esencial su seguimiento y del perfil de sensibilidad y resistencia antimicrobiana. El objetivo de este estudio fue evaluar el perfil bacteriológico y la resistencia antimicrobiana en infecciones del tracto urinario en pacientes de consulta externa del Hospital General de Macas de enero 2023 a junio 2024. Se realizó una investigación de diseño observacional, de tipo transversal, analítica y retrospectiva. Se seleccionó, bajo criterios, una muestra representativa de 254 registros de pacientes con urocultivos positivos en el periodo del estudio. En los resultados del perfil bacteriológico se identificaron 9 géneros y 14 especies de uropatógenos bacterianos, con una frecuencia significativamente mayor ($p < 0,01$) para *Escherichia coli* (67,7%), *Klebsiella pneumoniae* (9,8%) y *Proteus mirabilis* (7,9%). La sensibilidad fue variable, demostrándose en $\geq 60,0\%$ ante gentamicina, amikacina, ceftazidima, cefuroxima y cefazolina, con altos porcentajes de resistencia contra β -lactámicos, incluyendo cepas resistentes a múltiples antibióticos. Se encontró una alta asociación ($p < 0,0001$), entre la positividad a los uropatógenos identificados con el perfil de resistencia a β -lactámicos. En conclusión, se demuestra un perfil bacteriológico de las infecciones de tracto urinario similar a lo descrito en el mundo y el país, para uropatógenos comunitarios de infecciones urinarias no complicadas. Sin embargo, el alto porcentaje de resistencia y de cepas multirresistentes, requieren estrategias de control de transmisión y vigilancia continua de los factores implícitos.

Palabras clave: Infección bacteriana; sensibilidad antimicrobiana; urocultivo, uropatógenos.

Abstract

Urinary tract infection is common and widespread worldwide in both community and hospital settings. Rising antimicrobial resistance in uropathogens is limiting treatment options. Therefore, monitoring and assessing antimicrobial susceptibility and resistance profiles is essential. The objective of this study was to evaluate the bacteriological profile and antimicrobial resistance in urinary tract infections among outpatients at the Macas General Hospital from January 2023 to June 2024. An observational, cross-sectional, analytical, and retrospective study was conducted. A representative sample of 254 patient records with positive urine cultures during the study period

was selected based on criteria. The results of the bacteriological profile identified 9 genera and 14 species of bacterial uropathogens, with a significantly higher frequency ($p < 0.01$) for *Escherichia coli* (67.7%), *Klebsiella pneumoniae* (9.8%), and *Proteus mirabilis* (7.9%). Sensitivity was variable, showing $\geq 60.0\%$ for gentamicin, amikacin, ceftazidime, cefuroxime, and cefazolin, with high percentages of resistance against β -lactams, including strains resistant to multiple antibiotics. A high association ($p < 0.0001$) was found between positivity to the identified uropathogens and the β -lactam resistance profile. In conclusion, a bacteriological profile of urinary tract infections is demonstrated similar to that described worldwide and in Spain for community-acquired uropathogens in uncomplicated urinary tract infections. However, the high percentage of resistance and multidrug-resistant strains requires transmission control strategies and ongoing monitoring of underlying factors.

Keywords: Bacterial infection; antimicrobial susceptibility; urine culture; uropathogens.

Resumo

A infecção do trato urinário é comum e disseminada em todo o mundo, tanto em ambientes comunitários como hospitalares. O aumento da resistência antimicrobiana nos uropatógenos está a limitar as opções de tratamento. Por isso, a monitorização do perfil de sensibilidade e resistência antimicrobiana é essencial. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil bacteriológico e a resistência antimicrobiana nas infeções do trato urinário em doentes externos do Hospital Geral de Macas no período de janeiro de 2023 a junho de 2024. Foi realizado um estudo observacional, transversal, analítico e retrospectivo. Uma amostra representativa de 254 registos de doentes com culturas de urina positivas durante o período do estudo foi selecionada com base em critérios. Os resultados do perfil bacteriológico identificaram 9 géneros e 14 espécies de uropatógenos bacterianos, com uma frequência significativamente superior ($p < 0,01$) para *Escherichia coli* (67,7%), *Klebsiella pneumoniae* (9,8%) e *Proteus mirabilis* (7,9%). A sensibilidade foi variável, apresentando $\geq 60,0\%$ à gentamicina, amicacina, ceftazidima, cefuroxima e cefazolina, com elevadas percentagens de resistência contra β -lactâmicos, incluindo estirpes resistentes a múltiplos antibióticos. Foi encontrada uma elevada associação ($p < 0,0001$) entre a positividade aos uropatógenos identificados com o perfil de resistência aos β -lactâmicos. Concluindo, demonstra-se um perfil bacteriológico das infeções do trato urinário semelhante ao descrito a nível mundial e no país, para os uropatógenos adquiridos na comunidade das infeções do trato urinário não complicadas. Contudo,

a elevada percentagem de estirpes resistentes e multirresistentes exige estratégias de controlo da transmissão e monitorização contínua dos factores subjacentes.

Palavras-chave: Infecção bacteriana; sensibilidade antimicrobiana; cultura de urina, uropatógenos.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son infecciones causadas por agentes infecciosos (bacterias, hongos, virus y parásitos) presentes y propagados en cualquier parte [vejiga (cistitis), riñón (pielonefritis), uretra(uretritis), uréteres(uretritis) y orina (bacteriuria)] del tracto urinario. La ITU puede ser asintomática o sintomática y puede ocurrir en individuos con o sin complicaciones (con anomalías estructurales o funcionales) (1).

En comparación con otros uropatógenos, las ITU son las infecciones más comunes y ocurren con frecuencia en la comunidad y en entornos hospitalarios. *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia spp.* y *Citrobacter spp.* son bacterias gramnegativas agentes causales de aproximadamente el 90% de las ITU. Los estreptococos del grupo B, *Enterococcus spp.* y *Staphylococcus spp.* son de las bacterias grampositivas responsables del 10% restante de los casos de ITU. De todos, *Escherichia coli* es el uropatógeno más común y frecuentemente aislado representando el 75-90% de las infecciones bacterianas del tracto urinario (2).

Dependiendo de diferentes factores como la edad, el sexo, el cateterismo, la hospitalización y la exposición previa a antimicrobianos, la frecuencia relativa de patógenos bacterianos tanto grampositivos como gramnegativos, puede variar enormemente, es por ello que en pacientes con ITU es fundamental identificar con precisión el patógeno causal y su patrón de resistencia a los antimicrobianos (RAM). Las ITU no complicadas son una de las indicaciones más comunes para el uso empírico de antibióticos en la comunidad, que debe guiarse por los patrones de resistencia local (3).

Las ITU son más comunes en mujeres que en hombres y se deben principalmente a prácticas poco saludables en su vida diaria. Las causadas por bacterias gramnegativas del orden *Enterobacterales* son las más prevalentes en poblaciones de mujeres en países de ingresos bajos y medios. Las bacterias que causan ITU y sus patrones de RAM pueden diferir dependiendo de si la infección es adquirida en la comunidad (ITU-AC) o adquirida en el hospital (ITU-AH) y plantea una amenaza

para la salud pública en el tratamiento de las ITU, independientemente de las fuentes de infección (4).

Anualmente, 150 millones de personas son diagnosticadas con ITU en todo el mundo, lo que impone una importante carga económica a la sociedad y, dan lugar a una alta morbilidad y mortalidad (1). En Etiopía, se demostró 20,6% de bacteriuria, evidenciando *Escherichia coli* (42,6%), *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas spp.* con 10,7%, cada uno. Los aislamientos ambulatorios mostraron una frecuencia de RAM del 64% y 78,6% a amoxicilina-ácido clavulánico y tetraciclina, respectivamente (3). También, se ha informado de una alta frecuencia de *Enterobacteriaceae* involucradas en ITU en varios países de África, con 89,17% en Nigeria; 39,13% en Uganda; 10,1% en Ghana y 21,2% entre los niños de Gambia (5). En Camerún se detectó una prevalencia de Enterobacterias del 31,62% en pacientes con ITU, 79,41% para *Escherichia coli* y 14,7% *Klebsiella pneumoniae*. Alrededor del 82% de los aislados fueron resistentes a múltiples fármacos (MDR) (6).

Debido a los cambios fisiológicos durante el embarazo, las gestantes son propensas a desarrollar ITU recurrentes y pielonefritis, que pueden dar lugar a resultados obstétricos adversos, como prematuridad y preeclampsia. Un estudio de revisión reciente en embarazadas en América Latina demostró 7,54% de ITU y 2,34% de pielonefritis, lo que representa una prevalencia más alta de bacteriuria que las mujeres embarazadas a nivel mundial (7). En Cuba, un estudio reciente muestra 68,3% de prevalencia de *E. coli* causante de ITU y resistentes a los antibióticos más comunes utilizados en la práctica médica y la circulación comunitaria de aislamientos productores de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) (8).

En Ecuador, se registra un estimado de 66.000 casos de ITU al año. Según datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC), las ITU son una causa importante de morbilidad en el país, en el año 2022 se registraron 18.317 egresos hospitalarios por trastornos del sistema urinario y 11.909 infecciones de las vías genitourinarias (9). Asimismo, un estudio reciente en mujeres indígenas con ITU, demostró en el perfil de sensibilidad antimicrobiana de los aislados bacterianos que el 59% eran cepas MDR y 31% BLEE, indicando que, al comparar con informes previos, la resistencia a la nitrofurantoína y la fosfomicina mostró un aumento del 25% y el 15%, respectivamente (10). Otro estudio reciente en este país, en embarazadas demostró una prevalencia global de ITU de 37,7% donde *Escherichia coli* fue la causa más frecuente, y el antecedente de ITU previa al embarazo, fue el principal factor de riesgo identificado (11).

La RAM sigue siendo un problema de salud mundial con graves repercusiones sociales y económicas. Las enterobacterias MDR y productoras de BLEE, son patógenos de prioridad crítica para la salud pública, que requieren urgentemente la investigación y el desarrollo de nuevos fármacos y el seguimiento continuo de sus patrones de resistencia y sensibilidad. En Ecuador se observa una alta incidencia de RAM, sin embargo, faltan investigaciones que incluyan diferentes instituciones de salud y áreas geográficas en el país. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo evaluar el perfil bacteriológico y la resistencia antimicrobiana en infecciones del tracto urinario en pacientes de consulta externa del Hospital General de Macas en el periodo enero 2023 a junio 2024.

Situación problemática

Las ITU son la segunda infección más común, especialmente entre las mujeres, y representan aproximadamente 8,3 millones de visitas al hospital cada año, y su recurrencia provoca graves problemas de salud. Las ITU se presentan tanto en hombres como en mujeres, aunque estas son más susceptibles (12). Cada año, aproximadamente 250 millones de personas son diagnosticadas con ITU. En las niñas, el número estimado es de 0,5 por persona por año. Además, las infecciones repetidas son comunes entre el 80% de las personas infectadas; generalmente dentro de un período de 3 meses desde la infección original. La incidencia de ITU aumenta a medida que avanza la edad y comienza la actividad sexual. La literatura científica disponible sugiere que varios factores relacionados con las ITU incluyen la educación, el estado socioeconómico, el estado civil, el estado menstrual, la dieta y los antecedentes de ITU (13-14).

La infección del tracto urinario es la segunda causa de consulta en la atención primaria de salud. Las infecciones bacterianas son las más frecuentes, de las cuales *Escherichia coli* es el principal agente etiológico. La RAM y la multirresistencia dificultan el tratamiento comunitario eficaz, especialmente si la resistencia es causada por la producción de BLEE. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que la sensibilidad a los antimicrobianos se evalúe en diferentes regiones del mundo en diferentes momentos (8).

El tratamiento y la terapia de las ITU se determinan experimentalmente mediante pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. Sin embargo, en muchos países de ingresos bajos se observa que, debido al alto nivel de pobreza, analfabetismo y malas prácticas de higiene, la fácil disponibilidad y el bajo costo de los medicamentos, la prescripción, el uso incontrolado de antibióticos y la falta de instalaciones de laboratorio rápidas para realizar pruebas de sensibilidad,

contribuyen a la aparición de infecciones bacterianas resistentes, especialmente en uropatógenos (15).

En Ecuador, la mayoría de los centros de salud recopilan información en el informe anual que nutre al Sistema Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos, a cargo del Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), el cual, a su vez, contribuye a la Red Latinoamericana de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) en la región. Estas redes son esenciales para entender la información sobre la sensibilidad a los antibióticos a nivel local y regional y ayudan a elegir los antibióticos empíricos correctos y a prevenir el uso de terapias que impliquen mayores gastos (16). Tras estudios realizados en Ecuador a nivel hospitalario y comunitario en 671 informes de urocultivo, se ha evidenciado que 96,4% de las muestras son de pacientes de sexo femenino y un 3,6% masculino, y se encontró mayor prevalencia en pacientes de 40 años de edad. El 7,62% de las muestras resultaron BLEE positivas, demostrándose que este mecanismo de resistencia circula en los dos escenarios (17).

Las cepas resistentes de bacterias pueden acelerarse y propagarse mediante la transferencia de genes resistentes entre especies y géneros a través de la transferencia horizontal de genes (transformación, transducción o/y conjugación) con elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones o/y bacteriófagos). Este proceso da como resultado el desarrollo y la difusión de nuevas variedades de RAM y nuevos mecanismos de resistencia entre uropatógenos contra varias clases de agentes antimicrobianos de uso común (activación enzimática a través de las Betalactamas de tipo BLEE, AmpC y Carbapenemasas). Dado que las tasas de RAM de las bacterias patógenas pueden variar de un país a otro, a nivel regional y local, y también pueden cambiar rápidamente con el tiempo, es necesario monitorearlas y gestionarlas de cerca debido a sus implicaciones e impactos en la salud pública (18).

La relevancia del cribado universal con urocultivo en diferentes grupos poblacionales y de riesgo sugiere que las investigaciones futuras deben evaluar los perfiles de sensibilidad microbiana de los uropatógenos aislados a nivel mundial. La ITU es una afección de alta prevalencia que puede afectar a personas de todas las edades y supone un riesgo significativo para la salud mundial en términos de morbilidad y mortalidad. La aparición de bacterias resistentes a múltiples fármacos se suma a la complejidad de este problema de salud pública (19).

La infección del tracto urinario (ITU) sigue siendo la infección más común y extendida en todo el mundo, tanto en entornos comunitarios como hospitalarios. El rápido aumento de la resistencia a

los antibióticos (RAM) de los uropatógenos está dando lugar a opciones de tratamiento limitadas. Por lo tanto, comprender los uropatógenos actuales y sus sensibilidades a los antimicrobianos es esencial para un tratamiento eficaz de la infección del tracto urinario y contribuir a disminuir la morbilidad asociada y las complicaciones que pudieran generarse como la pielonefritis y urosepsis, entre otras, y que pudieran llegar a ser letales (3). La RAM supone una carga importante para los sistemas sanitarios y económicos mundiales y la prevalencia de la RAM en las ITU adquiridas en la comunidad es cada vez mayor (7). Por lo que es evidente el aporte científico y social de esta investigación en un campo escasamente descrito en el país a pesar de ser vigilado y monitoreado por el sistema de salud nacional.

Se necesitan estimaciones precisas de la carga clínica y económica de la RAM para respaldar la priorización de los recursos médicos y las evaluaciones de la relación coste-eficacia de las intervenciones para las ITU. En Ecuador ha sido evidente una mayor prevalencia de ITU en mujeres y 7,62% de las muestras resultaron BLEE positivas en bacteria uropatógenas, demostrándose que este mecanismo de resistencia circula tanto a nivel hospitalario como comunitario (17). Un antecedente local de la ciudad de Macas capital de la provincia, evidenció una prevalencia de ITU de 55,6% y los principales agentes etiológicos fueron *Escherichia coli* (88,0%), *Klebsiella spp.*, (7,5%), y *Proteus spp.* (2,4%) con mayor prevalencia en mujeres adultas y con niveles variables de RAM en estos aislados, especialmente cepas BLEE en el 15,5% (20). Estos hallazgos se traducen en un serio problema de salud en la población objeto de estudio de esta investigación, quienes además serían los beneficiarios directos, al identificar alternativas terapéuticas específicas, según la sensibilidad y el patron RAM de los uropatógenos que se identifiquen en el perfil microbiológico de sus muestras, propósito fundamental de esta propuesta de investigación.

Este estudio, además de ser viable y factible por contarse con los recursos necesarios para su ejecución, enfatiza la necesidad de realizar pruebas de detección y monitoreo sistemáticos de la sensibilidad y de RAM en los uropatógenos en los pacientes en los centros de atención de salud y en los entornos comunitarios. Por lo tanto, con este estudio se estaría fortaleciendo la vigilancia de las RAM en la provincia, contribuyendo a implementar programas de optimización del uso de antimicrobianos en el país y con las medidas de prevención y control de infecciones, acciones cruciales propuestas por la OMS y la Red Latinoamericana y del Caribe de Resistencia a los Antimicrobianos, de la cual forma parte Ecuador.

Este contexto refuerza la relevancia científica de la presente propuesta de investigación en un grupo de muestras de urocultivos de pacientes de atendidos en consulta externa del Hospital General de Macas en la provincia de Morona Santiago durante el periodo de enero 2023 a junio de 2024, donde se determinará retrospectivamente el perfil bacteriológico en las infecciones de vías urinarias, se analizará la sensibilidad antimicrobiana y los patrones de resistencia a los antibióticos más utilizados y se relacionarán las variables del estudio.

Antecedentes

Mendieta Astudillo y col. (17) en el año 2021 publicaron el estudio transversal sobre frecuencia de BLEE, AmpC y Carbapenemasas en muestras de urocultivo, en cepas de *Escherichia coli* de origen comunitario en Cuenca- Ecuador. La población estuvo constituida por 671 informes de urocultivo, los cuales fueron realizados por técnicas microbiológicas estándar. El 96,4% de las muestras fueron de pacientes de sexo femenino y 3, 6% masculino, la mayor prevalencia fue en pacientes de 40 años de edad. El 7,62% de las muestras resultaron BLEE positivas y 0,13% AmpC. Los antibióticos con un mayor índice de efectividad para tratar *Escherichia coli* productora de BLEE fueron Nitrofurantoína, Gentamicina y Fosfomicina, sin embargo, los antimicrobianos como Ampicilina presentaron una resistencia del 100% y Trimetoprin sulfametoxazol del 72,41%. Se concluye que la detección de frecuencia de enzimas BLEE, AmpC y Carbapenemasas orienta a un tratamiento terapéutico adecuado.

Girma y Aemiro (3) publicaron en el año 2022 el estudio transversal sobre perfil bacteriano y patrones de sensibilidad antimicrobiana de pacientes con ITU en Etiopía. Se recolectaron muestras de orina de 141 personas con sospecha de ITU para identificación bacteriológica y pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos. El 20,6% de los pacientes, mostraron bacteriuria significativa. *Escherichia coli* tuvo la mayor proporción de aislados (42,6%), seguido de *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas spp.* (10,7%); los aislamientos ambulatorios mostraron una resistencia del 64% a amoxicilina-ácido clavulánico y 78,6% a tetraciclina, mientras que los hospitalizados mostraron 63,9% y 87,2% de resistencia a cefalexina y tetraciclina. Concluyen que es una prioridad el seguimiento periódico de la etiología y la sensibilidad a los fármacos, junto con la educación sanitaria sobre la transmisión y causas de las ITU.

Carmona-Cartaya y col. (8) en el 2022 publicaron el estudio sobre *Escherichia coli* uropatógena adquirida en la comunidad, sensibilidad antimicrobiana y detección de BLEE en Cuba. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal que incluyó 281 aislados de *Escherichia coli* adquiridas

en la comunidad. Se utilizó el método de difusión en disco para determinar la sensibilidad y de disco combinado para identificar BLEE. El 68,3% fueron resistentes a ampicilina, 54,8% a ciprofloxacino y 49,5% a trimetropin- sulfametoxazol. No se detectó resistencia a colistina. El 14,2% fue susceptible a los 8 antibióticos evaluados; 22,1% mostró resistencia a solo 1 antibiótico y 63,7% a 2 o más antibióticos. En la determinación de BLEE, 34,5% presentó zonas de inhibición ≤ 14 mm con cefazolina. Concluyen que la resistencia de *Escherichia coli* uropatógena a los antibióticos más utilizados en la práctica médica comunitaria es muy común, y las bacterias productoras de BLEE son el mecanismo de resistencia.

García y López (20) en el año 2022 publicaron el estudio descriptivo retrospectivo sobre la caracterización de la infección urinaria adquirida en la comunidad IESS Macas período 2019-2020. Incluyeron 1488 registros de urocultivos, recopilados de la base de datos del laboratorio de microbiología del Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Macas. La prevalencia de ITU fue 55,6%; los principales agentes etiológicos fueron *Escherichia coli* (88,0%), *Klebsiella spp.*, (7,5%), y *Proteus spp.* (2,4%). Las ITU y la infección por *Escherichia coli* fueron mayores en mujeres adultas. La mayor frecuencia de resistencia de *Escherichia coli* fue para cefazolina, trimetoprim- sulfametoxazol y norfloxacina por encima del 35% y para *Klebsiella spp.* fue norfloxacina y cefazolina por encima de 7%. Concluyen que el agente causal continúa siendo *E. coli* y el tratamiento debería incluir gentamicina, amikacina y nitrofurantoina.

Reda y col. (1) en el estudio transversal de base institucional publicado en el año 2023 sobre antibiograma de uropatógenos y factores de riesgo asociados entre estudiantes universitarias asintomáticas en Etiopía, incluyeron 422 estudiantes mujeres en edad reproductiva (15 a 49 años). Se recopilaron características sociodemográficas y clínicas mediante cuestionarios estructurados. Las muestras de orina se procesaron según los procedimientos operativos estándar. La prevalencia global de ITU fue de 24,6%. La prevalencia de bacteriuria y candiduria asintomáticas fue de 13,5% y 11,1%, respectivamente. Los uropatógenos predominantes fueron *Staphylococcus saprophyticus* (23,1%), seguido de *Candida tropicalis* (22,1%), *Candida albican* (9,6%), *Candida krusei* (8,7%) y *Escherichia coli* (7,7%). Los aislamientos bacterianos gramnegativos mostraron un mayor nivel de resistencia a amoxicilina-ácido clavulánico (92,3%). Se observó MDR en 87,7% de los uropatógenos bacterianos. Concluyen que se detectó una prevalencia significativa de uropatógenos y una alta resistencia de los aislamientos bacterianos a los fármacos comúnmente prescritos.

Kebbeh y col. (5) en el año 2023 publicaron el estudio analítico transversal de patrones de sensibilidad a los antibióticos de las bacterias uropatógenas en el Hospital General Kanifing, en Gambia. Se incluyeron 422 pacientes con sospecha de ITU. Se recopilaron datos sobre factores de riesgo sociodemográficos y de otro tipo mediante un cuestionario estructurado previamente probado. El 82,5% eran mujeres. La prevalencia de ITU adquirida en la comunidad fue del 12,8%. Concluyen que *Escherichia coli* fue el aislado más prevalente (74,1%), seguido de *Klebsiella spp* (8,5%). La RAM fue más alta para ampicilina (87,0%), trimetropin-sulfametoxazol (77,8%) y tetraciclina (75,9%). La sensibilidad fue del 77,8% para nitrofurantoína y del 75,9% para ceftazidima. La vigilancia sistemática de la sensibilidad de las bacterias uropatógenas sería útil para informar sobre la elección de antibióticos.

de Souza y col. (7) en el año 2023 publicaron el estudio de revisión sistemática y metanálisis sobre el perfil bacteriano y prevalencia de ITU en embarazadas en América Latina. Para identificar los estudios se realizaron búsquedas sistemáticas de palabras clave en las bases de datos electrónicas Medline/PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science y Bireme/Lilacs y Google Scholar. Se identificaron 253.550 citas; 67 cumplieron con los criterios de inclusión y correspondientes a una muestra de 111.249 gestantes de nueve países de Latinoamérica. Las tasas de prevalencia de bacteriuria asintomática, ITU baja y pielonefritis se estimaron en 18,45%, 7,54% y 2,34%, respectivamente. Se concluye que las mujeres embarazadas en América Latina presentan una prevalencia más alta de bacteriuria, ITU y pielonefritis que las embarazadas a nivel mundial.

Mera-Lojano y col. (11) en el año 2023 publicaron la investigación transversal sobre prevalencia y factores de riesgo de ITU en embarazadas en Ecuador. En el estudio se incluyeron 570 mujeres embarazadas, analizando la prevalencia y los factores de riesgo mediante intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y razones de momios (RM). Se identificó una prevalencia global de ITU del 37,7%, siendo *Escherichia coli* la causa más común (65,4%), seguida por *Staphylococcus spp.* (21,8%). Las edades de las gestantes fluctuaron entre 12 y 45 años, mostrando un mayor riesgo de ITU aquellas con antecedentes de infección, diabetes mellitus y sobrepeso. En cuanto al tiempo de gestación, el tercer trimestre se destacó como un factor protector frente a las ITU. Se concluyó que la prevalencia de ITU en las gestantes fue elevada, con *Escherichia coli* como el principal agente etiológico, y los antecedentes de ITU previa al embarazo como el principal factor de riesgo.

Bastidas-Caldes y col. (10) en el estudio transversal publicado en el año 2024 sobre identificación molecular y patrones de RAM de enterobacterias en ITU en mujeres indígenas de Ecuador:

abordaje de la identificación microbiológica errónea. Los uropatógenos se identificaron mediante cultivo y tipificación bioquímica. La identificación morfológica se verificó dos veces mediante PCR y secuenciación de ADN. Se encontró una tasa de identificación errónea del 32% entre la identificación bioquímica y molecular. Usando métodos tradicionales, *Escherichia coli* estuvo subrepresentada en un 26,19%, mientras que *Klebsiella oxytoca* estuvo sobrerrepresentada en un 92,86%. El perfil de sensibilidad mostró que el 59% de los aislamientos eran cepas MDR y el 31% producía BLEE. Concluyen que las ITU adquiridas en mujeres indígenas de Otavalo fueron causadas principalmente por *Escherichia coli* y *Klebsiella spp.* La identificación molecular reveló una alta tasa de identificación errónea mediante técnicas bioquímicas y microbiológicas estándar, lo que podría conducir a prescripciones incorrectas de antibióticos.

Fetene y col. (19) en el año 2024 publicaron la investigación transversal sobre perfiles bacterianos, patrones de sensibilidad a antibióticos y factores asociados de ITU entre estudiantes universitarios sintomáticos en Etiopía Oriental. Se incluyeron 281 estudiantes utilizando una técnica de muestreo aleatorio sistemático. Los datos se recopilaron mediante un cuestionario autoadministrado. La prevalencia global de ITU entre los estudiantes fue del 18,1%. Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* (33,3%) y *Staphylococcus epidermidis* (29,4%). Las bacterias gramnegativas demostraron una alta resistencia a ceftazidima (100%), penicilina (96%), ampicilina (92%) y tetraciclina (71%). Las bacterias gramnegativas mostraron tasas de resistencia altas a ceftazidima (100%), penicilina (96%), ampicilina (92%) y tetraciclina (71%). Las grampositivas exhibieron una resistencia significativa a ceftazidima (100%) y ampicilina (81%). Los aislamientos MDR constituyeron una prevalencia global de 68,6%. Concluyen que, los estudiantes universitarios mostraron una prevalencia más alta de ITU en comparación con estudios anteriores realizados en África. Es crucial monitorear las ITU regularmente y la proliferación de bacterias resistentes a los antibióticos entre los estudiantes universitarios.

Taha (21) en el año 2024 publicó el estudio sobre perfil bacteriológico, sensibilidad antimicrobiana y factores asociados a la ITU en embarazadas en Irak. Se recogieron muestras de orina y datos clínicos de 5.042 mujeres embarazadas. Todas las muestras se cultivaron en medios adecuados y se identificaron mediante métodos microbiológicos estándar. Las mujeres embarazadas se agruparon en un grupo con ITU sintomática, un grupo con bacteriuria asintomática y un grupo de control. Se encontró bacteriuria significativa en el 12,4% de los casos, y 31,68% tuvieron ITU sintomática, de las cuales 43,59% fueron diagnosticadas durante el tercer trimestre. La especie

bacteriana aislada más común fue *Escherichia coli*, sensible a fosfomicina (100%), meropenem (99,45%) y nitrofurantoína (97,8%). Se concluye que las embarazadas tienen mayor probabilidad de desarrollar ITU en el tercer trimestre.

Shawkat y Yassin (22) en el año 2024 publicaron el estudio transversal sobre prevalencia de bacterias uropatógenas resistentes a múltiples fármacos con patrones de sensibilidad a antibióticos entre la comunidad y los pacientes hospitalizados durante las olas de COVID-19 en Irak. Se incluyeron 3877 pacientes y se utilizó el sistema compacto VITEK-2 con pruebas bacteriológicas estándar para identificar las bacterias y confirmar su sensibilidad a los antibióticos. Del total, 9,8% tuvieron crecimiento positivo. De éstos, 34% fueron hombres y 65% mujeres; 43,3% pacientes en el rango de edad de 15 a 40 años desarrollaron ITU esporádicas atribuidas a bacterias gramnegativas. Las cepas más comunes fueron *Escherichia coli* (88,8%) y *Staphylococcus aureus* (20,9%). Los individuos hospitalizados tuvieron niveles más altos de resistencia y gran sensibilidad a los mismos antibióticos. Concluyen que los gérmenes gramnegativos entre las mujeres se observaron predominantemente con una resistencia a múltiples fármacos (MDR) extremadamente alta.

Mukomena y col. (23) publicaron el estudio transversal en el año 2024 sobre perfiles de resistencia a los antimicrobianos (RAM) y factores de riesgo asociados a la infección nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* entre pacientes de dos centros de atención de salud terciarios en las provincias de Lusaka y Copperbelt, en Zambia. Se examinaron muestras clínicas para cultivo bacteriológico en 841 pacientes con contacto hospitalario actual o previo. 13,7% fueron diagnosticados con *Pseudomonas aeruginosa*. Las ITU asociadas al catéter (57%) fueron las más frecuentes. Los aislados fueron susceptibles a amikacina con una alta prevalencia de RAM (73,6%). Se concluye que *Pseudomonas aeruginosa* resistente a múltiples fármacos prevalece en los hospitales de Zambia y posiblemente en todo el país.

Adouane y col. (24) en la investigación publicada en el año 2024 sobre comprensión de la diversidad bacteriana, dinámica de infecciones y prevención de la RAM en Argelia, analizaron los datos de 1.750 pacientes ambulatorios y 920 pacientes hospitalizados, de los cuales el 1,6% y el 8,47% respectivamente tenían diversas infecciones bacterianas. El análisis reveló que las ITU fueron las más prevalentes con un 41,01%, afectando particularmente a las mujeres. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli* seguido de *Klebsiella ornithinolytica*. Un estudio comparativo de los perfiles de sensibilidad a los antibióticos reveló una

resistencia más pronunciada en las cepas gramnegativas, en particular a amoxicilina/ácido clavulánico, tetraciclina, gentamicina, cloranfenicol y ampicilina. Por el contrario, las cepas de pacientes ambulatorios mostraron una mayor resistencia a la colistina. Concluyen que estos resultados son esenciales para orientar la terapia con antibióticos y mejorar los resultados clínicos, contribuyendo así a los esfuerzos de medicina de precisión y administración de antimicrobianos. Bayaba y col. (6) en el 2025 publicaron el estudio transversal sobre la alta prevalencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos y productoras de BLEE aisladas de infecciones del tracto urinario en pacientes de Camerún. Se recogieron y analizaron un total de 215 muestras de orina. Las cepas se identificaron utilizando el kit Enterosystem 18R. Se determinó una prevalencia para Enterobacterias del 31,62%, con una prevalencia del 79,41% y del 14,70% para *Escherichia coli* y *K. pneumoniae*, respectivamente. La prevalencia general de Enterobacterias BLEE fue del 64,7%. Alrededor del 82% de los aislados fueron MDR y se observó un alto nivel de resistencia para amoxicilina + ácido clavulánico y ceftazidima. Concluyen que los hallazgos resaltan la alta carga de aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a múltiples fármacos y BLEE en las infecciones urinarias.

Fundamentación Teórica

Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las infecciones más comunes a nivel mundial, afectando notablemente la calidad de vida del paciente y planteando desafíos clínicos y económicos importantes. Las ITU presentan diversas etiologías y severidades clínicas, desde una simple cistitis hasta pielonefritis y sepsis potencialmente mortal. El diagnóstico puede ser un desafío, debido a la falta de pruebas validadas y altamente precisas. El manejo se complica aún más por la evolución de la resistencia a múltiples fármacos (RAM). A pesar de los avances en el diagnóstico y el tratamiento, las ITU pueden causar una alta morbilidad y mortalidad, con profundas implicaciones tanto en la comunidad como en los entornos de atención de la salud (25). Debido a su complejidad, en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las ITU participan varias especialidades del equipo de salud. Las presentaciones clínicas de estas infecciones varían ampliamente, desde infecciones benignas y sin complicaciones hasta afecciones graves como ITU complicadas, pielonefritis e incluso urosepsis. Si bien la incidencia general de sepsis está disminuyendo, ha habido un aumento notable de las ITU graves. La RAM ha surgido como un importante problema de salud mundial, en particular para las ITU complicadas, incluida la

pielonefritis, y se encuentra cada vez más en la práctica clínica diaria, lo que plantea desafíos para un tratamiento eficaz (26).

El grupo de expertos en infecciones urológicas de la Asociación Europea de Urología (AUE) ha elaborado directrices clínicas para dotar a los profesionales sanitarios de conocimientos y recomendaciones basados en la evidencia para el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de las infecciones urinarias y las infecciones de las glándulas accesorias masculinas. Las directrices también abordan aspectos cruciales de salud pública, como el control de infecciones y la gestión de los antimicrobianos. Cabe destacar que las guías clínicas presentan la mejor evidencia disponible para los expertos. Sin embargo, seguir las recomendaciones de las guías no necesariamente dará como resultado el mejor resultado (27).

Las infecciones urinarias están entre las infecciones bacterianas más comunes. No obstante, presentan una amplia variedad de fenotipos clínicos, que abarcan desde cuadros leves y no complicados hasta condiciones más complejas y severas, dependiendo de factores como la localización de la infección, el agente causal y las características individuales del paciente hasta infecciones urinarias complicadas, pielonefritis y urosepsis grave. Por lo tanto, es importante la estratificación de los pacientes con ITU. Hay múltiples sistemas para describir y clasificar las infecciones del tracto urinario (ITU), todos basados en el principio de que las ITU complicadas presentan un mayor riesgo de recurrencia, cronificación, progresión o desenlaces graves en comparación con las ITU no complicadas. La fisiopatología de estas infecciones y las estrategias terapéuticas de las ITU complicadas y la pielonefritis están determinadas más por factores del huésped que por atributos del patógeno. Las ITU complicadas y la pielonefritis se asocian con altas tasas de RAM entre las patógenas causales (28).

Las ITU se caracterizan según varios esquemas y terminologías, que son relevantes para su diagnóstico. Anatómicamente, las ITU inferiores se limitan a la vejiga (cistitis) y/o la uretra, mientras que las ITU superiores implican el ascenso a los riñones (pielonefritis). Estas últimas se asocian más comúnmente tanto con bacteriemia (una condición definida microbiológicamente) como con urosepsis (definida clínico-patológicamente), aunque pueden ocurrir solo con cistitis. Las ITU pueden definirse además según los factores de riesgo del paciente. La ITU no complicada afecta a mujeres no embarazadas, inmunocompetentes sin anomalías estructurales/funcionales del tracto urinario u otras condiciones predisponentes (28).

Existen varios sistemas de clasificación para describir y clasificar las ITU, con el fundamento común de que los riesgos de recurrencia, progresión, estado crónico y resultados graves son peores para las ITU complicadas que para las no complicadas. La bacteriuria asintomática (BUA) es común y corresponde a la colonización comensal. En un individuo sin síntomas del tracto urinario, la BUA se define como una muestra de orina de chorro medio que muestra un crecimiento bacteriano $>10^5$ UFC/ml en dos muestras consecutivas en mujeres y en una sola muestra en hombres (29).

La cistitis no complicada se define como una inflamación aguda, esporádica o recurrente de la vejiga, que afecta exclusivamente a mujeres no embarazadas y sin alteraciones anatómicas o funcionales relevantes en el tracto urinario, ni comorbilidades asociadas. Entre los factores de riesgo principales, se incluyen las relaciones sexuales, el uso de espermicidas, tener una nueva pareja sexual, antecedentes maternos de ITU y episodios de ITU durante la infancia. El diagnóstico suele basarse en una historia clínica enfocada en síntomas del tracto urinario inferior, como disuria, frecuencia y urgencia, junto con la ausencia de flujo vaginal. En mujeres mayores, los síntomas genitourinarios no siempre se relacionan directamente con la cistitis. Si bien el análisis de orina, como el cultivo o las tiras reactivas, aporta solo una mejora marginal en la precisión diagnóstica en casos típicos, puede ser útil cuando el diagnóstico no es claro. Se recomienda un cultivo de orina en las siguientes situaciones: sospecha de pielonefritis aguda; síntomas que no se resuelven o recurren dentro de las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento; mujeres que presentan síntomas atípicos; y/o mujeres embarazadas (30).

Las ITU recurrentes (ITUR) son frecuentemente ITU no complicadas o complicadas con una frecuencia de al menos tres ITU/año o dos ITU en los últimos 6 meses. Aunque las ITUR incluyen tanto la infección del tracto inferior (cistitis) como la infección del tracto superior (pielonefritis), la pielonefritis repetida debe motivar la consideración de una etiología complicada. Las ITUR afectan negativamente la calidad de vida de un paciente, con reducciones en la calidad de las relaciones sociales y sexuales, la autoestima y la capacidad para trabajar (31). La pielonefritis no complicada se define como pielonefritis limitada a mujeres premenopáusicas no embarazadas sin anomalías urológicas relevantes conocidas ni comorbilidades. Por lo general, se presenta con fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos, dolor en el flanco, náuseas, vómitos o sensibilidad en el ángulo costovertebral, con o sin síntomas de cistitis (32).

Se recomienda el análisis de orina, que incluya la evaluación de glóbulos blancos y rojos y de nitritos, para el diagnóstico de rutina. Además, se debe realizar un cultivo de orina y una prueba de sensibilidad a los antimicrobianos en todos los casos de pielonefritis. Asimismo, es importante una evaluación del tracto urinario superior mediante ecografía para descartar obstrucción del tracto urinario o enfermedad de cálculos renales en pacientes con antecedentes de urolitiasis, alteraciones de la función renal o un pH urinario alto. Se deben considerar investigaciones adicionales, como una tomografía computarizada con contraste o una urografía excretora, si el paciente permanece febril después de 72 h de tratamiento, o inmediatamente si hay un deterioro en el estado clínico (32).

Las infecciones urinarias complicadas ocurren cuando un individuo tiene factores relacionados con el huésped o anomalías anatómicas o funcionales específicas en el tracto urinario que se cree que hacen que la infección sea más difícil de erradicar en comparación con una infección sin complicaciones. Los conocimientos recientes sobre el manejo de las ITU complicadas resaltan la importancia de considerar las infecciones causadas por uropatógenos resistentes a múltiples fármacos o cepas MDR. La ITU complicada se asocia con síntomas clínicos típicos (disuria, urgencia, frecuencia, dolor en el flanco, sensibilidad en el ángulo costovertebral, dolor suprapúbico y fiebre), aunque los síntomas pueden ser atípicos en algunas situaciones clínicas, como en trastornos neuropáticos de la vejiga, ITU asociada a catéter (ITU-CA) y cistectomía radical previa con derivación urinaria. La presentación clínica puede variar desde pielonefritis aguda obstructiva grave con urosepsis inminente hasta una ITU-CA posoperatoria, pero en todos los casos se recomienda un cultivo de orina (33).

La ITU asociada al catéter (ITU-CA) se refiere a la ITU que ocurre en un individuo cuyo tracto urinario está actualmente cateterizado o ha sido cateterizado en las últimas 48 h. Las ITU asociadas al catéter son la principal causa de bacteriemia asociada a la atención médica secundaria. Aproximadamente el 20% de las bacteriemias adquiridas en el hospital surgen del tracto urinario, y la mortalidad asociada con esta afección es de aproximadamente el 10%. La incidencia de bacteriuria asociada con la cateterización permanente es del 3 al 8% por día. La duración del cateterismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de ITU-CA. Una revisión sistemática y un metanálisis demostraron que los pacientes con alto riesgo de ITU-CA eran mujeres, tenían una duración prolongada del cateterismo, diabetes y estadías más prolongadas en el hospital y en la unidad de cuidados intensivos (34).

Los signos y síntomas sistémicos compatibles con ITU-CA-incluyen nueva aparición o empeoramiento de fiebre, rigor, estado mental alterado, malestar o letargo sin otra causa identificada, dolor en el flanco, dolor a la palpación del ángulo costovertebral, hematuria aguda y malestar pélvico, así como disuria, micción urgente o frecuente y dolor o sensibilidad suprapúbica en aquellos cuyo catéter ha sido retirado. Para pacientes cateterizados, la presencia o ausencia de orina olorosa o turbia por sí sola no debe usarse para diferenciar BUA-CA de ITU-CA (34).

La urosepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal que resulta de una respuesta desregulada del huésped a la infección. Clínicamente, la disfunción orgánica puede indicarse por un aumento en la puntuación de la evaluación de la insuficiencia orgánica secuencial (SOFA, por sus siglas en inglés) relacionada con la sepsis de ≥ 2 puntos. Se ha desarrollado una puntuación rápida de SOFA (qSOFA) para la identificación rápida: una frecuencia respiratoria de ≥ 22 respiraciones/min, estado mental alterado o presión arterial sistólica de ≤ 100 mm Hg. El muestreo microbiológico debe incluir orina, dos hemocultivos y, cuando corresponda, líquidos de drenaje. Se deben realizar investigaciones de imágenes tempranas, incluidas ecografías y tomografías computarizadas. El manejo de la urosepsis requiere medidas integrales de soporte vital, terapia antimicrobiana oportuna y adecuada, intervenciones complementarias y manejo eficaz de las anomalías del tracto urinario. Es crucial establecer un control de la fuente aliviando cualquier obstrucción y drenando abscesos significativos dentro del tracto urinario (35).

La uretritis puede surgir de causas infecciosas o no infecciosas. Es importante diferenciar la inflamación uretral de otras ITU inferiores. Las infecciones uretrales se transmiten comúnmente por contacto sexual. Es crucial diferenciar entre uretritis gonocócica (UG) y uretritis no gonocócica (UNG). UNG es un diagnóstico inespecífico con varias etiologías infecciosas, incluyendo *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum* y *Trichomonas vaginalis*. El papel de *Ureaplasma spp.* en causar uretritis es debatido, con datos recientes que sugieren que *Ureaplasma urealyticum*, pero no *Ureaplasma parvum*, es un agente etiológico en UNG. Los síntomas de la uretritis incluyen secreción mucopurulenta o purulenta, disuria y prurito uretral, aunque muchas infecciones uretrales son asintomáticas (36).

En hombres, la prostatitis es un diagnóstico frecuente, aunque se confirma que menos del 10% de los casos tienen una infección bacteriana. Las enterobacterias son los patógenos primarios en la prostatitis bacteriana aguda (PBA). La prostatitis bacteriana crónica (PBC) abarca un espectro más amplio de especies, que pueden incluir microorganismos atípicos. Se recomienda utilizar la

clasificación propuesta por el Instituto Nacional de Diabetes, Enfermedades Digestivas y Renales, que distingue la prostatitis bacteriana, con infección confirmada, del síndrome de dolor pélvico crónico. La PBA generalmente se presenta de manera abrupta con síntomas de micción y dolor angustiante, pero mal localizado. A menudo se asocia con malestar y fiebre. La PBC se define por síntomas que persisten durante al menos 3 meses. Los síntomas predominantes son dolor en diversas localizaciones, incluido el perineo, escroto, pene y la parte interna de la pierna, así como síntomas del tracto urinario inferior (37).

La epididimitis es una afección frecuente que puede manifestarse como episodios agudos, crónicos o recurrentes. La epididimitis aguda se caracteriza clínicamente por dolor, hinchazón y temperatura elevada del epidídimo, que puede afectar el testículo y la piel del escroto. En hasta el 90% de los casos, la afección es causada por la migración de patógenos desde la uretra o la vejiga, que se pueden identificar mediante diagnósticos apropiados (38).

Aunque la tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas más comunes en todo el mundo, su manifestación extrapulmonar, la TB genitourinaria (TBGU), a menudo es subestimada por los urólogos, especialmente en regiones no endémicas como Europa. La TBGU representó el 4,6% de los casos de TB extrapulmonar en la UE entre 1997 y 2017. La enfermedad puede afectar a todos los órganos genitourinarios y casi siempre es secundaria a la propagación hematógena de la infección tuberculosa latente crónica (ITBL) (39).

Composición microbiológica normal de la orina

Hasta hace poco tiempo se solía creer que el sistema urinario inferior era estéril. La presencia de bacterias es sugerida por los resultados del cultivo bacteriano de este entorno como una señal de que se está desarrollando una infección. Sin embargo, los resultados de los estudios han demostrado que las bacterias y otros microorganismos también están presentes en la orina en condiciones saludables. Las técnicas de cultivo tradicionales favorecen a las bacterias de crecimiento rápido, mientras que las bacterias fastidiosas o de difícil cultivo pueden evitar las condiciones de cultivo estándar y, por lo tanto, pasar desapercibidas. El uso de la secuenciación de próxima generación para la investigación macrogenómica, facilita la caracterización cuantitativa del microbioma, lo que proporciona información sobre las poblaciones microbianas y ayuda a la identificación de bacterias no cultivadas (40).

Se recomienda el uso de técnicas de cultivo de orina cuantitativo mejorado (EQUC) para investigar la capacidad de supervivencia de las bacterias en la orina, ya que el enfoque basado en la

secuenciación de ADN tiene la desventaja de que no puede demostrar la vitalidad de las bacterias detectadas. Como resultado, la integración de la secuenciación del gen *EQUC* y 16S rRNA producirá una caracterización confiable de la población microbiana del tracto urinario, ya que las técnicas basadas en cultivos permitirán una medición aproximada de las bacterias y, por lo tanto, funcionarán como indicadores con importancia práctica (40).

Con el avance del conocimiento del microbioma humano, se han identificado comunidades microbianas residentes del tracto urinario de los humanos. El tracto superior tiene una biomasa baja en comparación con numerosos nichos ecológicos microbianos diferentes. Se ha demostrado, a través de un estudio transversal, que la microbiota está comúnmente formada por *Lactobacillus* y una disminución en la cantidad de éstos se asocia con un estado patológico; los *Lactobacillus* mantiene un ambiente ácido, por lo que su deterioro favorece la colonización de uropatógenos como *Gardnerella*, en términos de abundancia, y se han identificado varias comunidades urobacterianas urogenitales, nombradas según sus respectivos géneros dominantes, como *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, entre otros (41).

Ciertos tipos de microbiota, como los dominados por *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae* y *Lactobacillus crispatus*, son exclusivos de mujeres sanas, mientras que otros se relacionan comúnmente con ciertos trastornos. Por el contrario, la microbiota de *Gardnerella* y *Escherichia* son más comunes en mujeres jóvenes y mayores. La edad femenina, así como los niveles hormonales, también tienen un impacto en la diversidad de microorganismos urogenitales. Además, se demostró que, en los ancianos, la cantidad de *Bifidobacteria* disminuyó con la edad, la abundancia relativa de *Lactobacilli* disminuyó y la abundancia relativa de *Peptococcus* aumentó. Por el contrario, microorganismos de géneros como *Mobiluncus*, *Oligella* o *Porphyromonas* son comunes en mujeres posmenopáusicas (41).

Diagnóstico de las infecciones del tracto urinario por urocultivo como método estándar

Los cultivos bacterianos han sido la piedra angular para el diagnóstico de las ITU desde la década de 1950. Por lo tanto, es importante comprender la base de estas técnicas basadas en cultivos, con las que se comparan las nuevas tecnologías. Incluso antes de que una muestra de orina llegue al laboratorio, los protocolos de cultivo se definen por pasos preanalíticos que comienzan con la recolección. Anteriormente, las muestras de orina se recolectaban con mayor frecuencia mediante cateterización para reducir la contaminación, aunque la práctica tal como se realizaba en ese momento no era infrecuente que condujera a ITU iatrogénicas. Desde entonces, las muestras de

orina se han convertido en la norma, y se requiere una recolección limpia a mitad del chorro para minimizar la contaminación periuretral (12).

Si bien las muestras de la primera mañana producen concentraciones bacterianas más altas que las muestras recolectadas más tarde en el día, el impacto en las prácticas de recolección es probablemente mínimo. Si no se procesa dentro de los 30 minutos a 2 horas, la orina debe mantenerse refrigerada a 4 °C para minimizar los cambios en la composición bacteriana. El ácido bórico (20 g/L) se utiliza comúnmente como agente bacteriostático para estabilizar las muestras durante hasta 48 horas (12).

La mayoría de los laboratorios realizan un cultivo de orina semicuantitativo. Para las muestras extraídas por la micción, se coloca 1 µL de orina en un medio no selectivo y selectivo para bacterias gramnegativas que se incuban aeróbicamente durante un mínimo de 12 a 18 horas, lo que conduce al crecimiento de aerobios no exigentes y anaerobios facultativos. A lo largo de los años, se han desarrollado varios medios selectivos/diferenciales adicionales para ayudar en la identificación presuntiva. Las colecciones suprapúbicas cateterizadas, cistoscópicas y aspiradas se pueden inocular con 10 µL de muestra y las placas se mantienen hasta 48 horas (21).

El volumen de inoculación define el límite inferior de detección: 1000 UFC/ml para 1 µL, 100 UFC/ml para 10 µL. Además, el inóculo de 1 µL a 10 µL ayuda a reducir el posible co-aislamiento de contaminantes periuretrales, que rara vez superan las 1000 UFC/ml en condiciones adecuadas de recolección limpia. Se observan las placas para determinar la cantidad y pureza del crecimiento microbiano, que se resumen en el resultado informado. Un crecimiento de mayor abundancia se asocia más fuertemente con la significancia clínica, mientras que múltiples morfotipos de colonias (normalmente ≥ 3) se consideran evidencia de contaminante periuretral. Al mismo tiempo, este último fenómeno debe sopesarse junto con la posibilidad de ITU polimicrobianas en pacientes en riesgo (7).

Junto con la abundancia y pureza, otros factores también determinan cómo se caracteriza cada morfotipo colonial en el laboratorio. Estos incluyen el método de recolección (invasivo versus no invasivo), las características del paciente (pediátrico versus adulto), así como la identidad de los propios organismos. Las especies generalmente consideradas flora urogenital (*Streptococcus viridans* y estafilococos coagulasa-negativos distintos de *S. saprophyticus*) se buscan con poca frecuencia. Varias pautas sintetizan estos parámetros como un marco para el

trabajo de los aislamientos, incluyendo si se debe realizar una identificación taxonómica definitiva y una prueba de sensibilidad a los antimicrobianos fenotípica (15).

Por lo general, se realiza una identificación/pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos completa para cada uno de uno o dos aislamientos urinarios cultivados. Para la orina evacuada, el aislamiento de un uropatógeno a $>10^5$ UFC/mL se interpreta como la evidencia más alta de significación clínica, un umbral que se desplaza hacia abajo en 1 log para las muestras recolectadas de forma invasiva. Con muestras recolectadas adecuadamente, los cultivos de diagnóstico de individuos sanos generalmente no generan colonias (a pesar de los casos de ASB), lo que produce un valor de referencia de No se observó crecimiento (29).

Aunque las directrices ayudan a garantizar la estandarización intra-laboratorio, los protocolos de cultivo tradicionales están plagados de deficiencias clave. En primer lugar, se deben reconocer las limitaciones del flujo de trabajo del cultivo en relación con el tiempo de respuesta diagnóstico y el impacto clínico. Los datos iniciales del cultivo no están disponibles el mismo día de la recolección de la muestra, y la prueba de sensibilidad a los antimicrobianos fenotípica tradicional, agrega al menos 1 día más al informe final. Para cuando los resultados de laboratorio definitivos pueden guiar la atención, un paciente puede haber recibido ya varios días de terapia empírica. Dejando de lado el marco temporal, la práctica de inferir la significación clínica a partir de las concentraciones bacterianas cultivadas proviene de estudios históricos con un alcance circunscrito (32).

Hoy en día, el cultivo de orina no se limita exclusivamente al diagnóstico de infecciones urinarias, sino que también se utiliza en otros contextos clínicos, como en la evaluación de pacientes que presentan síndrome de dolor vesical o cistitis intersticial. Estas aplicaciones amplían su relevancia en el ámbito de la medicina, permitiendo una mejor comprensión y manejo de estas afecciones complejas. Desde una perspectiva microbiana, cada especie uropatógena puede tener su propia dinámica de infección, de modo que emplear umbrales universales en todas las especies para definir la infección es probablemente una simplificación excesiva. Algunos pacientes pueden experimentar infecciones sintomáticas con recuentos bacterianos tan bajos como 10^2 UFC/mL. Estos niveles no solo están por debajo del límite de detección de un inóculo estándar de 1 μ L, sino que se superponen con niveles potenciales de contaminación. Desafortunadamente, al descifrar patógenos de bajo nivel de contaminantes prominentes, un laboratorio no puede controlar directamente la calidad variable de la recolección de muestras, y un cultivo tradicional no puede diferenciar el proceso patológico activo de una ITU de la colonización (32).

Perfil bacteriológico de las infecciones del tracto urinario

Las ITU se encuentran entre las infecciones más comunes en humanos. Aproximadamente, 150 millones de ITU ocurren cada año en todo el mundo (1). Estas infecciones son causadas por la colonización de uropatógenos en el tracto urinario. Los agentes más comunes de las ITU, son bacterias gramnegativas representadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus saprophyticus*. Sin embargo, la frecuencia relativa de uropatógenos varía según la edad, el sexo, el cateterismo, la hospitalización y la exposición previa a antimicrobianos (42).

Un estudio donde se determinó la prevalencia de microorganismos uropatógenos en Argelia demostró que 35,5% dieron cultivos positivos para ITU. Las mujeres fueron las más afectadas con una proporción de sexos F/M de 1,14. *Escherichia coli* fue la bacteria aislada más prevalente (44,44%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (12,21%), *Pseudomonas aeruginosa* (11,1%) y *Proteus mirabilis* (5,55%) (43).

El espectro de bacterias en la BUA es similar a las especies encontradas en ITU no complicadas, dependiendo de la presencia de factores de riesgo. Si se detecta un crecimiento persistente de bacterias productoras de ureasa (*Proteus mirabilis*), se debe excluir la formación de cálculos en el tracto urinario. Los estudios clínicos han demostrado que la BUA puede proteger contra la superinfección de ITU sintomática, y, por lo tanto, solo debe tratarse en casos de beneficio demostrado para el paciente para evitar el riesgo de desarrollar RAM y erradicar una cepa de BUA potencialmente protectora. Sin embargo, en un estudio más nuevo de mayor calidad metodológica, los efectos beneficiosos del tratamiento con antibióticos no son tan evidentes (29).

La mayoría de los casos de cistitis no complicada son causados por *Escherichia coli*. (30). El espectro microbiano en las ITU complicadas, es mayor que para las ITU no complicadas y con frecuencia aumenta la probabilidad de desarrollar RAM. En los cultivos de estos pacientes las especies más comunes encontradas en los cultivos son *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Serratia spp.* y *Enterococcus spp.* (33). Mientras que los patógenos predominantes aislados en la epididimitis son *Enterobacterales*, *Chlamidya trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* (38).

En Brasil un estudio en 1.528 urocultivos positivos para patógenos bacterianos y sus antibiogramas, las infecciones fueron más prevalentes en mujeres y adultos mayores. Las bacterias Gram-negativas representaron el 90,44% del total de cultivos. En ambos sexos, la prevalencia de

Escherichia coli fue significativamente mayor en adultos en comparación con adultos mayores (44). En Marruecos en cepas aisladas en ancianos con ITU se evidenció en 50,22% de cultivos positivos siendo *Escherichia coli* la especie principal dominante entre las bacterias aisladas (45). La formación de ITU y la composición de la microbiota urinaria en personas ha sido investigada intensivamente. Tradicionalmente, los procedimientos normales de cultivo de orina utilizados en los laboratorios de microbiología clínica han sido la base para la identificación de bacterias ITU. Simplemente una pequeña cantidad de microbios, principalmente bacterias aeróbicas de crecimiento rápido como *Escherichia coli*, se puede detectar utilizando estas técnicas. Pero *Escherichia coli* no es el único tipo de bacteria que causa ITU; este enfoque también pasa por alto microorganismos anaeróbicos con crecimiento lento o aquellos con necesidades nutricionales complejas, lo que lleva a diagnósticos falsos negativos. Actualmente, con el desarrollo de técnicas histológicas, cada vez más investigadores están analizando los cambios en el microbioma de las personas con ITU para revelar los mecanismos de desarrollo de la enfermedad (46).

La naturaleza cuantitativa del método de secuenciación del genoma completo (WGS) microbiano identifica uropatógenos tradicionales en bajas cantidades en muestras caracterizadas por infección. Gilbert y col. (47) utilizaron datos de RNA-Seq de vejiga de ratón para señalar el desprendimiento y la diferenciación de células uroepiteliales afectadas por la exposición a *Gardnerella*, promoviendo la persistencia de *Escherichia coli* uropatógena en la vejiga. No obstante, se están realizando investigaciones para comprender completamente los mecanismos precisos que impulsan el desarrollo y mantenimiento de la microbiota urinaria. El desarrollo de protocolos confiables para ser utilizados en instalaciones clínicas y de investigación es el foco principal de los avances actuales en este campo.

Moustafa y col. (48) analizaron con éxito 116 muestras mediante secuenciación de 16S rDNA y encontraron una proliferación anormal de microbiota como *Aspergillus* y *Escherichia coli* en los pacientes. Un número cada vez mayor de investigadores han confirmado cambios en el microbioma en las ITU, incluida la proliferación anormal de comunidades bacterianas y la diversidad microbiana reducida de pacientes femeninas con ITU. Según esta investigación, existen diversas variables que contribuyen a las infecciones urinarias. La composición del bioma del tracto urinario parece ser más importante para su defensa, y un desequilibrio en ella podría tener la misma probabilidad de causar enfermedades que los patógenos que invaden la zona.

Está claro que las ITU son infecciones oportunistas, en las que los patógenos ascienden desde nichos colonizadores (el intestino, el perineo y/o la vagina) hasta el tracto urinario. *Escherichia coli* es el agente más común de las ITU, causando el 65%–75% de las infecciones en general. Más allá de esta bacteria, el panorama taxonómico de las ITU es increíblemente diverso. Para infecciones no complicadas, también se observan comúnmente *Staphylococcus saprophyticus* y *Klebsiella pneumoniae*. En el contexto de las ITU complicadas, cuando las comorbilidades del huésped presentan oportunidades adicionales para la infección, se observa una amplia gama de bacterias. Para algunos microorganismos, la importancia diagnóstica en la orina no siempre está clara y puede depender del contexto. El *statu quo* del diagnóstico también se complica por la presencia de varios uropatógenos poco comunes, pero bien establecidos, con características de crecimiento más exigentes, y una lista cada vez mayor de especies cuyo estatus de comensales frente a patógenos no siempre está claro (49).

Sensibilidad antimicrobiana y mecanismos de resistencia a los antibióticos

Los cambios en el microbioma pueden provocar ITU. Normalmente, el microbioma de la uretra y la vejiga es relativamente estable y ayuda a resistir la invasión de microorganismos patógenos. Sin embargo, los cambios en el microbioma, como el uso de antibióticos y la disminución de la función inmunitaria, pueden provocar un crecimiento excesivo de microorganismos patógenos, lo que desencadena ITU. Las tasas de sensibilidad y RAM pueden variar considerablemente según la población analizada y la fuente de los datos, ya sea estudios de vigilancia, registros clínicos o investigaciones de intervención. Estos últimos suelen aplicar criterios específicos de inclusión y exclusión para seleccionar a los pacientes. Como resultado, se observa que las tasas de RAM tienden a ser más elevadas en pacientes con urosepsis en comparación con aquellos que presentan infecciones menos severas (28).

Por consiguiente, los resultados del tratamiento varían notablemente entre los diferentes estudios, con tasas de eliminación de la infección que oscilan entre el 50% y casi el 100%, dependiendo de la población de pacientes evaluada, las entidades de ITU consideradas y los objetivos primarios definidos en cada investigación. La pielonefritis y las ITU complicadas se han consolidado como modelos clave para el desarrollo y estudio de nuevos antibióticos, destacando una intensa investigación en sustancias activas dirigidas contra bacterias gramnegativas. La RAM, en particular la bacteriana, se ha convertido en una amenaza crucial para la salud mundial, que pone en peligro la eficacia del tratamiento y la prevención de las infecciones. En el año 2019, aproximadamente 5

millones de personas murieron por la RAM bacteriana y se prevé que esta cifra aumente considerablemente para 2050 si no se aborda, por lo que es imperativo tomar medidas urgentes (49).

La pandemia de COVID-19 intensificó el uso de antibióticos y aceleró el desarrollo de resistencia en los patógenos (50). Un brote de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a los carbapenémicos se ha identificado en los Estados Unidos, vinculado a multidosis de lágrimas artificiales que provocó graves infecciones oculares y sistémicas, con las consiguientes muertes. La aparición mundial de RAM contra diversas carbapenemasas en múltiples especies bacterianas, asociada con una alta mortalidad y la posible formación de biopelículas, refuerza aún más la necesidad clínica insatisfecha de actuar contra la RAM (51).

Después del descubrimiento de la penicilina, se desarrollaron 20 nuevas clases estructurales de antibióticos. Sin embargo, el estancamiento en el descubrimiento o desarrollo de nuevas clases de antimicrobianos desde la década de 1980, ha llevado a una dependencia excesiva de los antibióticos existentes. Los mecanismos de resistencia multifacéticos evidenciados por las bacterias, incluida la permeabilidad reducida de la membrana, el uso de bombas de eflujo, la modificación o degradación enzimática de los antibióticos, la modificación de los objetivos de los antibióticos y los mecanismos adaptativos como la formación de biopelículas, afectan la eficacia de casi todos los antibióticos conocidos. Aunque el momento del desarrollo de la resistencia puede variar entre diferentes combinaciones de antibióticos y bacterias, la mayoría de las RAM ocurren típicamente dentro de los 0 a 6 meses posteriores a la exposición a los antibióticos, lo que subraya el desafío de la RAM (52).

Los mecanismos de RAM, se han analizado en revisiones exhaustivas (53). Un análisis de la RAM en el contexto de los antibióticos de última generación y de última línea destaca que desde el año 2010, se han autorizado para su comercialización 29 nuevos antibióticos que son en su mayoría modificaciones de clases existentes, como carbapenémicos, aminoglucósidos y macrólidos. A pesar de los esfuerzos por eludir los mecanismos de resistencia mediante alteraciones estructurales, la resistencia cruzada entre antibióticos antiguos y nuevos dentro de las mismas clases de fármacos, suele producirse debido a los numerosos genes de resistencia en los resistomas, que restringen la eficacia de los nuevos compuestos contra patógenos resistentes a múltiples fármacos o MDR específicos (54).

Además, el colistimetato, a menudo considerado un antibiótico de último recurso para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas MDR, se ha visto amenazado por la aparición de mcr mediada por plásmidos, mientras que la tigeciclina, otro antibiótico de último recurso para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias gramnegativas resistentes a carbapenémicos, se ha visto amenazada por la aparición de tet(X). Por lo tanto, se necesitan urgentemente nuevos antibacterianos que actúen a través de nuevos modos de acción (54).

A pesar de los avances en los métodos de cribado de alto rendimiento y el descubrimiento de fármacos antibacterianos basados en dianas, la mayoría de los éxitos pertenecen a bacilos grampositivos, lo que pone de relieve los enormes desafíos que plantea la RAM intrínseca debido a la barrera de permeabilidad de las bacterias gramnegativas. Se han dedicado esfuerzos a mejorar la comprensión de las propiedades fisicoquímicas que rigen la permeabilidad y la exportación a través de bombas de eflujo, lo que conduce al uso de nuevas bibliotecas de compuestos y ensayos bacterianos de células completas. Estos avances han producido éxitos de descubrimientos recientes, como zosurabalpin, un nuevo inhibidor del complejo LptB2FGC identificado a través del cribado de unos 45.000 péptidos macrocíclicos anclados (55).

De manera similar, la selección de compuestos con una mayor probabilidad de acumulación intracelular en la infección por *Escherichia coli* identificó puntos de partida de alta calidad para la optimización de los líderes utilizando un ensayo de cribado fenotípico de alto rendimiento con cepas MDR clínicamente relevantes. Estos esfuerzos, junto con metodologías mejoradas, nuevas bibliotecas de compuestos e inteligencia artificial, ilustran el potencial de los enfoques de detección innovadores para descubrir nuevas clases de antibióticos para abordar la RAM. La pérdida de sensibilidad a los antibióticos betalactámicos en bacterias Gram-negativas es un problema emergente a nivel mundial y es principalmente atribuible a la producción de betalactamasas, especialmente betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y de tipo Cefalosporinasas de clase C AmpC (AmpC-BL) y carbapenemasas (55).

Para combatir la RAM, la OMS estableció recientemente un plan de acción mundial con cinco componentes, en el que se pide un esfuerzo multifacético y coordinado de las partes interesadas y los organismos reguladores locales, nacionales y mundiales. En consonancia con el plan de acción mundial, 178 países, incluida China (un importante consumidor mundial de antibióticos), han aplicado planes de acción nacionales para frenar la RAM, aunque solo alrededor del 25% están aplicando eficazmente los planes nacionales. Los objetivos finales son minimizar o prevenir el

desarrollo de la RAM, reducir sus efectos sobre la salud humana y animal y la economía mundial, y aumentar la longevidad de las terapias actualmente disponibles (56).

Perfil de resistencia en las infecciones del tracto urinario

Las bacterias multirresistentes tienen gran impacto en la salud humana, sólo en la Unión Europea han originado aproximadamente 670.000 infecciones y 33.000 muertes al año. La gran mayoría de estas infecciones y muertes son causadas en su mayoría por *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Acinetobacter* spp. y *Klebsiella pneumoniae*. Estas bacterias patógenas utilizan diversos mecanismos para desarrollar RAM. Entre ellos se encuentran la producción de enzimas que inactivan los antibióticos, como las beta-lactamasas; modificaciones en los sitios diana de los antibióticos, que disminuyen su eficacia; y estrategias para reducir la concentración intracelular de los medicamentos, como bombas de expulsión o disminución de la permeabilidad de la membrana celular. Estos mecanismos complican el tratamiento de las infecciones y resaltan la importancia de investigar nuevas estrategias terapéuticas (49).

En muestras de orina de 760 pacientes ambulatorios en Argelia, se aislaron 120 cepas de *Escherichia coli* y se analizó su sensibilidad a los antibióticos mediante el método de difusión en disco en medio de agar Mueller Hinton. Los aislamientos de *Escherichia coli* mostraron un alto nivel de resistencia a la cefalotina (85,83%), ticarcilina (82,5%), ampicilina (73,3%) y amoxicilina-ácido clavulánico (58,33%). El imipenem fue el agente antimicrobiano más eficaz (43).

Jelly y col. (4) en el estudio sobre incidencia de infecciones del tracto urinario y estrategias de prevención practicadas por estudiantes mujeres en una institución de enseñanza superior en la India, encontraron en un total de 338 estudiantes, que el 10,05% de las informaron tener ITU. Entre los patógenos causantes, *Escherichia coli* fue el organismo más común de infecciones urinarias, y es una infección común en las mujeres que se transmite fácilmente a través de la flora fecal. La edad, la duración de la vida en el albergue y el estado civil se asociaron significativamente con el estado de ITU.

La resistencia de *Enterobacterales* a los antibióticos plantea un desafío importante en el tratamiento de las ITU. En los países de ingresos bajos y medios (PIMB), los métodos microbiológicos estándar (es decir, el cultivo de orina y la prueba de difusión simple en disco) se consideran el "estándar de oro" para la identificación bacteriana y las pruebas de sensibilidad a los medicamentos, mientras que la PCR y la secuenciación de ADN se utilizan con menos frecuencia (10).

La ITU es un problema importante en los ancianos por su incidencia, polimorfismo clínico y gravedad. Un estudio donde se estableció el perfil bacteriológico de la infección y la resistencia a fármacos de las cepas bacterianas aisladas en ancianos de Marruecos, evidenció en 6552 exámenes cito-bacteriológicos de orina, que los cultivos fueron estériles en el 49,77% de los casos y positivos en el 50,22% de los casos, siendo *Escherichia coli* la especie principalmente aisladas. Las tasas de RAM de las cepas de *Escherichia coli* aisladas fueron del 70% para amoxicilina, 36,31% para amoxicilina-ácido clavulánico y 25% para ciprofloxacino. Se observó una alta tasa de resistencia para las cefalosporinas de tercera generación. La menor resistencia registrada fue para la nitrofurantoína (46).

La RAM es bien conocida por ser una amenaza global para la salud y el desarrollo. Debido a la disminución de antimicrobianos efectivos, ha sido necesaria la reevaluación en la práctica clínica de antibióticos antiguos, como la fosfomicina (FOS). El FOS es un derivado del ácido fosfónico que recuperó el interés en la práctica clínica para el tratamiento de infecciones complicadas por bacterias MDR. A nivel mundial, los patógenos gramnegativos resistentes a FOS están aumentando, afectando la salud pública y comprometiendo el uso del antibiótico. En particular, es preocupante la mayor prevalencia de perfiles de resistencia a FOS (FOS^R) entre la familia *Enterobacteriaceae* del orden *Enterobacterales*. La disminución en la efectividad de FOS puede ser causada por alteración del influjo de FOS dentro de la célula bacteriana o por adquisición de genes RAM. Hasta la fecha, se han reportado 11 variantes diferentes de FosA a nivel mundial. Entre los mecanismos adquiridos, FosA3 es la variante más extendida en *Enterobacterales*, seguida de FosA7 y FosA5 (57).

Escherichia coli es una bacteria comensal gramnegativa que vive en los intestinos humanos y animales. Sus cepas patógenas provocan una alta morbilidad y mortalidad, que puede afectar negativamente a las personas al causar ITU, intoxicación alimentaria, choque séptico o meningitis. Los humanos pueden contraer *Escherichia coli* al comer alimentos contaminados, como leche cruda o poco cocida, productos cárnicos y productos frescos vendidos en mercados abiertos, así como al entrar en contacto con entornos contaminados como aguas residuales, agua municipal, tierra y heces. Algunas cepas patógenas identificadas en Nigeria incluyen *Escherichia coli* enterohemorrágica (verotoxigénica), enterotoxigénica, enteropatógena, enteroinvasiva y enteroagregativa. Esto causa diarrea acuosa o sanguinolenta aguda, calambres estomacales y vómitos. Además del perfil de virulencia de *Escherichia coli*, los mecanismos de RAM, como la

presencia de *bla*_{CTX-M} en humanos, animales y aislamientos ambientales, son de gran importancia y requieren vigilancia y monitoreo para detectar amenazas emergentes en países con recursos limitados (58).

Las moléculas proteicas cortas llamadas péptidos que tienen actividad antimicrobiana son prometedoras para el tratamiento de las ITU. Se necesitan más investigaciones y pruebas de péptidos naturales y sintéticos con esta actividad para comprender completamente cómo pueden ayudar en la atención al paciente. Los péptidos antimicrobianos (PAM) desempeñan un papel fundamental en el sistema inmunitario innato como defensa de primera línea contra las amenazas microbianas. Los PAM pueden servir como biomarcadores y antibióticos alternativos, superando la mortalidad relacionada con patógenos RAM en las ITU. Si bien la relevancia de los PAM en las ITU ha sido validada y estos medicamentos aprobados están en uso clínico, pero solo se ha validado una pequeña fracción de secuencias con actividad potencial de PAM, predicha sobre la base de características conocidas (59).

Dube y col. (60) en el estudio observacional prospectivo sobre prevalencia, perfil clínico-bacteriológico y resistencia a los antibióticos de las infecciones urinarias sintomáticas en embarazadas de Emiratos Árabes Unidos, la prevalencia de ITU sintomática fue del 17,9%. *Escherichia coli* fue el aislado más común seguido del *estreptococo* del grupo B. La mayoría de los patógenos fueron sensibles a cefuroxima y bencilpenicilina, por lo que se concluye que debe ser regular la atención prenatal y la realización de pruebas de orina de rutina en todas las visitas para la detección temprana y el tratamiento de las infecciones urinarias.

Metodología

Diseño y tipo del estudio

El diseño fue observacional y el tipo de estudio fue transversal, analítico y retrospectivo con enfoque cuantitativo.

Población y Muestra

La población fue de 746 pacientes cuyos cultivos de orina fueron analizados durante el año 2023 y el primer semestre del año 2024 registrados y atendidos en el Laboratorio de Bacteriología del Hospital General Macas, de la Ciudad de Macas, en la provincia de Morona Santiago, Ecuador. El cálculo del tamaño de la muestra probabilística se realizó utilizando la fórmula para poblaciones finitas. Como resultado, se determinó un mínimo de 254 registros de pacientes para garantizar la

representatividad de la muestra. Este cálculo consideró un nivel de confianza del 95%, un margen de error máximo aceptable del 5% y una probabilidad de ocurrencia del 50% (61).

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$

$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 1 - 0.5 * 746}{(5.0^2 * (746 - 1)) + 1.96^2 * 0.50 * 1}$$

$$n = 254$$

n= Numero de la muestra
N= Tamaño del universo
k= Nivel de confianza
e= Error de muestra deseado
p= 0.5
q= 1-p

Criterios de selección:

Se aplicaron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de edad, de ambos sexos (masculino y femenino) atendidos por consulta externa en el Hospital General Macas y que acudieron a realizarse urocultivos en el Laboratorio de Bacteriología
- Pacientes con diagnóstico confirmado por urocultivo de infección del tracto urinario con el registro del perfil bacteriológico identificado, del patron de sensibilidad y de resistencia antimicrobiana.

Criterios de exclusión

- Urocultivos con resultados de flora contaminante
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con antibióticos 48 horas antes del cultivo
- Pacientes con infecciones del tracto urinario asociadas a procedimientos invasivos recientes.
- Pacientes con diagnóstico de inmunosupresión o enfermedades crónicas graves.

Consideraciones éticas

Durante la fase preanalítica, se llevó a cabo la gestión de la autorización correspondiente ante las autoridades de las instituciones involucradas, asegurando el cumplimiento de los requisitos éticos y legales para la realización del estudio, según lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (62). Asimismo, en cumplimiento de las normativas éticas nacionales e internacionales establecidas para investigaciones en seres humanos, tal como se estipula en la

Declaración de Helsinki (63), el proyecto fue presentado ante un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH). Dicho comité, autorizado por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador, otorgó su aprobación, quedando registrada en un acta bajo el código: CEISH-UTM-EXT_25-01-10_NIGJ, con fecha 31 de enero 2025.

El presente estudio se considera una investigación sin riesgo, dado el diseño y tipo de investigación utilizado. Asimismo, es una investigación pertinente desde el punto de vista social y científico dado que responde a vacíos o preguntas científicas, generando conocimiento que permita mejorar la salud y el bienestar de las personas según lo expuesto en el planteamiento del problema y justificación de este documento, donde se enfatiza el trabajo vinculado con un ente público de salud autorizado por las instancias pertinentes y el abordaje en conjunto para el beneficio de la comunidad.

En esta investigación se respetaron los derechos y el bienestar de los participantes siguiendo los preceptos de justicia y equidad. Los criterios de inclusión y exclusión están basados en razones científicas, descartando facilidades de reclutamiento debido a aprovechamiento por situación social de vulnerabilidad o económica o la facilidad con que pueden manipularse, evitando su exclusión por factores potencialmente discriminatorios, como la raza o etnicidad, el sexo, edad y la situación económica o procedencia. Se aseguró también el resguardo de la confidencialidad de los datos e identidad de los participantes, al hacer uso de una base de datos totalmente anonimizada y la identificación de custodios de la información procesada como fueron el jefe del laboratorio y la investigadora principal de esta investigación, tomando medidas para compartir solo datos anónimos o codificados con los investigadores y limitar el acceso de terceros a los mismos. Asimismo, se aseguró la participación de personal calificado en el equipo de investigación, el cual fue capacitado, para desempeñarse competentemente, con integridad y bajo el precepto de secreto profesional.

De la misma manera, previo al inicio de la ejecución de la investigación, se presentó el planteamiento del problema, junto con la justificación y relevancia del proyecto, explicando los objetivos establecidos a las instituciones participantes para garantizar su comprensión y colaboración.

Procedimientos y métodos

Instrumento de recolección de datos

En la fase analítica, se recopilaron los registros de los pacientes que cumplían con los criterios de selección en una matriz completamente anonimizada. Esta matriz fue codificada mediante una numeración arábica seguida del año de recolección de la muestra (por ejemplo, 1-2023), garantizando que no incluyera información personal ni elementos que permitieran la identificación de los pacientes. Además, se procedió a registrar los resultados obtenidos de los urocultivos positivos, la identificación de uropatógenos y el perfil de sensibilidad y de resistencia antimicrobiana.

Cultivos microbiológicos o urocultivos e identificación del perfil bacteriológico.

Cada paciente incorporado en el estudio fue sometido a la recolección de muestras de orina siguiendo procedimientos estándar reconocidos. Las muestras recolectadas fueron procesadas mediante tinción de Gram y posteriormente cultivadas para la detección de agentes bacterianos, asegurando un análisis preciso y fiable de uropatógenos en medios de cultivo utilizando métodos manuales. El crecimiento en todos los casos fue $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFP/mL) después de la incubación. La presencia de patógenos se basó en criterios fenotípicos (colonias) en medios de cultivos y en pruebas bioquímicas estandarizadas.

Detección de la sensibilidad y los patrones de resistencia antimicrobiana

Para la identificación y estudio de sensibilidad antimicrobiana *in vitro* se determinó mediante el método de Kirby-Bauer en placa de difusión en agar. Se utilizaron distintos antibióticos correspondientes a los puntos de corte de sensibilidad establecidos por el Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (CLSI) (64).

Análisis estadístico

En el análisis de los resultados, se empleó estadística descriptiva para expresar los datos en frecuencias absolutas y relativas. Estos valores fueron organizados en tablas y procesados utilizando el programa estadístico SPSS versión 27. Para el análisis de la asociación entre variables, se aplicó estadística inferencial mediante la prueba de Chi-cuadrado, complementada con el postest exacto de Fisher para variables cualitativas. Se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$.

Resultados

Tabla 1. Perfil bacteriológico en las infecciones del tracto urinario en pacientes de consulta externa del Hospital General de Macas durante el periodo, periodo enero 2023- junio 2024.

Uropatógeno identificado		n	%
Género	Especie		
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	172	67,7*
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae</i>	25	9,8*
	<i>oxytoca</i>	11	4,3*
	<i>ozaenae</i>	1	0,4
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis</i>	20	7,9*
	<i>vulgaris</i>	5	1,9
<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>	6	2,4
<i>Acinetobacter</i>	<i>baumanii</i>	3	1,2
	<i>iwoffi</i>	1	0,4
<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	3	1,2
	<i>epidermidis</i>	1	0,4
<i>Enterobacter</i>	<i>aerogenes</i>	2	0,8
<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>	2	0,8
<i>Citrobacter</i>	<i>freundii</i>	2	0,8
TOTAL		254	100,0

*p=0,01 con respecto al resto de los uropatógenos aislados.

Interpretación: El perfil bacteriológico permitió identificar 9 géneros y 14 especies de uropatógenos bacterianos, con una frecuencia significativamente ($p<0,01$) mayor para *Escherichia coli* (67,7%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (9,8%) y *Proteus mirabilis* (7,9%). Otras bacterias como *Klebsiella oxytoca* (4,3%) y *Pseudomonas aeruginosa* (2,4%) se encontraron en menor frecuencia; sin embargo, con porcentajes mayores a los géneros *Acinetobacter*, *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Enterococcus* y *Citrobacter* (Tabla 1).

Tabla 2. Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de uropatógenos frecuentes ante los antibióticos más utilizados en el Hospital General Macas. Período de enero 2023 – junio 2024.

ANTIBIÓTICOS	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
Gentamicina	S 70,9% (122)	80,0% (20)	70,0% (14)
	I 22,1% (38)	12,0% (3)	5,0% (1)
	R 6,9% (12)	8,0% (2)	25,0% (5)
	S 69,2% (119)	84,0% (21)	80,0% (16)

Amikacina	I	26,1% (45)	16,0% (4)	20,0% (4)
	R	4,7% (8)	0% (0)	0% (0)
Nitrofurantoina	S	94,1% (162)	76,0% (19)	35,0% (7)
	I	2,9% (5)	4,0% (1)	0% (0)
Ciprofloxacina	R	2,9% (5)	20,0% (5)	65,0% (13)
	S	27,9% (48)	40,0% (10)	30,0% (6)
Trimetoprima/ Sulfametoxazol	I	9,3% (16)	4,0% (1)	20,0% (4)
	R	62,8% (108)	56,0% (14)	50,0% (10)
Ceftazidima	S	32,6% (56)	68,0% (17)	30,0% (6)
	I	14,5% (25)	0% (0)	0% (0)
Cefepime	R	52,9% (91)	32,0% (8)	70,0% (14)
	S	65,1% (112)	72,0% (18)	60,0% (12)
Ceftriaxona	I	9,3% (16)	4,0% (1)	0% (0)
	R	25,6% (44)	24,0% (6)	40,0% (8)
Ampicilina/ sulbactam	S	50,6% (87)	64,0% (16)	60,0% (12)
	I	0% (0)	8,0% (2)	0% (0)
Cefotaxima	R	49,4% (85)	28,0% (7)	40,0% (8)
	S	68,0% (117)	72,0% (18)	60,0% (12)
Cefuroxima	I	5,8% (10)	0% (0)	5,0% (1)
	R	26,2% (45)	28,0% (7)	35,0% (7)
Cefazolina	S	57,6% (99)	32,0% (8)	50,0% (10)
	I	11,0% (19)	20,0% (5)	5,0% (1)
Aztreonam	R	31,4% (54)	48,0% (12)	45,0% (9)
	S	63,4% (109)	64,0% (16)	50,0% (10)
	I	10,5% (18)	12,0% (3)	5,0% (1)
	R	26,2% (45)	24,0% (6)	45,0% (9)
	S	79,7% (137)	76,0% (19)	70,0% (14)
	I	1,2% (2)	0% (0)	0% (0)
	R	19,2% (33)	24,0% (6)	30,0% (6)
	S	68,0% (117)	72,0% (18)	60,0% (12)
	I	13,4% (23)	4,0% (1)	0% (0)
	R	18,6% (32)	24,0% (6)	40,0% (8)
	S	73,3% (126)	52,0% (13)	50,0 (10)
	I	0% (0)	0% (0)	5,0% (1)
	R	26,7% (46)	48,0% (12)	45,0% (9)

Interpretación: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, las bacterias aisladas con mayor frecuencia en los pacientes con ITU, presentaron porcentajes de sensibilidad

del 60,0% o más ante los antimicrobianos gentamicina, amikacina, ceftazidima, cefuroxima y cefazolina. *Escherichia coli*, adicionalmente también resultó sensible a cefotaxima y aztreonam. *Klebsiella pneumoniae* lo fue ante nitrofurantoina, trimetoprima/ sulfametoxazol y cefepime; mientras que *Proteus mirabilis* también fue sensible ante cefepime y ceftriaxona. Se observó un amplio rango en el porcentaje de resistencia antimicrobiana para los aislados bacteriano identificados, para *Escherichia coli* fue de 2,9%-62,8% ante todos los antimicrobianos; *Klebsiella pneumoniae* fue resistente en un rango de 8,0%-56,0% contra todos los antimicrobianos, menos amikacina. Los aislados de *Proteus mirabilis* mostraron porcentajes de resistencia desde 25,0% ante gentamicina a 70,0% ante trimetoprima/ sulfametoxazol con resistencia ante todos los antimicrobianos, excepto amikacina. Los patrones de resistencia identificados en el 20,9% de las cepas (53/254), correspondieron en su totalidad a mecanismos de resistencia contra β -lactámicos y se identificaron 136 cepas resistentes a múltiples antimicrobianos o MDR, representando un 53,5% (Tabla 2).

Tabla 3. Perfil bacteriológico y patrón de resistencia bacteriana en las infecciones de vías urinarias de los pacientes de consulta externa del Hospital General Macas.

Bacterias identificadas	Resistencia a β-lactámicos				χ²
	β-lactactamasa de espectro (BLEE)	de extendido	Cefalosporinasas de clase C (AmpC- β-lactactamasa)		
	n	%	n	%	
<i>Escherichia coli</i>	23*	60,5	8*	53,3	0,0001
<i>Proteus mirabilis</i>	5*	13,2	-	-	0,0028
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3*	7,9	2*	13,3	0,001
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,6	4*	26,7	0,045
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	5,3	-	-	NS
<i>Proteus vulgaris</i>	2	5,3	-	-	NS
<i>Citrobacter freundii</i>	1	2,6	-	-	NS
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	2,6	-	-	NS
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-	1	6,7	NS
TOTAL	38	100	15	100	

NS: No significativo

Interpretación: El nivel de asociación entre la positividad a *Escherichia coli* con el perfil de resistencia a β -lactámicos fue muy alto ($p < 0,0001$), tanto al perfil β -lactactamasa de espectro extendido (BLEE) como a cefalosporinasas de clase C (AmpC- β -lactactamasa). En el caso de las

especies de *Proteus* identificadas, solo se asoció significativamente ($p<0,0028$), la especie *mirabilis* al perfil de resistencia BLEE; para el género *Klebsiella*, la especie *pneumoniae* estuvo asociada ($p<0,001$) a ambos perfiles de resistencia; mientras que *Klebsiella oxytoca* al perfil AmpC- β -lactactamasa ($p<0,05$) (Tabla 3).

Discusión

Las infecciones bacterianas del tracto urinario (ITU) no complicadas, son frecuentes en la práctica ambulatoria y suelen tratarse de forma empírica con antibióticos, con el consejo adicional que también se debe considerar la situación de resistencia local. Sin embargo, a menudo no se dispone de información actualizada sobre los patrones de resistencia local, de allí la importancia del monitoreo continuo, así como del perfil microbiológico. La resistencia a los antimicrobianos (RAM) plantea una amenaza para la salud pública en el tratamiento de las ITU adquiridas en la comunidad (65). En este estudio retrospectivo, se planteó el objetivo de evaluar el perfil bacteriológico y la resistencia antimicrobiana en infecciones del tracto urinario en pacientes de consulta externa del Hospital General de Macas, en la Provincia de Morona Santiago en Ecuador, en el periodo de enero 2023 a junio 2024.

Los resultados de este estudio evidencian que durante los 18 meses que abarcó esta investigación se identificaron 9 géneros bacterianos, de los cuales destacaron por su frecuencia *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*. Otras especies bacterianas como *Klebsiella oxytoca* y *Pseudomonas aeruginosa* se encontraron en menor frecuencia, asimismo, se observaron porcentajes variables de sensibilidad y resistencia antimicrobiana en estos uropatógenos, donde *Escherichia coli* resultó con tasas de resistencia a todos los antimicrobianos de uso frecuente, mientras que *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis* resultaron resistentes a 12 de los 13 antibióticos evaluados. Los patrones de RAM identificados correspondieron en el 100,0% contra β -lactámicos y se identificó que el 53,5% de las cepas eran resistentes a múltiples antimicrobianos o MDR, con una asociación significativa al perfil β -lactactamasa de espectro extendido (BLEE) como a Cefalosporinas de clase C (AmpC- β -lactactamasa).

Estos hallazgos destacan la necesidad crítica de comprender las cepas de patógenos que causan infecciones urinarias en este grupo de pacientes ecuatorianos, dada su alta frecuencia. Al evaluar los perfiles de sensibilidad y resistencia a los antimicrobianos, la presencia de RAM y de cepas MDR, se ofrece información valiosa sobre la epidemiología local de los uropatógenos, sus mecanismos de resistencia y la identificación de terapias antimicrobianas, datos vitales para guiar

el tratamiento efectivo y abordar los desafíos que presentan estas infecciones. Asimismo, los datos enfatizan la necesidad de una vigilancia continua y enfoques terapéuticos personalizados para combatir la resistencia emergente y los factores de virulencia en las infecciones urinarias.

Escherichia coli resultó el uropatógeno de mayor y significativa presencia (67,7%) en el grupo de urocultivos de pacientes atendidos en la consulta externa de un hospital en Macas, resultando resistente a todos los 13 antibióticos de uso común, pero en porcentajes de hasta 62,8% a antimicrobianos como ciprofloxacina, seguido de trimetropin-sulfametoxazol y cefepime; además el 47,1% de estas cepas fueron MDR y 18% de sus aislados presentaron resistencia a β -lactámicos como mecanismo de RAM.

Estos hallazgos son consistentes con lo encontrado por Asmare y col. (66) en Etiopía, donde *Escherichia coli* uropatógena demostró ser el patógeno más frecuentemente identificado, con una tasa de MDR del 58,6% a 79,17% y de producción de BLEE del 29,16% en 1561 aislados analizados. Estos hallazgos destacan un problema crítico de salud pública que requiere acciones urgentes a través de una gestión y vigilancia sólidas de los antimicrobianos para preservar opciones efectivas de tratamiento de las infecciones urinarias.

En el norte de Irán, Sheikhi y col. (67) en 105 aislamientos de *Escherichia coli* uropatógena, los resultados revelaron que el 52,4% de los aislamientos eran productores de BLEE y 84,8% eran MDR. Un análisis adicional de la sensibilidad a los antibióticos mostró las tasas de RAM más altas a la ampicilina, la ciprofloxacina y el trimetoprima-sulfametoxazol, similar a lo observado en la presente investigación en los aislados de *Escherichia coli*. Asimismo, la sensibilidad más alta, además de los carbapenémicos, se observó para la fosfomicina, la amikacina, la cefoxitina y la nitrofurantoína, mientras que, en este estudio, *Escherichia coli* demostró porcentajes de sensibilidad del 60,0% o más ante los antimicrobianos gentamicina, amikacina, ceftazidima, cefuroxima, cefazolina, cefotaxima, y aztreonam.

La mayor RAM observada para *Escherichia coli* correspondió a ciprofloxacina, seguido de cefepime y trimetropin-sulfametoxazol, lo que se corresponde con lo descrito por Raphael y col. (68) en Estados Unidos, quienes documentaron 1087 casos de ITU por *Escherichia coli*, donde el sexo masculino, el diagnóstico de diabetes mellitus y la ITU previa fueron factores de riesgo para nuevos episodios de ITU. Las pruebas de RAM evidenciaron una mayor frecuencia para ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol, permitiendo proporcionar información importante

sobre la incidencia y el riesgo de episodios repetidos de ITU, así como sobre la RAM relacionada con éstas.

Contrario al perfil de sensibilidad/RAM observado en esta investigación, en Argelia, un estudio llevado a cabo por Kara y col. (69) donde analizaron la diversidad filogenética y los perfiles de RAM de las cepas de *Escherichia coli* aislada de pacientes con ITU, demostró tasas de resistencia más altas hacia amoxicilina, piperacilina, nitrofurantoína y trimetoprima-sulfametoxazol. También el porcentaje de MDR y de cepas BLEE fue superior, reportando 69,8% de MDR, con 23,2% de las cepas extremadamente resistentes a fármacos (XDR) y 48,9%, de los aislados de *Escherichia coli* demostraron producción de BLEE.

Otro estudio con perfil diferente de RAM, fue descrito por Morales y col. (70), en Cuba, donde en 270 pacientes con 39,3% de urocultivos positivos a *Escherichia coli* como la especie predominante, estas cepas fueron 100% resistentes a ampicilina. Mientras que, en el presente, la resistencia a ampicilina alcanzó hasta un 31,4%. De allí la importancia de realizar seguimiento y caracterización continuos de las cepas de *Escherichia coli* en las ITU, esenciales para rastrear la propagación de los grupos más resistentes y virulentos a lo largo del tiempo, lo que facilita la toma de decisiones terapéuticas rápidas para tratar las infecciones y prevenir la aparición de nuevos organismos resistentes, lo que ayuda a elegir los antibióticos más eficaces y a reducir el fracaso del tratamiento, propósito fundamental de este estudio.

Las ITU afectan a aproximadamente 250 millones de personas al año en todo el mundo. Los pacientes a menudo experimentan un ciclo de tratamiento antimicrobiano e ITU recurrente que se cree que es facilitado por un reservorio intestinal de *Escherichia coli* uropatógena. A este respecto, al analizar 644 muestras de heces y 895 aislamientos, Choi y col. (71) encontraron que los microbiomas intestinales de los pacientes colonizados del tracto urinario presentaron una abundancia elevada de *Escherichia coli* entre 7 y 14 días después del tratamiento antimicrobiano. El microbioma intestinal está implicado en la colonización del tracto urinario por *Escherichia coli* uropatógena durante las ITU, y actúa como un reservorio enriquecido con genes de RAM, dado que estas bacterias pueden colonizar asintóticamente el intestino y el tracto urinario, y la proliferación intestinal de *Escherichia coli* posterior a los antimicrobianos entre los pacientes colonizados del tracto urinario, sugieren que la migración a través de estos hábitat, es un mecanismo importante de las ITU. Por lo tanto, la duración del tratamiento y las poblaciones de

Escherichia coli, tanto en el tracto urinario como en el gastrointestinal, deben tenerse en cuenta al tratar las ITU y desarrollar nuevas terapias (71).

Con respecto a *Klebsiella pneumoniae* como uropatógeno, se evidenció su aislamiento en el 9,8% de las ITU como segundo patógeno más frecuente, cuyo perfil de sensibilidad y RAM demostró sensibilidad a aminoglucósidos como amikacina y a antibióticos inhibidor de la betalactamasa como ampicilina/sulbactam. El patrón de RAM de estos aislados evidenció rangos muy variables contra 12 de los 13 antibióticos evaluados y el mecanismo identificado y asociado significativamente a los aislados, tanto BLEE como AmpC- β -lactactamasa. Estos resultados reflejan que las ITU causadas por *Klebsiella pneumoniae* resistente a antibióticos y con factores de virulencia, también son una preocupación creciente, que merece vigilancia para respaldar las estrategias de manejo terapéutico hacia la detección e identificación temprana.

De forma similar al presente estudio, en Bolivia, López (72), en un estudio sobre el perfil de RAM de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en 134 pacientes que acudieron a consulta por infecciones en su mayoría ITU, demostraron que los microorganismos que se aislaron con mayor prevalencia fue *Escherichia coli* con 93,3%, seguido por *Klebsiella pneumoniae* con 6,7%. Ambos microorganismos presentaron mecanismos de resistencia de tipo BLEE y AmpC- β -lactactamasa, con cepas MDR. *Klebsiella pneumoniae* está ganando atención destacada en entornos clínicos ambulatorios y nosocomiales, ya que los factores de virulencia de *Klebsiella pneumoniae* se albergan tanto en el genoma central como en el accesorio, que determinan los tipos patológicos (hipervirulento y clásico), potencialmente mortales y causantes de infecciones invasivas como endoftalmitis, meningitis y abscesos hepáticos (73).

Los factores de virulencia asociados con *Klebsiella pneumoniae* son el polisacárido capsular (PC), los lipopolisacáridos (LPS), las fimbrias tipo I y III, los pili tipo IV, los sideróforos, el sistema de secreción tipo IV y la utilización de alantoína. Estos factores trabajan juntos para promover la capacidad de formación de biopelículas de *Klebsiella* spp. Las fimbrias tipo I y III interactúan con el huésped adhiriéndose a las células. Los pili tipo IV están involucrados en la adherencia del patógeno al huésped. Los sideróforos juegan un papel importante en el aumento de la virulencia al promover el crecimiento y la formación de biopelículas. El PC es el principal factor de virulencia que ayuda a proteger a las bacterias y en la formación de biopelículas principalmente en dispositivos internos causando infecciones graves (74).

En cuanto a *Proteus mirabilis*, el tercer uropatógeno bacteriano aislado con una frecuencia de 7,9% en este estudio, su perfil de sensibilidad fue similar a *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, con la excepción que estos aislados también resultaron sensibles a cefepime y ceftriaxona; y sus aislados se asociaron significativamente solo a BLEE como mecanismo de resistencia a betalactámicos. A este respecto, Trinchera y col. (75) demostraron en Italia en una investigación retrospectiva, basada en aislamientos bacterianos de 15.800 muestras de orina, que los principales patógenos aislados tanto de muestras comunitarias como hospitalarias fueron los mismos, pero su frecuencia de aislamiento difirió.

Las bacterias más comunes aisladas fueron *Escherichia coli* (58%), *Klebsiella pneumoniae* (24%), *Enterococcus spp.* (5%), *Proteus mirabilis* (4%), *Pseudomonas aeruginosa* (4%), *Enterobacter cloacae* (1,4%), *Staphylococcus spp.* (1,2%), *Acinetobacter baumannii* (0,30%) y *Providencia stuartii* (0,20%). En comparación con los casos asociados a la comunidad, las infecciones asociadas al hospital registraron más aislamientos del complejo *Acinetobacter baumannii*. Por el contrario, los aislamientos de *Proteus mirabilis* fueron más frecuentes en la comunidad que en las infecciones hospitalarias (75).

Un estudio transversal retrospectivo, realizado en Arabia Saudita, donde se investigó la prevalencia y el patrón de RAM entre las bacterias uropatógenas durante la pandemia de COVID-19, se analizaron 10.031 pacientes con cultivos de orina positivos para patrones de resistencia antes de COVID-19 y durante COVID-19. Se registró una disminución general de la RAM durante la pandemia entre los uropatógenos más prevalentes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*); sin embargo, se observaron aumentos notables en la RAM para antibióticos específicos como cefoxitina, imipenem y colistina. La disminución de los patrones de RAM durante la pandemia de COVID-19 probablemente fue resultado de un uso alterado de antibióticos y prácticas de atención médica, lo que enfatiza la importancia del monitoreo continuo y el manejo antimicrobiano específico en respuesta a la dinámica cambiante de la RAM durante las emergencias de salud globales (76).

Durante las últimas dos décadas, ha habido un aumento significativo de las ITU causadas por bacterias gramnegativas resistentes a los antibióticos. Esto se debe a las limitadas opciones de tratamiento resultantes del desarrollo de resistencia a múltiples fármacos (MDR) (77). Entre los años 2016 y 2019, la Sociedad Europea para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) informó de un aumento del número de casos de infecciones bacterianas resistentes a los

antibióticos, que provocaron más de 35.000 muertes en Europa. Según estos datos, Italia tiene la mayor incidencia de infecciones causadas por microorganismos MDR en Europa, tanto en términos de casos como de muertes (78).

Los estudios realizados en Ecuador en los últimos años, coinciden con el presente, en el predominio de *Escherichia coli* como principal uropatógeno identificado, es así como Mera-Lojano y col. (11), refieren *Escherichia coli* (65,4%), seguida por *Staphylococcus spp.* (21,8%) en embarazadas y García y López (20), encontraron *Escherichia coli* (88,0%), *Klebsiella spp.*, (7,5%), y *Proteus spp.* (2,4%) en 1488 registros de urocultivos en el Centro Clínico Quirúrgico Ambulatorio Hospital del Día Macas, en la misma localidad de esta investigación, siendo muy comparable sus hallazgos en cuanto al perfil bacteriológico identificado, su frecuencia y mecanismos de RAM, pero no en el patrón de resistencia de *Escherichia coli* contra cefazolina y trimetoprim- sulfametoxazol, dado que en este estudio la mayor resistencia fue contra ciprofloxacina, trimetoprima/ sulfametoxazol y cefepime.

No obstante, Bastidas-Caldes y col. (10) en un estudio transversal en mujeres indígenas de Ecuador, encontraron una tasa de identificación errónea del 32% entre la identificación bioquímica y molecular, demostrando bajas frecuencias de *Escherichia coli* subrepresentada en 26,19%, mientras que *Klebsiella oxytoca* estuvo sobrerrepresentada en un 92,86%, mientras el 59% de los aislamientos eran cepas MDR y el 31% producía BLEE. Coincidiendo con el presente estudio en el perfil de sensibilidad donde el 53,5% eran MDR y 14,9% productoras de BLEE y el 5,9% AmpC- β -lactactamasa. Mendieta Astudillo y col. (17) en Cuenca, encontraron en 671 informes de urocultivo que 7,62% de las muestras resultaron BLEE positivas y 0,13% AmpC. Los antibióticos con un mayor índice de efectividad para tratar *Escherichia coli* productora de BLEE fueron nitrofurantoína, gentamicina y fosfomicina, similar a lo encontrado en esta investigación, donde además de los mencionados se adiciona aztreonam, amikacina, cefuroxima y cefazolina. Esto evidencia que la detección de frecuencia de enzimas BLEE, AmpC y Carbapenemasas orienta a un tratamiento terapéutico adecuado.

Es evidente la aparición y rápida propagación de microorganismos resistentes a las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona), como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, considerado un problema de salud pública a nivel mundial. La RAM se debe principalmente a la producción de BLEE, que son enzimas transportadas por elementos genéticos

móviles que a su vez contienen genes de resistencia a otras clases de antibióticos (aminoglucósidos, fluoroquinolonas y trimetoprim sulfametoxazol) (79).

También queda claro que las ITU se encuentran entre las infecciones bacterianas más comunes, y *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* uropatógenas son los principales agentes etiológicos de éstas. En esta investigación, además, se confirma la hipótesis al identificar 20,9% de cepas RAM de *Escherichia coli*, *Klebsiella (pneumoniae y oxytoca)* y *Proteus mirabilis* asociadas significativamente a perfiles de RAM contra beta lactámicos; no obstante, y afortunadamente para los pacientes, existe un rango de sensibilidad antimicrobiana que permite el uso de varios de los antibióticos empíricos, con la precaución de un seguimiento continuo de la conversión a RAM en esta población.

La prevalencia de ITU causadas por organismos con RAM está aumentando en todo el mundo, lo que complica el manejo de la enfermedad y aumenta el riesgo de complicaciones (80). En los esfuerzos por desarrollar nuevas estrategias para la prevención de las ITU, es imperativo comprender los factores asociados con la aparición de nuevos episodios, a pesar de la relevancia e implicaciones encontrados en este estudio, podría considerarse una limitación no incluir los factores de riesgo, las características demográficas, las comorbilidades de la población en estudio y la tasa de recurrencia, sin embargo por ser un estudio retrospectivo, es entendible la falta de estos datos y es pertinente recomendar estudios prospectivos que incluyan la valoración de estos indicadores.

Asimismo, la MDR ha aumentado en todo el mundo, lo que se considera una amenaza para la salud pública. En este estudio se evidenció 53,5% de cepas MDR. Varias investigaciones recientes informaron sobre la aparición de patógenos bacterianos MDR de diferentes orígenes que aumentan la necesidad del uso adecuado de antibióticos. Además, la aplicación rutinaria de pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos para detectar el antibiótico de elección, así como la detección de las cepas MDR emergentes (81). A la luz del considerable desafío que plantea la RAM en los entornos hospitalarios y de atención, existe una necesidad apremiante de refinar el manejo y el control de las ITU mediante una terapia con antibióticos que tenga en cuenta las tendencias epidemiológicas locales y en diferentes entornos comunitarios y hospitalarios.

Conclusiones

En el perfil bacteriológico de las infecciones del tracto urinario en pacientes de consulta externa del Hospital General de Macas durante el periodo de enero 2023 a junio 2024 se identificaron

diversas bacterias, de las cuales destacaron por su frecuencia *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Proteus mirabilis*, en concordancia a lo descrito en la literatura mundial y local para las cepas de uropatógenos comunitarias implicadas en infecciones urinarias no complicadas.

La sensibilidad antimicrobiana en los aislados bacterianos identificados fue variable, demostrándose sensibilidad a gentamicina, amikacina, ceftazidima, cefuroxima y cefazolina, como alternativas antibióticas; sin embargo, los patrones de resistencia a los antibióticos más utilizados evidenciaron altos porcentajes de resistencia contra β -lactámicos y cepas resistentes a múltiples antibióticos con variaciones en cuanto a los antimicrobianos, lo que amerita vigilancia y seguimiento continuo.

Las cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella (pneumoniae y oxytoca)* y *Proteus mirabilis* con resistencia a antimicrobianos aisladas en los urocultivos de los pacientes de consulta externa del Hospital General Macas, estuvieron asociadas significativamente a perfiles de resistencia contra beta lactámicos (β -lactactamasa de espectro extendido o BLEE y Cefalosporinasas de clase C o AmpC- β -lactactamasa) como mecanismo de resistencia identificado.

Recomendaciones

La relevancia de los hallazgos obtenidos, en especial el patrón de resistencia contra betalactámicos y la identificación de cepas resistentes a múltiples antimicrobianos, destaca la importancia de dar continuidad y profundizar en investigaciones futuras relacionadas con los factores de riesgo de los cambios en el perfil de susceptibilidad/resistencia de los uropatógenos, las características demográficas, las comorbilidades de la población en estudio y la tasa de recurrencia de las infecciones urinarias y en diversos ambientes de exposición o transmisión. La consolidación de estudios en esta área contribuirá significativamente al avance del conocimiento científico y al mejoramiento de la salud pública, abordando con mayor precisión las implicaciones clínicas y sociales asociadas.

Es crucial impulsar el desarrollo de estudios prospectivos multicéntricos que permitan evaluar de manera más completa las tendencias observadas. Este enfoque facilitará la identificación de patrones comunes, la validación de hallazgos en distintas poblaciones y la generación de datos más robustos y generalizables de la epidemiología local como una necesidad apremiante de refinar el manejo y el control de las infecciones urinarias mediante una terapia con antibióticos que tenga en cuenta el patrón local de resistencia y que amerita un seguimiento continuo en diferentes ambientes comunitarios y hospitalarios en el Ecuador.

Fomentar la implementación de estrategias efectivas para el control de la transmisión, abarcando tanto las cepas sensibles como aquellas resistentes a múltiples antimicrobianos (MDR), es esencial. Este enfoque busca prevenir la emergencia de cepas extremadamente resistentes que podrían ocasionar transformaciones significativas desde las perspectivas epidemiológica y de resistencia antimicrobiana. La planificación y ejecución de estas medidas contribuyen no solo a la contención de la propagación, sino también al fortalecimiento de los sistemas de vigilancia y manejo de enfermedades infecciosas.

Referencias

1. Reda BK, Molla G, Gedefie A, Gebretsadik D, Tilahun M, Belete MA, et al. Antibigram of uropathogens and associated risk factors among asymptomatic female college students in Dessie town, Northeast Ethiopia. *PLoS One*. 2023; 18(11): e0276033. doi: 10.1371/journal.pone.0276033. PMID: 38019765; PMCID: PMC10686425.
2. Goebel MC, Trautner BW, Grigoryan L. The Five Ds of Outpatient Antibiotic Stewardship for Urinary Tract Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(4): e0000320. doi: 10.1128/CMR.00003-20. PMID: 34431702; PMCID: PMC8404614.
3. Girma A, Aemiro A. The Bacterial Profile and Antimicrobial Susceptibility Patterns of Urinary Tract Infection Patients at Pawe General Hospital, Northwest Ethiopia. *Scientifica (Cairo)*. 2022; 2022:3085950. doi: 10.1155/2022/3085950. PMID: 35509515; PMCID: PMC9061053.
4. Jelly P, Verma R, Kumawat R, Choudhary S, Chadha L, Sharma R. Occurrence of urinary tract infection and preventive strategies practiced by female students at a tertiary care teaching institution. *J Educ Health Promot*. 2022; 11:122. doi: 10.4103/jehp.jehp_750_21. PMID: 35677263; PMCID: PMC9170194.
5. Kebbeh A, Dsane-Aidoo P, Sanyang K, Darboe SMK, Fofana N, Ameme D, et al. Antibiotics susceptibility patterns of uropathogenic bacteria: a cross-sectional analytic study at Kanifing General Hospital, The Gambia. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):723. doi: 10.1186/s12879-023-08373-y. PMID: 37880663; PMCID: PMC10599079.
6. Bayaba S, Founou RC, Tchouangueu FT, Dimani BD, Mafo LD, Nkengkana OA, et al. High prevalence of multidrug resistant and extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from urinary tract infections in the

- West region, Cameroon. *BMC Infect Dis.* 2025; 25(1):115. doi: 10.1186/s12879-025-10483-8. PMID: 39856593; PMCID: PMC11760060.
7. de Souza HD, Diório GRM, Peres SV, Francisco RPV, Galletta MAK. Bacterial profile and prevalence of urinary tract infections in pregnant women in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):774. doi: 10.1186/s12884-023-06060-z. PMID: 37940852; PMCID: PMC10631168.
 8. Carmona-Cartaya Y, Hidalgo-Benito M, Borges-Mateus LM, Pereda-Novales N, González-Molina MK, Quiñones-Pérez D. Community-Acquired Uropathogenic *Escherichia coli*, Antimicrobial Susceptibility, and Extended-Spectrum Beta-Lactamase Detection. *MEDICC Rev.* 2022; 24(2):20-25. doi: 10.37757/mr2022.v24.n2.2. PMID: 35648059.
 9. Instituto Nacional de Estadística y Censos del Ecuador (INEC). Boletín técnico camas y egresos hospitalarios. Junio 2023. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2022/Boletin_tecnico_ECEH_2022.pdf
 10. Bastidas-Caldes C, Hernández-Alomía F, Almeida M, Ormaza M, Boada J, Graham J, et al. Molecular identification and antimicrobial resistance patterns of enterobacteriales in community urinary tract infections among indigenous women in Ecuador: addressing microbiological misidentification. *BMC Infect Dis.* 2024; 24(1):1195. doi: 10.1186/s12879-024-10096-7. PMID: 39438815; PMCID: PMC11515717.
 11. Mera-Lojano LD, Mejía-Contreras LA, Cajas-Velásquez SM, Guarderas-Muñoz SJ. Prevalencia y factores de riesgo de infección del tracto urinario en embarazadas. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023; 61(5):590-596. doi: 10.5281/zenodo.8316437. PMID: 37768892; PMCID: PMC10599784.
 12. Sujith S, Solomon AP, Rayappan JBB. Comprehensive insights into UTIs: from pathophysiology to precision diagnosis and management. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14:1402941. doi: 10.3389/fcimb.2024.1402941. PMID: 39380727; PMCID: PMC11458535.
 13. Destegül E, Kocaöz S, Kara P, Yavuz A. Prevalence, affecting factors and relationship with toileting behaviors of lower urinary tract symptoms in pregnant women: a cross-sectional

- study. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023; 27(14):6769-6779. doi: 10.26355/eurrev_202307_33147. PMID: 37522687.
14. González de Llano D, Moreno-Arribas MV, Bartolomé B. Cranberry Polyphenols and Prevention against Urinary Tract Infections: Relevant Considerations. *Molecules*. 2020;25(15):3523. doi: 10.3390/molecules25153523. PMID: 32752183; PMCID: PMC7436188.
 15. Gupta SS, Malakar M, Kalita P, Pandey FK. Bacterial profile and Antibigrams in urinary tract infection. *Al Am een J Med Sci* 2019; 12(4): 192-196. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Mridul-Malakar/publication/336321853_Bacterial_profile_and_Antibiograms_in_urinary_tract_infection/links/601fbd3d45851589398999f6/Bacterial-profile-and-Antibiograms-in-urinary-tract-infection.pdf
 16. Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública. Centro de Referencia Nacional de Resistencia a los Antimicrobianos. Vigilancia de BLEE y Carbapenemasas en Ecuador período 2018-2021. Boletín Nro.1 2022. Disponible en: <https://www.investigacionsalud.gob.ec/webs/ram/wp-content/uploads/2022/11/2do-Boletin-CRN-Resistencia-Antimicrobiana.pdf>.
 17. Mendieta Astudillo V, Gallegos Merchán JD, Peña Cordero S. Frecuencia de BLEE, AmpC y Carbapenemasas en muestras de urocultivo, en cepas de Escherichia Coli de origen comunitario. *Vive Rev. Salud*. 2021; 4(11): 275-284. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.101>.
 18. Iskandar K, Molinier L, Hallit S, Sartelli M, Hardcastle TC, Haque M, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: a scattered picture. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):63. doi: 10.1186/s13756-021-00931-w. PMID: 33789754; PMCID: PMC8011122.
 19. Fetene G, Marami D, Ayele F, Abate D. Bacterial profiles, antibiotic susceptibility patterns, and associated factors of symptomatic urinary tract infections among symptomatic university students at Haramaya University, Eastern Ethiopia: Cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(27): e38726. doi: 10.1097/MD.00000000000038726. PMID: 38968512; PMCID: PMC11224811.

20. García Mejía J, López Cisneros CL. Caracterización de la infección urinaria adquirida en la comunidad IESS Macas período 2019-2020. *Anatomía Digital*. 2022; 5(4.1): 63-83. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v5i4.1.2384>
21. Taha AB. Bacteriological profile, antimicrobial susceptibility, and factors associated with urinary tract infection in pregnant women. *J Infect Dev Ctries*. 2024;18(3):391-398. doi: 10.3855/jidc.18239. PMID: 38635608.
22. Shawkat ND, Yassin NA. The prevalence of multidrug-resistant uropathogenic bacterial profile with antibiotic susceptibility patterns among the community and hospitalized patients during COVID Waves. *Cureus*. 2024; 16(5): e60613. doi: 10.7759/cureus.60613. PMID: 38894805; PMCID: PMC11185838.
23. Mukomena PN, Simuunza M, Munsaka S, Kwenda G, Bumbangi F, Yamba K, et al. Antimicrobial resistance profiles of and associated risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection among patients at two tertiary healthcare facilities in Lusaka and Copperbelt Provinces, Zambia. *JAC Antimicrob Resist*. 2024; 6(5): dlac139. doi: 10.1093/jacamr/dlac139. PMID: 39286817; PMCID: PMC11403203.
24. Adouane M, Kadri N, Benzitoun N, Lakhdari C, Djellal S, Ousmer L, et al. Understanding bacterial diversity, infection dynamics, prevention of antibiotic resistance: an integrated study in an Algerian hospital context. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43(11):2093-2105. doi: 10.1007/s10096-024-04919-3. PMID: 39136832.
25. Nelson Z, Aslan AT, Beahm NP, Blyth M, Cappiello M, Casaus D, et al. Guidelines for the prevention, diagnosis, and management of urinary tract infections in pediatrics and adults: A WikiGuidelines Group Consensus Statement. *JAMA Netw Open*. 2024;7(11): e2444495. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.44495. PMID: 39495518.
26. Wagenlehner FME. Urinary tract infections including pyelonephritis. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2023;118(6):464-469. German. doi: 10.1007/s00063-023-01034-7. PMID: 37328667.
27. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol*. 2024;86(1):27-41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035. PMID: 38714379.

28. Wagenlehner FME, Bjerklund Johansen TE, Cai T, Koves B, Kranz J, Pilatz A, Tandogdu Z. Epidemiology, definition and treatment of complicated urinary tract infections. *Nat Rev Urol.* 2020;17(10):586-600. doi: 10.1038/s41585-020-0362-4. PMID: 32843751.
29. Wiley Z, Jacob JT, Burd EM. Targeting asymptomatic bacteriuria in antimicrobial stewardship: The role of the Microbiology Laboratory. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(5): e00518-18. doi: 10.1128/JCM.00518-18. PMID: 32051261; PMCID: PMC7180236.
30. Li R, Leslie SW. Cystitis. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. PMID: 29494042.
31. Hayward G, Mort S, Hay AD, Moore M, Thomas NPB, Cook J, et al. d-Mannose for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection Among Women: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2024; 184(6):619-628. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0264. PMID: 38587819; PMCID: PMC11002776.
32. Ebrahimzadeh T, Basu U, Lutz KC, Gadhvi J, Komarovskiy JV, Li Q, et al. Inflammatory markers for improved recurrent UTI diagnosis in postmenopausal women. *Life Sci Alliance.* 2024; 7(4): e202302323. doi: 10.26508/lsa.202302323. PMID: 38331474; PMCID: PMC10853434.
33. Scanlan BT, Ibrahim LF, Babl FE, Hopper SM, McNab S, Donath SM, et al. Defining complicated urinary tract infection and route of antibiotics in children presenting to the emergency department: a cohort study using the Melbourne RUPERT clinical score. *BMJ Open.* 2024; 14(7): e082222. doi: 10.1136/bmjopen-2023-082222. PMID: 38977369; PMCID: PMC11256032.
34. Haley E, Luke N, Korman H, Rao GS, Baunoch D, Chen X, et al. Comparing prescribing behaviors and clinician experiences between multiplex PCR/Pooled antibiotic susceptibility testing and standard urine culture in complicated UTI Cases. *J Clin Med.* 2024;13(23):7453. doi: 10.3390/jcm13237453. PMID: 39685910; PMCID: PMC11642584.
35. Wang S, Zhao S, Jin S, Ye T, Xinling P. Sepsis risk in diabetic patients with urinary tract infection. *PLoS One.* 2024; 19(5): e0303557. doi: 10.1371/journal.pone.0303557. PMID: 38771840; PMCID: PMC11108167.