

Tratamiento farmacológico de las infecciones urinarias en pacientes adultos *Pharmacological treatment of urinary tract infections in adult patients*

Jackeline Maribi Quishpe Ayala¹, Jairo Isaac Cueva Naranjo², Roberto Eduardo Aguirre Fernández³.

¹ Estudiante de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0000-0003-3723-1323>, jackelinequishpe15@gmail.com

² Estudiante de Medicina, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0009-0003-8529-7615>, cisaac2000@gmail.com

³ Doctor En Ciencias Médicas. PhD, Universidad Técnica de Machala, Machala, Ecuador, <https://orcid.org/0000-0001-5289-6687>, reaguirre@utmachala.edu.ec

Resumen

Las infecciones del tracto urinario (ITU), si no son tratadas adecuadamente, constituyen un hecho alarmante para los sistemas de salud, debido al alto índice de morbilidad y mortalidad que provocan. Objetivo: Identificar el tratamiento farmacológico actualizado según la localización, sexo y principal agente etiológico, contribuyendo con opciones terapéuticas adecuadas que disminuyan la prevalencia, costos adicionales, complicaciones y hospitalizaciones mediante la recomendación de antibióticos apropiados, en relación a la tasa de resistencia bacteriana. Metodología: Se realizó un estudio descriptivo transversal no experimental, con enfoque cuali-cuantitativo, conformándose una revisión bibliográfica a través del uso de bases de datos PUBMED, LILACS y Cochrane Library desde el 2016, considerando artículos en español, inglés y alemán de pacientes adultos de diferentes zonas geográficas. Se utilizó el operador booleano “y” basados en las palabras claves por separado con infección del tracto urinario. Resultados: Del total de artículos se compararon 14 estudios según las tasas de resistencia, se logró identificar el mejor tratamiento para cada tipo de ITU, y se describieron nuevas opciones terapéuticas potenciales para casos complicados. Conclusiones: Se demostró elevadas tasas de resistencia a la cefalexina, ampicilina y amoxicilina de diversos estudios, por eso se recomienda evitar estos antibióticos. TMP-SMX y fluoroquinolonas se pueden utilizar en dependencia a la tasa de resistencia. Se aconseja usar prudentemente los “antibióticos olvidados”, los nuevos inhibidores de betalactamasas y dar seguimiento a la gepotidacina desarrollada en los últimos 20 años y que está próxima a ser aprobada por la FDA.

Palabras clave: Infecciones urinarias, Etiología, Microbiología, Mortalidad, Tratamiento farmacológico.

Abstract

Urinary tract infections (UTIs), if not appropriately treated, represent an alarming concern for healthcare systems due to the high morbidity and mortality rates they cause. Objective: To identify the updated pharmacological treatment based on location, gender, and principal etiological agent, contributing with appropriate therapeutic options that decrease the prevalence, additional costs, complications, and hospitalizations by recommending suitable antibiotics, considering the bacterial resistance rate. Methodology: A non-experimental cross-sectional descriptive study was conducted with a qualitative-quantitative approach, comprising a literature review using PUBMED, LILACS, and Cochrane Library databases 2016, considering articles in Spanish, English, and German with adult patients from different geographical areas. The Boolean operator

"and" was used based on separate keywords related to urinary tract infections. Results: Out of the total articles, 14 studies were compared according to resistance rates, enabling the identification of the best treatment for each type of UTI and describing new potential therapeutic options for complicated cases. Conclusions: High resistance rates to cephalexin, ampicillin, and amoxicillin were demonstrated across various studies; hence, avoiding these antibiotics is recommended. TMP-SMX and fluoroquinolones can be used depending on the resistance rate. Prudent use of "forgotten antibiotics," new beta-lactamase inhibitors, and monitoring of gepotidacin developed in the last 20 years, soon to be approved by the FDA, are advised.

Keywords: Urinary infections, Etiology, Microbiology, Mortality, Pharmacological treatment.

Introducción

Las infecciones del tracto urinario, conocidas como ITUs, se ubican entre las enfermedades infecciosas de más prevalencia tanto a nivel local y global (Öztürk & Murt, 2020). Son infecciones donde existe el crecimiento y colonización de microorganismos uropatógenos, especialmente Gram negativos como *E. Coli*, que invaden las células epiteliales del tracto urinario; lo que resulta en inflamación de las diferentes estructuras de dicho sistema (Xue et al., 2021). En el año 2019, este uropatógeno fue reconocido como la segunda causa más común en términos de prevalencia de mortalidad debido a patologías asociadas a bacterias a nivel mundial (Watkins et al., 2023).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), indica que representan 13.000 muertes anuales, con una tasa de mortalidad del 2,3 % (Kumar & Das, 2017). Afectan alrededor de 150 millones de personas anualmente, generando una alta demanda en la prescripción de antibióticos (Solís et al., 2022), donde aproximadamente el 15% de antibacterianos recetados son para el tratamiento de las ITUs en Estados Unidos y países europeos. Esta es una gran problemática para los sistemas de salud por el índice elevado de resistencia antimicrobiana (RAM) que acarrea un alto costo en el presupuesto sanitario (Öztürk & Murt, 2020; Medina & Castillo-Pino, 2019).

En Ecuador, en el ámbito de la atención médica primaria, el diagnóstico de los tipos de ITUs se enfoca fundamentalmente en el cuadro clínico relegando el diagnóstico etiológico para casos específicos y seleccionados (Serafín et al., 2020), generando resistencia bacteriana, ya sea por el uso indebido de medicamentos por automedicación o por selección inadecuada del fármaco a utilizar por el personal facultativo, lo que conduce a recidivas, complicaciones y gastos adicionales para controlar y erradicar la enfermedad (Mortazavi-Tabatabaei et al., 2019).

Una clasificación completa y útil de las ITUs es la basada en la recopilación de criterios establecidos por la Sección Europea de Infecciones en Urología (ESIU), la Asociación Europea Urológica, en colaboración con la Consulta Internacional sobre Enfermedades Urológicas (ICUD) y otras asociaciones que, por consenso, las clasifican (Figura I) según parámetros clínicos, resultados de laboratorio y la presencia de factores de riesgo (Smelov et al., 2016).

Previo al abordaje del tratamiento empírico, se realizará la toma de muestra para el diagnóstico etiológico, cumpliendo así el Gold standard: el urocultivo cuantitativo, cuyos resultados definirían el tratamiento definitivo (Kaur & Kaur, 2021; Meriño et al., 2021). El antibiograma evaluará la resistencia o sensibilidad de la bacteria a los principales grupos de antibióticos (Kaur & Kaur, 2021; Mortazavi-Tabatabaei et al., 2019). Por el aumento de la resistencia en las ITUs, es recomendable realizar el urocultivo incluso en los casos no complicados, permitiendo además diferenciar el espectro de infección, es decir, si son recurrentes o reinfecciones (Bono et al., 2022).

La selección del antibiótico empírico se guiará por el patrón de susceptibilidad a nivel local, descartando antibióticos que reflejen un porcentaje mayor o igual del 10 a 15% de resistencia, por lo que se recomienda, al prescribir una receta médica, conocer las susceptibilidades de los medicamentos de su zona geográfica (Piñeiro et al., 2019).

Los uropatógenos más frecuentes son bacterias Gram negativas pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*. La más común es la *Escherichia coli* (más del 81% de casos), seguida por *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Enterobacter spp*, y *Pseudomona spp*, cuya relevancia clínica se asocia a infecciones nosocomiales (Bono et al., 2022; Mortazavi-Tabatabaei et al., 2019; Serafín et al., 2020). Estos patógenos son capaces de producir enzimas denominadas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas, que les otorgan resistencia contra antibióticos del grupo betalactámico y carbapenémicos (Serafín et al., 2020). Cada país presenta su tasa de resistencia para *E. Coli*. Sin embargo, si esta tasa supera el 50%, es recomendable optar por otro antimicrobiano (Bono et al., 2022).

Las betalactamasas inactivan por hidrólisis los medicamentos betalactámicos, impidiendo su mecanismo de acción (Nagshetty et al., 2021). Para contrarrestar la actividad de estas enzimas se han creado algunos inhibidores como: ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam; sin embargo, en los últimos años, han surgido cepas bacterianas resistentes a estos inhibidores (Acevedo et al., 2021). En la actualidad, se han aprobado nuevos inhibidores por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como son: avibactam (combinado con ceftazidima), vaborbactam (combinado con meropenem) y el relebactam (combinado con imipenem) que inhiben betalactamasas pertenecientes a las clases A, C y D de Ambler (Gaibani et al., 2022). No obstante, en la clase B están las metalobetalactamasas (MBL) que representan un reto a futuro, ya que paulatinamente se están propagando con gran velocidad (sobre todo en Asia). En la actualidad la FDA no ha aprobado el uso de algún inhibidor para este tipo de enzima, puesto que los medicamentos sugeridos no han alcanzado la fase clínica, debido a factores como el bajo espectro, toxicidad o especificidad (Acevedo et al., 2021; Nagshetty et al., 2021).

Los "antibióticos olvidados" como: pivmecillinam, nitrofurantoina y fosfomicina, aún son efectivos para combatir microorganismos productores BLEE, por lo que se podrían indicar en casos de ITU no complicada (Raja, 2019).

Dependiendo de la presentación clínica existen diversos espectros de tratamiento, vías de administración farmacológica y, por ende, de su duración (Quevedo & Pachay, 2022). En el tratamiento farmacológico de ITUs altas no complicada, los antibióticos de elección son las fluoroquinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino) y trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) por vía oral, pero si hay riesgo de resistencia se administra, adicionalmente, ceftriaxona o gentamicina en dosis única diaria parenteral. La duración del tratamiento es de 7 a 14 días, dependiendo de la evolución (Herness et al., 2020; Ternes & Wagenlehner, 2020).

Las pielonefritis complicadas ocurren en el embarazo, en inmunocomprometidos o en pacientes que predisponen factores de complicación; la mejor opción es el tratamiento hospitalario y por vía parenteral (Bettcher et al., 2021). La presencia o no de sepsis, alto riesgo de infección con organismos multirresistentes productores de BLEE tienen como opción antibiótica: ertapenem, meropenem/vaborbactam, piperacilina/tazobactam, ceftazidima/avibactam, plazomicina. En caso de no presentar dichos factores tendrán como terapéutica: cefepime, ceftriaxona, fluoroquinolonas, gentamicina, piperacilina/tazobactam (Herness et al., 2020). Varios autores consideran a todas las pielonefritis como ITUs complicadas, por lo que sugieren tratarlas como tal (Marco & Nieto, 2019).

En las ITUs bajas está la cistitis no complicada cuyos antibióticos de primera elección son la fosfomicina trometamol, nitroxolina, nitrofurantoína, pivmecillinam o trimetopim (Ternes & Wagenlehner, 2020). Sin embargo, en presencia de cistitis recurrente el tratamiento estará precedido de un urocultivo para poder así dar un tratamiento más dirigido y tratamiento profiláctico para futuros episodios con cotrimoxazol, nitrofurantoína o cefalexina, en dosis única postcoital, y adicional trimetoprima o fosfomicina trometamol como opciones para prevención a largo plazo (Ternes & Wagenlehner, 2020); además existe evidencia acerca de la implementación de antibióticos intravesicales donde la gentamicina es el antibiótico con más eficacia para tratar esta condición (Pietropaolo et al., 2018). En el caso de una cistitis complicada (excepto en embarazo), el manejo de primera línea es la nitrofurantoína, TMP/SMX, cefalexina, fosfomicina de manera parenteral (Bettcher et al., 2021; Bonkat et al., 2023).

Otra ITU es la uretritis, que se clasifica en gonocócica y no gonocócica. En la gonocócica el tratamiento consiste en ceftriaxona intramuscular o intravenosa más azitromicina vía oral. En caso de alergia a esta última se la puede reemplazar por doxiciclina. En la no gonocócica hay dos opciones de antibióticos: doxiciclina o azitromicina (Bonkat et al., 2023).

Las ITUs en el hombre son consideradas como ITUs complicadas (Ternes & Wagenlehner, 2020); en la prostatitis los antibióticos de elección son fluoroquinolonas (debido a su alta penetrancia en el tejido prostático) o cefalosporinas de tercera-cuarta generación combinados con aminoglucósidos. La vía parenteral es inicial y tras mejoría clínica o por resultados del antibiograma se cambia a vía oral; el tratamiento puede durar entre 2 y 4 semanas según la gravedad de la infección (Marcon et al., 2017). En la orquitis o epididimitis el manejo inicial es con levofloxacino y si se detecta clamidia se cambia a doxiciclina, el tratamiento debe involucrar a la pareja del paciente y tiene una duración de al menos 2 semanas (Bono et al., 2022; Marcon et al., 2017)

En las ITUs inespecíficas asociadas a infecciones nosocomiales o a catéteres, el principal agente causal es *Pseudomonas aeruginosa*. Por ello el tratamiento a usarse sería ceftazidima, cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina o meropenem (Ternes & Wagenlehner, 2020). Se recomienda que el tratamiento dure entre 7 y 14 días (Bonkat et al., 2023).

Las ITUs según la severidad de los síntomas no cuentan con un sistema de puntuación validado por lo que no serán descritas (Smelov et al., 2016). La bacteriuria asintomática no se considera una ITU debido a la ausencia de sintomatología, y, consecuentemente, no requiere de tratamiento, excepto en: mujeres gestantes, inmunodeprimidos, pacientes trasplantados o sometidos a procedimientos urológicos quirúrgicos, cuyo tratamiento se recomienda sea por 3 días, y de preferencia son betalactámicos como: ampicilinas, cefalosporinas, además de fosfomicina.

Una situación especial son las mujeres gestantes. Existen estudios controversiales en el manejo de esta población, indicándose evitar el uso de nitrofurantoína (categoría B según la FDA) en el primer trimestre de gestación debido al riesgo de anomalías congénitas y partir de la semana 37 hasta el final del parto debido al alto riesgo de desarrollar ictericia neonatal, kernicterus o anemia hemolítica a causa de la deficiencia congénita de la enzima glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. Otro fármaco de situación similar es TMP/SMX (Categoría C) evitarlo durante el primer trimestre por estar asociado a defectos congénitos relacionados al folato, e hiperbilirrubinemia (Bono et al., 2022; Habak & Griggs, Jr, 2022; Párraga & Parrales, 2022; Ternes & Wagenlehner, 2020).

El tratamiento de la cistitis durante el embarazo es similar a la bacteriuria asintomática (Bonkat et al., 2023). La pielonefritis se trata con antibióticos intravenosos y los recomendados son:

cefalosporinas de segunda y tercera generación, aminoglucósido, carbapenémicos, monobactámicos, y penicilinas de amplio espectro. En general, durante el embarazo las fluoroquinolonas no son antibióticos de primera línea por sus efectos teratogénicos, a pesar de ello, se los indica en caso de recurrencia o resistencia y por un periodo corto, debido a que no hay evidencia de compromiso fetal (Habak & Griggs, 2022).

Es oportuno contribuir con los sistemas de salud brindando opciones terapéuticas adecuadas que disminuyan la prevalencia, gastos adicionales como en caso de recidiva, complicaciones y hospitalizaciones, mediante la prescripción de antibióticos más apropiados en relación a la tasa de resistencia bacteriana. El tratamiento farmacológico desempeña el papel crucial en el manejo de las ITUs. En este contexto expuesto, se tiene como objetivo identificar el tratamiento farmacológico actualizado en las infecciones urinarias respecto a su localización, sexo, y principal agente etiológico, que contribuyan al mejor conocimiento del tema en el apoyo de la disminución de morbilidad y mortalidad de esta entidad nosológica.

Metodología

Esta investigación se abordó mediante un estudio descriptivo transversal no experimental, con enfoque cuali-cuantitativo, señalando los principales tratamientos farmacológico para los diferentes tipos de infecciones urinarias preseleccionadas. Previa a la revisión bibliográfica se buscaron palabras claves provenientes de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), cuya finalidad fue facilitar la búsqueda de artículos relevantes y relacionados con la temática principal, además se requirió el uso de operadores booleanos como "and" en complemento con las palabras claves por separado para una relevante pesquisa investigativa.

En este sentido, se seleccionaron 30 artículos de tipo revisión sistémica y/o bibliográfica, revisiones narrativas, estudios de índole retrospectivos, descriptivos, experimentales, metaanálisis y guías prácticas clínicas, en diferentes países, utilizando distintas bases de datos electrónicas como: Pubmed, LILACS, Elsevier, Science Direct, Cochrane Library en un periodo que parte del año 2016.

Posteriormente, se llevó a cabo la selección de artículos utilizando los siguientes criterios: estudios de diferentes regiones geográficas del mundo, con enfoque en pacientes adultos e información acerca de epidemiología, tratamiento farmacológico y tasas de resistencia. Entre los artículos encontrados se detallan: 2 en alemán, 9 en español y 19 inglés, que le dan salida a las palabras clave definidas anteriormente. De estos artículos, fueron seleccionados los elementos sustanciales que tienen relación con el tratamiento, y a continuación se realizan comentarios y análisis científico por parte de los autores para tener una visión integradora a través de una concepción holística configuracional.

Resultados y Discusión

La amplia recopilación de información permite organizar los resultados según los elementos planteados en el estado del arte, agrupando la información en tres secciones: definiciones, etiología, y, el eje principal referido a la resistencia y tratamiento médico a recomendar, además de nuevas alternativas, con parámetros necesarios que sirven para responder la problemática de estudio planteada.

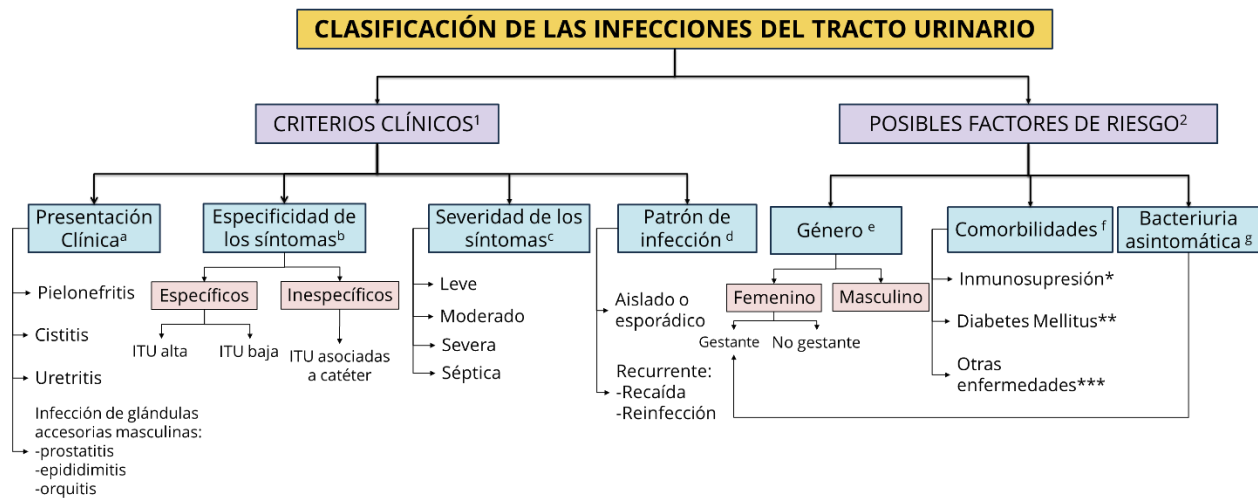


Figura 1. Esquema de clasificación de las infecciones del tracto urinario según parámetros clínicos y factores de riesgo. ¹Las ITUs se clasifican de acuerdo a cuadro sintomatológico que presenta el paciente, desde el espectro de presentación como el patrón de aparición de la infección. ^a La presentación clínica varía en función de la estructura anatómica afectada y los síntomas que manifieste el paciente en relación a ello. ^bLa especificidad de los síntomas refiere al cuadro clínico según la localización donde colonicen las bacterias; y por inespecífico a la sintomatología que se presenta asociada a un factor externo. ^c Clasificación referente a la intensidad o grado de molestia de la sintomatología expresada. ^d Analiza cómo se desarrolla o propaga una infección, y si esta a su vez es causada por el mismo agente etiológico o ha sido otro microorganismo el implicado. ² Los factores de riesgo destacan elementos o situaciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad, siendo así: el ^e género, puesto que es más frecuente las ITUs en mujeres por la anatomía propia; ^f Comorbilidades que predisponen a ciertos pacientes a mayor severidad y/o complicaciones en el curso de una ITU; ^g bacteriuria asintomática con mayor susceptibilidad de afectar a mujeres gestantes. Fuente: Elaboración propia de los autores (2023) a partir de la información obtenido de Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations publicada por (Smelov et al., 2016).

Definición

Las ITU se definen como la colonización bacteriana del tracto urinario, dependiendo de su localización. La mayoría coincide que se dividen en cistitis y pielonefritis (Bettcher et al., 2021; Kumar & Das, 2017; Marcon et al., 2017); aunque también pueden ser incluidas la urosepsis o shock uroseptico como indican (Kaur & Kaur, 2021; Medina & Castillo-Pino, 2019).

La ITU se diagnostica mediante un urocultivo que demuestra hallazgos de bacterias mayor a 100,000 UFC/ml, y dependiendo de la presencia o no de sintomatología se puede clasificar en bacteriuria sintomática (fiebre ≥ 38 °C, tenesmo, dolor suprapúbico, polaquiuria o disuria) y asintomática (Meriño et al., 2021). Consecuente a esto, hay autores que consideran a la bacteriuria asintomática como una ITU (Medina & Castillo-Pino, 2019; Meriño et al., 2021; Quevedo & Pachay, 2022) mientras que otros claramente señalan que esta entidad por sí sola no debe ser considerada como tal (Bono et al., 2022).

En los hombres, el término ITU abarca también la prostatitis, epididimitis, orquitis y epidídimo-orquitis ya sean agudas o crónicas, siendo todas de naturaleza bacteriana (Bettcher et al., 2021); otras formas de clasificación son las ITUs complicadas que ocurren en pacientes con anormalidades estructurales, con comorbilidades, estado inmunocomprometido o embarazo y las no complicadas, que no presentan factores de riesgo para la vida del paciente, excepto la infección por sí misma (Bono et al., 2022).

Agente causal

El agente principal de las ITUs es la bacteria *Escherichia coli* con una prevalencia del 60-90% en ITUs complicadas y no complicadas (Öztürk & Murt, 2020; Piñeiro et al., 2019; Serafín et al., 2020; Solís et al., 2022). La incidencia de la *E. coli* es similar en diferentes partes del mundo, lo cual sugiere que este microorganismo está implicado a nivel mundial como se demuestra en el metaanálisis realizado por Mortazavi-Tabatabaei et al. (2019). Actualmente la situación de este patógeno se encuentra en estado crítico por el aumento de cepas betalactamasas multidrogoresistentes (Nagshetty et al., 2021). Por otro lado, la familia de enterobacterias (*Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomona*), los *Enterococos* y *Staphylococcus* se asocian a infecciones urinarias de tipo recurrente o en individuos que presentan factores de complicación, en especial microorganismos como *Cándida spp.* en pacientes diabéticos, aumentando el índice de comorbilidades y muerte como señalan algunos autores Quevedo & Pachay (2022) y Medina & Castillo-Pino, (2019).

Existe cierta discrepancia por identificar al segundo microorganismo más frecuente de ITU, debido a que países de Medio Oriente destacan a la bacteria *Klebsiella* como segundo agente causal, mientras que en Europa y Corea del Sur se indica que el género Enterobacteria lo es y en Francia se consideran a los cocos Grampositivos en segundo puesto como detalla Mortazavi-Tabatabaei et al. (2019).

Cabe recalcar que la prevalencia precisa de casos de ITUs no es muy factible debido a que son consideradas como infecciones no obligatoriamente reportadas, pese a ello en la actualidad *E. Coli* continúa siendo la primera causa nosológica de ITUs a pesar de su modificación en la susceptibilidad terapéutica; tiene una diferencia evolutiva de presentar mayor grado de virulencia que conlleva a la necesidad de tratarlas con esquemas antibióticos más potentes, o de requerir altas dosis o el uso de tratamientos alternativos como medicamentos intravesicales (Öztürk & Murt, 2020; Pietropaolo et al., 2018).

Resistencia y tratamiento

Tener conocimiento sobre el patrón de resistencia que presenta algún microorganismo en relación con su localidad geográfica (*ver tabla 1*), permite al profesional de salud elegir el tratamiento más efectivo individual o combinado para controlar y erradicar de la enfermedad (Raja, 2019).

El manejo empírico debe ser guiado según la susceptibilidad que presente la bacteria para una adecuada adherencia del tratamiento. Se deben tomar en cuenta ciertas pautas como: evitar antimicrobianos si su tasa de resistencia según su zona geográfica es mayor del 10% o 15%, de forma general, o es mayor del 10% en pielonefritis o 20% en cistitis (Marcon et al., 2017; Piñeiro et al., 2019). Sin embargo, otro autor señala que las tasas de resistencia de *E. coli* frente a algunos fármacos han cambiado drásticamente, por ello recomienda elegir otro antibiótico si el agente causal presenta más del 50% de resistencia como lo indica (Bono et al., 2022).

Cabe destacar que, se considera emplear la "terapia de minidosis", que consiste en 3 días de tratamiento cuyo esquema presenta excelentes tasas de curación, un claro ejemplo es Trimetoprima/sulfametoxazol, recalcando que esta terapia se discontinúa o evita en caso de presentarse resistencia bacteriana mayor del 20% (Bono et al., 2022). Otra pauta es si se sospecha que un antibiótico oral tiene una tasa de resistencia mayor del 10%, es necesario agregar por vía parenteral una dosis única de antimicrobiano de amplio espectro y de acción prolongada como: ertapenem, ceftriaxona, aminoglucósidos y posteriormente continuar con pauta por vía oral hasta

obtener los resultados del perfil de susceptibilidad y comprobar o adaptar al antibiótico más sensible (Herness et al., 2020).

Tabla 1.

Comparación de las tasas de resistencia de *E. Coli* según diversos estudios.

Autor	Metodología de estudio	Año	País	Tasa de resistencia	
				Medicamento	%
(Acevedo et al., 2021)	Revisión bibliográfica	2021	USA	Ceftazidima-avibactam	15%
(Bettcher et al., 2021)	Revisión narrativa	2021	USA	TMP-SMX	>30%
				Nitrofurantoina	<5%
		2021	Colombia	Ampicilina	61%
				Ácido nalidíxico	48%
				TMP-SMX	48%
				Ciprofloxacino	42%
		2021	Brasil	TMP-SMX	46,9%
				Cefalotina	46,7%
				Ácido nalidíxico	27,6%
				Nitrofurantoina	22,3%
(Carriel & Ortiz, 2021)	Descriptiva de diseño documental	2021	Ecuador (Quito)	Ampicilina	78.1
				Ácido nalidíxico	74,3%
				TMP-SMX	57,6%
				Ciprofloxacina	56,8%
				Nitrofurantoina	20,6%
				Gentamicina	19,4%
				Amikacina	3,6%
				Cefalotina	100%
				Cefepime	100%
				Gentamicina	100%
(Kaur & Kaur, 2021)	Revisión narrativa y de alcance	2019-2020	Ecuador (Santa Elena)	Ácido nalidíxico	81,2 %
				Ampicilina	79,9%
				Ciprofloxacina	72,6%
				TMP-SMX	61,5%
				Amoxicilina/Ác. clavulánico	38,5%
		2020	USA	Nitrofurantoina	5,1%
				Meropenem	0.0%
				Ampicilina	39%
				Cotrimazol	18.6%
				Cefalotina	16%
2020	India	Ciprofloxacino	3,7%		
		Ampicilina	98%		
		Norfloxacin	94%		
		Cotrimoxazol	79%		
(Marcon et al., 2017)	Revisión narrativa	2017	Alemania	Nitrofurantoina	14,7%
				Amoxicilina/Ác. clavulánico	56%
				Cotrimazol	20-26%

(Meriño et al., 2021)	Revisión bibliográfica	2021	Chile	Ciprofloxacino	2-15%
				Fosfomicina	4,6%
				Nitrofurantoina	1,3-4,6%
				Ampicilina	45%
				Ciprofloxacino	12%
(Öztürk & Murt, 2020)	Revisión bibliográfica	2020	Global	Nitrofurantoina	< 5%
				Gentamicina	< 5%
				Ceftriaxona	< 5%
				Ampicilina	21-63,4%
				TMP-SMX	14- 45,4 %
				Ácido nalidíxico	6,3-32,6 %
				Amoxicilina/Ác. clavulánico	1,2-9,6%
				Cefuroxima	1-5,4%
				Ciprofloxacino	0,5-12,9%
				Fosfomicina	0-2,9%
(Párraga & Parrales, 2022)	Revisión sistemática	2020	Costa Rica	Cefalexina	93,1%
				Nitrofurantoína	3%
		2017	El Salvador	Amoxicilina	8%
				Amoxicilina	58,62%
		2021	Colombia	TMP-SMX	25%
				Nitrofurantoína	<15%
		2019	España	Ampicilina	60%
				Nitrofurantoína	8-50%
		2021	México	Cefalexina	92%
				Fosfomicina	8-50%
2021	EEUU	Nitrofurantoína	9%		
		Amoxicilina	20-30%		
2021	México	Nitrofurantoína	<17%		
		Nitrofurantoína	<15%		
2022	España	Amoxicilina	10%		
		Fosfomicina	19%		
2021	Chile	Nitrofurantoína	10%		
		Amoxicilina	>60%		
(Piñeiro et al., 2019)	Revisión bibliográfica	2019	España	Ampicilina	>60%
				Cotrimoxazol	20-40%
				Cefalosporinas de 1G	>15%
				Amoxicilina/Ác. clavulánico	>15%
(Raja, 2019)	Estudio retrospectivo	2019	Inglaterra	TMP-SMX	78%
				Ciprofloxacino	62%
(Mortazavi-Tabatabaei et al., 2019)	Metaanálisis	2019	Global	Ampicilina	86%
				Amoxicilina	76%
				Tetraciclina	71%
				TMP/SMX	64%
				Cefalexina	61%
Cefalotina	60%				

				Cefalozina	48%
				Cefixima	45%
				Ácido nalidíxico	43%
				Cefotaxima	42%
				Ceftazidima	40%
				Ceftriaxona	35%
				Gentamicina	32%
				Ciprofloxacino	28%
				Cloranfenicol	28%
				Amikacina	21%
				Nitrofurantoina	18%
				Imipenem	14%
				Cefoxitina	99,8%
				Ampicilina	99,4%
				Piperacilina/Tazobactam	99,3%
				Ertapenem	97,1%
(Serafín et al., 2020)	Estudio experimental	2020	Ecuador (Machala)	Cefuroxima	96,6%
				TMP-SMX	96,1%
				Ciprofloxacino	95,6%
				Ceftriaxona	92%
				Nitrofurantoína	90,6%
				Fosfomicina	86,5%
				Amikacina	85,2%
(Smelov et al., 2016)	Revisión bibliográfica	2016	Europa	Carbapenem	5,1%
				Ampicilina	68,80%
				TMP-SMX	52,3%
				Tetraciclina	52,1%
(Solís et al., 2022)	Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo.	2022	Ecuador	Quinolonas	42,6%
				Cefazolina	19,9%
				Amoxicilina/Ác. clavulánico	12,9%
				Amikacina	0,50%

Fuente: Elaboración propia de los autores (2023).

Observando la gran variabilidad en los porcentajes de resistencia encontrados a nivel mundial y en el Ecuador, se pone de manifiesto la magnitud que representa esta estadística en la repercusión de los sistemas de salud y en la atención sanitaria, siendo un gran reto para el futuro. Es así que el "Reporte global sobre la vigilancia de la resistencia antimicrobiana" elaborado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aproxima que para el año 2050, el aumento constante de resistencia antibiótica conducirá a 10 millones de muertes por año, acarreando con ello un peligro para el gasto médico y sanitario de los países por el alto índice de morbimortalidad (Carriel & Ortiz, 2021).

En este contexto, se constataron 14 artículos los cuales presentan estudios y estadística sobre la tasa de resistencia de diferentes fármacos. Se evidenció que, a nivel de Europa un estudio realizado en Alemania presentó tasas de resistencia del 56% referente a amoxicilina, en un estudio de España se encontraron tasas mayores al 60% para ampicilina y amoxicilina, y por último en un estudio en

Inglaterra se encontró un 78% de resistencia frente a TMP-SMX (Marcon et al., 2017; Párraga & Parrales, 2022; Raja, 2019).

Por otro lado, en el continente asiático en un estudio se recopila un 98% de resistencia para ampicilina en India (Kaur & Kaur, 2021). Con estos datos se recomienda evitar el uso de dichos antimicrobianos como tratamiento de primera línea para las ITUs (Carriel & Ortiz 2021; Kaur and Kaur 2021; Meriño et al. 2021; Öztürk and Murt 2020; Piñeiro et al. 2019; Reza Mortazavi-Tabatabaei et al. 2019; Solís et al. 2022). Sin embargo, una mención especial necesita el uso de TMP-SMX debido a que se podría considerar su utilización en las ITUS no complicadas siempre y cuando se verifique que el patrón de resistencia local sea menor del 20%.

No obstante, América no es la excepción puesto que en EEUU se reportan 39% de resistencia para ampicilina, y 70% de susceptibilidad a TMP-SMX en comparación con 91-95% de efectividad susceptible para nitrofurantoína (Bettcher et al., 2021; Kaur & Kaur, 2021; Párraga & Parrales, 2022).

En relación a Ecuador, según el estudio realizado en Santa Elena, existe una alta resistencia a cefalosporinas de primera y cuarta generación (100 %), además de gentamicina (100 %); por lo que deberían ser desconsiderados en el tratamiento empírico de las ITUs en la atención primaria, ya que el uso indebido no generará beneficios ni remisión de la enfermedad y, por lo tanto, contribuirá a la aparición de recidivas y mortalidad (Carriel & Ortiz, 2021). Otro antimicrobiano que nosotros sugerimos no prescribir en estos casos es ciprofloxacino, puesto que a nivel nacional se encontró tener altos porcentajes de resistencia (72.6 %).

Por otro lado, a nivel global no presenta tanta resistencia, por lo que recomendamos considerar su uso a juicio del médico tratante según la tasa de resistencia local, se recomienda que esta clase farmacológica sea usada en localidades cuya tasa de resistencia sea menor del 10% (Bonkat et al., 2023). También se observa en un estudio la combinación de amoxicilina más ácido clavulánico aún conserva una significativa efectividad (resistencia de 12.9%). No obstante, es necesario destacar que este dato podría estar sesgado por la falta de mayores muestras de estudio, ya que los resultados recopilados se limitan a urocultivos de un laboratorio privado de la ciudad de Quito y, por lo tanto, no reflejan de manera precisa la resistencia a nivel nacional (Solís et al. 2022).

Recomendaciones estratégicas en la terapéutica farmacológica

Establecida la tasa de resistencia de diferentes partes del mundo (ver tabla 1), se necesita clasificar la infección para proponer regímenes terapéuticos empíricos (ver figura 2-3,) de acuerdo a la susceptibilidad que presentan ciertos fármacos (Rao et al., 2018).

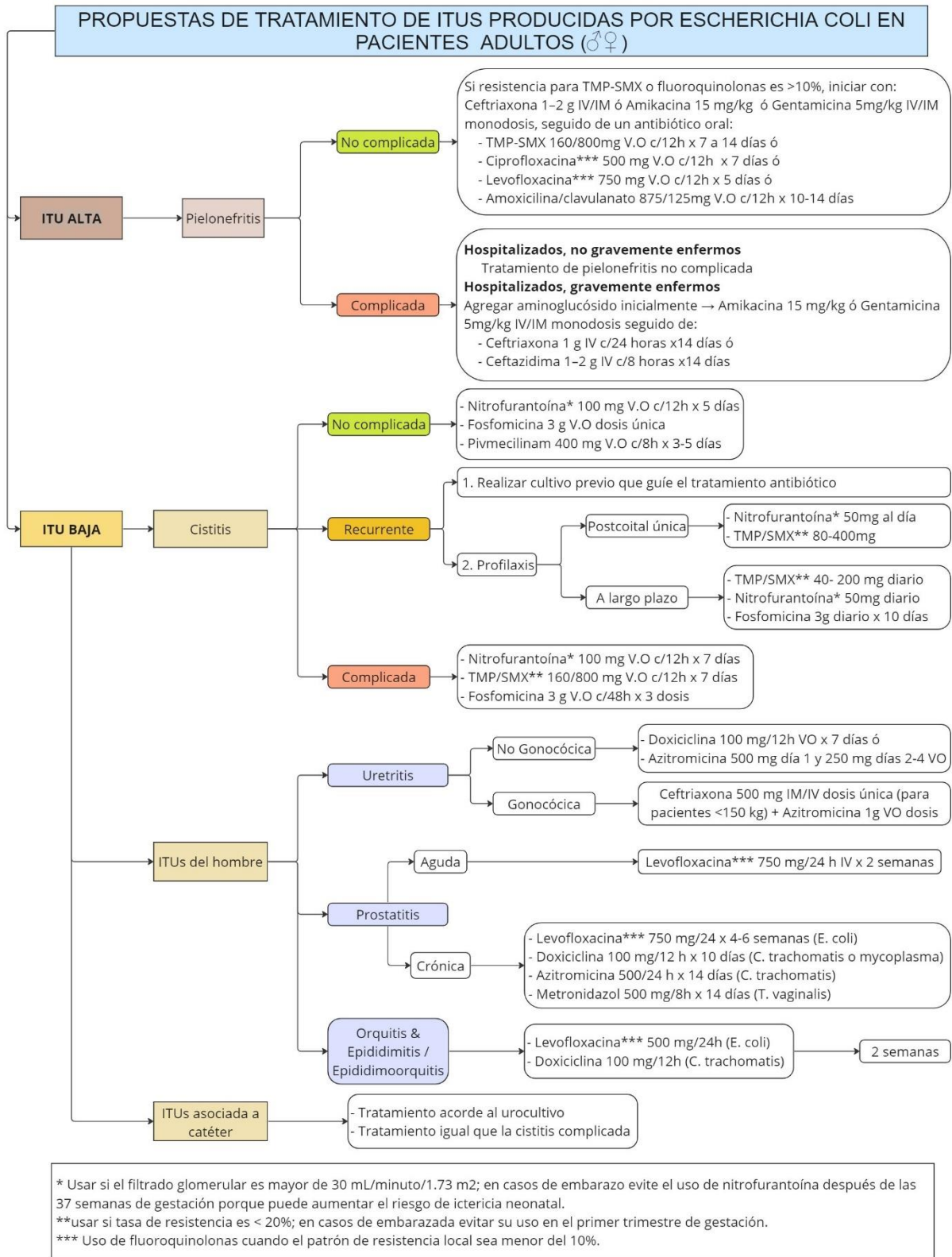


Figura 2. Propuestas de tratamiento para el manejo empírico de las infecciones del sistema urinario.
Fuente: Elaborado por los autores (2023).

En la pielonefritis, la hospitalización con antibióticos intravenosos está indicada para pacientes con toxicidad aguda, embarazadas o inmunocomprometidos; también para aquellos que están deshidratados o no pueden tomar líquidos por vía oral, o cuando el cumplimiento no está garantizado, sugiriéndose una hospitalización domiciliaria (Bettcher et al., 2021; Marco & Nieto, 2019).

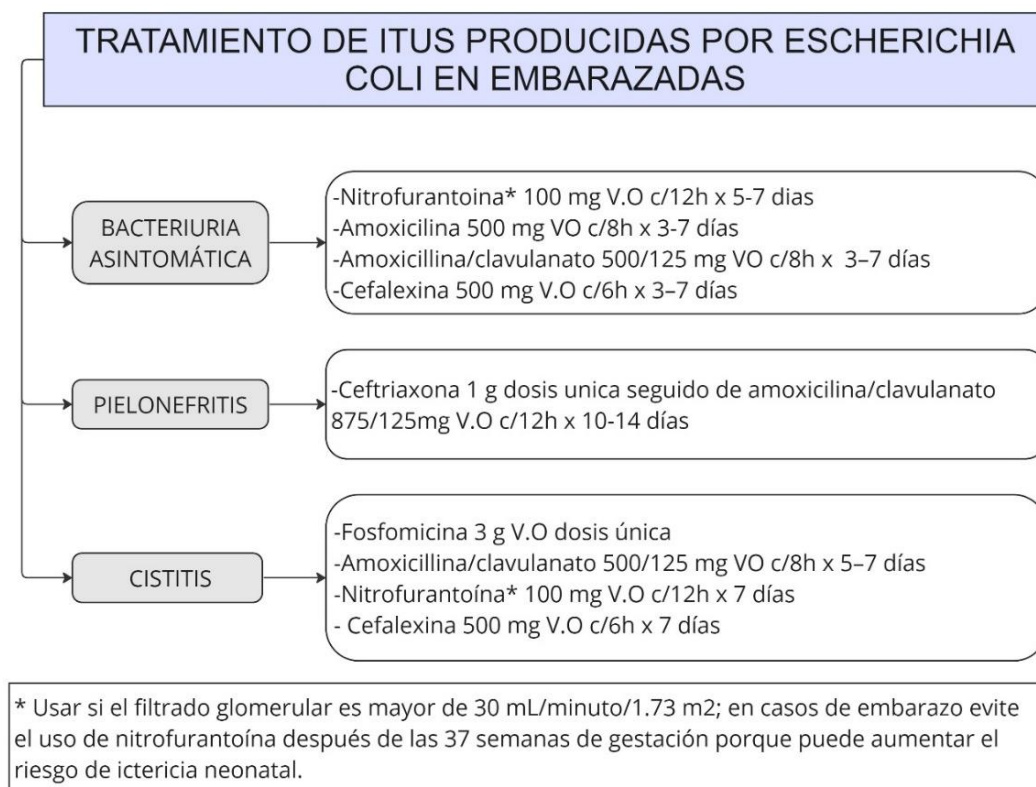


Figura 3. Propuestas de tratamiento para el manejo empírico de las infecciones del sistema urinario. Fuente: Elaborado por los autores (2023).

Para algunos autores, las fluoroquinolonas y TMP/SMX deberían considerarse antibióticos de primera línea frente a las ITU no complicadas, cuando las tasas de resistencia locales son < 20% y por su alta penetrancia en el tejido prostático (Bettcher et al., 2021; Bonkat et al., 2023; Herness et al., 2020; Ternes & Wagenlehner, 2020). Sin embargo, es importante recalcar que la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y la FDA, en 2018, dieron a conocer ciertas restricciones en la prescripción de las fluoroquinolonas debido a efectos adversos del sistema nervioso y musculoesquelético, además de riesgo de ruptura de aneurisma o disección aortica, alteración de la microbiota intestinal sin olvidar los niveles de resistencia que representa actualmente. Por consecuencia las opciones de tratamiento se agotan, por lo que se los debería considerar de segunda o incluso tercera línea (Watkins et al., 2023).

El TMP-SMX era uno de los antibióticos de primera línea más usados para tratar las ITUs. En la actualidad representa una de las mayores tasas de resistencia, especialmente frente a las Enterobacterias productoras de betalactamasas (Rao et al., 2018; Raja, 2019; Mortazavi-

Tabatabaei et al., 2019; Xue et al., 2021). Sin embargo, es conocido por su alta efectividad en ITUs altas no complicadas con tasas de curación del 85-90%, por lo que recomendamos tener en cuenta esta opción terapéutica si su resistencia es menor al 20%. Sin embargo, hay controversia acerca de la duración del tratamiento, puesto que a mayor duración aumentan los efectos adversos (Bettcher et al., 2021; Herness et al., 2020).

Sugerimos el uso de nitrofurantoina, amikacina y fosfomicina en la práctica médica moderna, desaconsejando la utilización habitual de los otros antimicrobianos mencionados si no existe un perfil de susceptibilidad eficaz (Watkins et al., 2023). Identificar al agente causal equivale a una pauta terapéutica que permite la correcta elección del fármaco, tomando en cuenta aquel que posea pocos efectos adversos como también que presente mayor actividad bactericida.

La nitrofurantoina es el fármaco principal con mayor alcance en tejidos vesicales, por tal razón sirve en el tratamiento de cistitis complicada y no complicada, ya que presenta tasas menores del 5% de resistencia, además de mayor efectividad (77 a 91%) con su duración de 3 a 5 días en comparación con la dosis única de fosfomicina (23 a 81%) (Bettcher et al., 2021). La prolongación del curso tratamiento es eficaz debido a que el fármaco es bacteriostático y por ende necesita mayor duración (Bono et al., 2022).

La fosfomicina es considerada como uno de los "antibióticos olvidados" junto a la nitrofurantoina y el pivmecillinam; por su alta concentración en el tracto urinario tiene bajas tasas de resistencia incluso frente a bacterias multidrogaresistentes por lo que es altamente recomendada en ITUs bajas, incluidas las del hombre y en embarazadas (Marco & Nieto, 2019; Raja, 2019; Xue et al., 2021). Por otro lado, no se las recomienda para el tratamiento de ITUs altas ya que no hay datos suficientes de su efectividad (Herness et al., 2020).

El pivmecillinam es considerado uno de los "antibióticos olvidados", disponible en forma oral. Indicado como fármaco de primera línea en el esquema de manejo de las ITUs bajas no complicadas debido a su efectividad particular frente a *Klebsiella* y, en general, para las enterobacterias MDR; cabe recalcar que es de evitar en casos de pielonefritis no complicada (Bonkat et al., 2023; Marcon et al., 2017; Raja, 2019).

Carbapenémicos y nuevos agentes antimicrobianos de amplio espectro

Estos antibióticos se recomienda usarlos en infecciones complicadas, especialmente cuando el urocultivo presenta bacterias MDR como las *enterobacterias* productoras de betalactamasas o también *Pseudomona aeruginosa* (Bonkat et al., 2023).

Para estos pacientes se recomiendan unas nuevas opciones de antibióticos como son: cefiderocol, plazomicina, ceftolozano/tazobactam, y los recientes inhibidores de las betalactamasas aprobados por la FDA: ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam e imipenem/cilastatina/relebactam los cuales inhiben a las betalactamasas de las bacterias y a su vez restablece el efecto antibiótico de ceftazidima, meropenem e imipenem. Sin embargo, es importante recalcar que en Estados Unidos y Europa ha surgido rápidamente cepas de bacterias resistentes a ceftazidima/avibactam, por lo que se recomienda hacer uso consciente y controlado de estas nuevas opciones para no caer en el ciclo vicioso de resistencia y limitación terapéutica como lo manifiestan (Acevedo et al., 2021; Gaibani et al., 2022).

Otra opción potencial a tomar en cuenta ya que se encuentra próxima de ser aprobada por la FDA, es la gepotidacina. No ha habido un nuevo antibiótico para las ITUs en los últimos 20 años, por lo que este antibiótico representa una opción esperanzadora frente a las continuas tasas de resistencia crecientes debido a que ha presentado gran eficacia y tolerancia en ensayos y estudios

clínicos realizados. Los resultados son favorables en su fase EAGLE-2 y EAGLE-3 en comparación con fármacos disponibles en el mercado como nitrofurantoína al cual supera en el porcentaje de efectividad, estimando que para finales del presente año este fármaco sea aceptado por la FDA (Watkins et al., 2023). La gepotidacina es un bactericida, considerado el primero de su clase farmacológica los "triazacenaftileno", cuyo mecanismo de acción es novedoso y radica en la inhibición de la topoisomerasa II y la ADN girasa bloqueando la modificación y replicación del ADN bacteriano, a través de un modo único y diferente que las distinguen de las fluoroquinolonas; su desarrollo se lo ha propuesto como una puerta de escape a los patógenos multirresistentes, considerándolo la nueva opción de tratamiento (Ruggieri et al., 2023).

Conclusión

Se revisaron bibliografías desde el año 2016 hasta la actualidad relacionadas a las ITUs, permitiéndonos identificar de mejor manera la conducta antibiótica que eluda los mecanismos de resistencia de los uropatógenos implicados, logrando proponer modificaciones en el manejo y terapéutica de las ITUs.

El uso y prescripción desproporcionada y a gran escala de antibióticos ha sido una fuente constante de problemas y retos a nivel mundial, creando preocupación e interés por desarrollar alternativas de los fármacos que se usan cotidianamente, siendo así que cada vez nos veamos en la obligación de retomar el uso de los antibióticos "olvidados" y, a su vez, ser más selectivos al momento de tratar dicha enfermedad con el objetivo de reducir casos nuevos, aparición de recidivas y/o la modificación genética bacteriana que confiere resistencia en las bacterias estudiadas.

Se recomienda evitar como primera línea en el manejo empírico de las ITUs: cefalosporinas como cefalexina, amoxicilina/ácido clavulánico (excepto en mujeres embarazadas), ampicilina por los elevados porcentajes de resistencia encontrados en estudios realizados. Algo particular ocurre con TMP/SMX y fluoroquinolonas, puesto que si sus tasas de resistencia son mayores del 20% se desaconseja su uso, caso contrario serán utilizadas como primera línea a criterio médico. Se debe considerar que las fluoroquinolonas, además, tienden a presentar grandes efectos adversos a nivel muscular, óseo y gastrointestinal, por lo que se debe evaluar riesgo beneficio en caso de emplearlo, sobre todo en pielonefritis.

En el caso de las ITUs altas se propone usar fluoroquinolonas en dependencia de la tasa de resistencia, cefalosporinas de tercera generación por su alta capacidad de penetrancia y también carbapenémicos que se reservan en casos complicados. Para las ITUs bajas se sugiere usar preferentemente nitrofurantoína-trometamol, pivmecillinam, fosfomicina, nitroxolina por presentar gran efectividad y mínima resistencia en comparación con los medicamentos habituales. Se debe recalcar que el uso de fluoroquinolonas y aminopenicilinas no está recomendado en este tipo de ITUs.

Por otro lado, se han identificado potenciales alternativas en caso de presentar limitaciones en las opciones de tratamiento empleado tales como: ceftazidima/avibactam, meropenem/vaborbactam, imipenem/cilastatina/relebactam, ceftolozano/tazobactam que han sido aprobados por la FDA y son reservados para casos graves en bacterias productores BLEE, y, a su vez, se da a conocer un nuevo antibiótico: gepotidacina, que ha sido desarrollada en los últimos 20 años como estrategia para enfrentar la resistencia alarmante, generando a nivel científico grandes expectativas por su efectividad. Otros antibióticos que se encuentran en estudios clínicos con la finalidad de resolver ITUs complicadas son: Cefepime/taniborbactam, meropenem/nacubactam,

cefepime/nacubactam, cefepime/zidebactam, por lo que se motiva a continuar con el seguimiento e investigación.

Por tanto, se sugiere, para investigaciones próximas, el continuo estudio y actualización de las tasas de resistencia bacteriana ya que pueden cambiar de acuerdo a la zona geográfica, la continua mala praxis médica y la automedicación de los individuos.

Recomendaciones

- Realizar estudios acerca de la tasa de resistencia y perfil de susceptibilidad, tanto a nivel de la provincia como del país, para un mayor conocimiento de la realidad actual tras haber sufrido una gran demanda en la prescripción y uso de antibióticos a causa de la pandemia por COVID 19.
- Realizar antibiogramas para evaluar la tasa de resistencia, considerando los antibióticos que con mayor frecuencia se utilizan, para obtener una comparativa equilibrada en las diferentes ciudades o instituciones referente a las tasas locales.
- Continuar con la investigación acerca del nuevo medicamento desarrollado para dar a conocer una alternativa en el tratamiento que ha persistido por más de 20 años.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no presentar ningún conflicto de interés.

Referencias

- Acevedo Cepeda, D., Chaparro Lozano, D., Serrato Ladino, K. N. & Rincón-Riveros, A. (2021). Revisión sistemática Nuevos inhibidores de betalactamasas: actualidad y aplicación en la práctica. *Hechos Microbiológicos*, 12(1), 41–55. <https://doi.org/10.17533/10.17533/udea.hm.v12n1a05>
- Bettcher, C., Campbell, E., Petty, L. A., Rew, K. T., Zelnik, J. C., Lane, G. I., Van Harrison, R., & Proudlock, A. L. (2021). Urinary Tract Infection. *Michigan Medicine University of Michigan*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572335/>
- Bono, M. J., Leslie, S. W., & Reygaert, W. C. (2022). Urinary Tract Infection. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470195/>
- Carriel Álvarez, M. G., & Ortiz, J. G. (2021). Prevalencia de infección del tracto urinario y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en Enterobacterias. *Revista Vive*, 4(11), 104–115. <https://doi.org/https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.89>
- Bonkat, G.; Bartoletti, R.; Bruyère, F.; Cai, T.; Geerlings, S. E.; Köves, B.; Schubert, S.; Pilatz, A.; Veeratterapillay, R.; Wagenlehner, F.; Devlies, W.; Horváth, J.; Mantica, G.; Mezei, T. & Pradere, B. (2023). EAU Guidelines on Urological Infections. *EAU Guidelines Office*. <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2023.pdf>
- Gaibani, P., Giani, T., Bovo, F., Lombardo, D., Amadesi, S., Lazzarotto, T., Coppi, M., Rossolini, G. M., & Ambretti, S. (2022). Resistance to Ceftazidime/Avibactam, Meropenem/Vaborbactam and Imipenem/Relebactam in Gram-Negative MDR Bacilli: Molecular Mechanisms and Susceptibility Testing. *Antibiotics (Basel)*, 11(5). <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/antibiotics11050628>
- Habak, P. J., & Griggs, Jr, R. P. (2022). Urinary Tract Infection In Pregnancy. *StatPearls Publishing*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>

- Herness, J., Buttolph, A., & Hammer, N. C. (2020). Acute Pyelonephritis in Adults: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*, 102(3), 173–180. www.aafp.org/afpAmericanFamilyPhysician173https://familydoctor.org/condition/kidney-infection/
- Kaur, R., & Kaur, R. (2021). Symptoms, risk factors, diagnosis and treatment of urinary tract infections. *Postgraduate Medical Journal*, 97(1154), 803–812. <https://doi.org/https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-139090>
- Kumar, M. S., & Das, A. P. (2017). Emerging nanotechnology based strategies for diagnosis and therapeutics of urinary tract infections: A review. *Advances in Colloid and Interface Science*, 249, 53–65. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.06.010>
- Marco Rodríguez, A., & Nieto Pol, E. (2019). Infecciones del tracto urinario. Abordaje clínico y terapéutico. *Cadernos de Atención Primaria*, 25(2), 12–16. https://revista.agamfec.com/wp-content/uploads/2019/12/Agamfec-25_2-FINAL-12-16parasabermais1.pdf
- Marcon, J., Stief, C. G., & Magistro, G. (2017). [Urinary tract infections: What has been confirmed in therapy?]. *Internist*, 58(12), 1242–1249. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00108-017-0340-y>
- Medina, M., & Castillo-Pino, E. (2019). An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. In *Therapeutic Advances in Urology* (Vol. 11). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1756287219832172>
- Meriño Morales, M., Morales Ojeda, I., Badilla Badilla, J., & Vallejos Medina, C. (2021). Antimicrobial resistance in urinary tract infection with bacteriuria in the emergency service of a community hospital in the Ñuble region, Chile. *Revista Virtual de La Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 8(1), 117–125. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2021.08.01.117>
- Mortazavi-Tabatabaei SAR, Ghaderkhani J, Nazari A, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Pakzad I. Pattern of Antibacterial Resistance in Urinary Tract Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Prev Med*. 2019 Oct 9;10:169. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_419_17. PMID: 32133087; PMCID: PMC6826787.
- Nagshetty, K., Shilpa, B. M., Patil, S. A., Shivannavar, C. T., & Manjula, N. G. (2021). An Overview of Extended Spectrum Beta Lactamases and Metallo Beta Lactamases. *Advances in Microbiology*, 11(01), 37–62. <https://doi.org/10.4236/aim.2021.111004>
- Öztürk, R., & Murt, A. (2020). Epidemiology of urological infections: a global burden. *World Journal of Urology*, 38(11), 2669–2679. <https://doi.org/10.1007/s00345-019-03071-4>
- Párraga, H. D. M., & Parrales, E. N. L. (2022). Bacteriuria asintomática y sus factores de riesgo en embarazadas, revisión sistemática. *Revista Científica FIPCAEC (Fomento de La Investigación y Publicación Científico-Técnica Multidisciplinaria)*, 7(4), 940–959. <https://doi.org/10.23857/fipcaec.v7i4>
- Pietro Paolo, A., Jones, P., Moors, M., Birch, B., & Somani, B. K. (2018). Use and effectiveness of antimicrobial intravesical treatment for prophylaxis and treatment of recurrent urinary tract infections (UTIs): A systematic review. *Current Urology Reports*, 19(10), 1–7. <https://doi.org/10.1007/S11934-018-0834-8/TABLES/3>
- Piñeiro Pérez, R., Cilleruelo Ortega, M. J., Ares Álvarez, J., Baquero-Artigao, F., Silva Rico, J. C., Velasco Zúñiga, R., Martínez Campos, L., Carazo Gallego, B., Conejo Fernández, A. J., Calvo, C., Alfayate Miguélez, S., Berghezán Suárez, A., García Vera, C., García García, J. J., Herreros, M., & Rodrigo Gonzalo de Liria, C. (2019). Recommendations on the diagnosis

- and treatment of urinary tract infection. *Anales de Pediatría*, 90(6), 400.e1-400.e9. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.02.009>
- Quevedo Reyna, G. A., & Pachay Solórzano, J. (2022). Prevalencia de infecciones del tracto urinario y factores de riesgo en adultos de Latinoamérica. *Revista Científica FIPCAEC*, 7(4), 1382–1400. <https://doi.org/10.59169/pentaciencias.v5i4.698>
- Raja, N. S. (2019). Oral treatment options for patients with urinary tract infections caused by extended spectrum β -lactamase (ESBL) producing Enterobacteriaceae. *Journal of Infection and Public Health*, 12(6), 843–846. <https://doi.org/10.1016/J.JIPH.2019.05.012>
- Rao M.V, R., Ponnusamy, K., Bala, S., Pallavi.T, S., M, K., C.J, R., Verma, M. K., Fateh, A., Nayakanti, A., & Babu. A, S. (2018). Urinary Tract Infection (UTI) Still a Force to be Reckoned with. *British Journal of Healthcare and Medical Research*, 5(4), 23. <https://doi.org/10.14738/jbemi.54.5121>
- Ruggieri, F., Compagne, N., Antraygues, K., Eveque, M., Flipo, M., & Willand, N. (2023). Antibiotics with novel mode of action as new weapons to fight antimicrobial resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 256, 115413. <https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2023.115413>
- Serafín Álvarez, D., Azuero Negrón, S., Logroño Barrionuevo, J., & Romero Ramón, P. (2020). Infecciones Urinarias en pacientes geriátricos por presencia de Escherichia coli y Klebsiella spp productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista de La Facultad de Salud y Servicios Sociales de La Universidad Estatal de Milagro*, 4(6), 14–22. <https://doi.org/10.29076/issn.2602-8360vol4iss6.2020pp14-22p>
- Smelov, V., Naber, K., & Bjerklund Johansen, T. E. (2016). Improved Classification of Urinary Tract Infection: Future Considerations. In *European Urology, Supplements* (Vol. 15, Issue 4, pp. 71–80). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eursup.2016.04.002>
- Solís, M. B., Romo, S., Granja, M., Sarasti, J. J., Paz y Miño, A., & Zurita, J. (2022). Infección comunitaria del tracto urinario por Escherichia coli en la era de resistencia antibiótica en Ecuador. *Metro Ciencia*, 30(1), 37–48. <https://doi.org/10.47464/metrociencia/vol30/1/2022/37-48>
- Ternes, B., & Wagenlehner, F. M. E. (2020). Guideline-based treatment of urinary tract infections. In *Urologe* (Vol. 59, Issue 5, pp. 550–558). Springer Medizin. <https://doi.org/10.1007/s00120-020-01174-0>
- Watkins, R. R., Thapaliya, D., Lemonovich, T. L., & Bonomo, R. A. (2023). Gepotidacin: a novel, oral, ‘first-in-class’ triazaacenaphthylene antibiotic for the treatment of uncomplicated urinary tract infections and urogenital gonorrhoea. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78(5), 1137–1142. <https://doi.org/10.1093/JAC/DKAD060>
- Xue, Z., Xiang, Y., Li, Y., & Yang, Q. (2021). A systematic review and meta-analysis of levofloxacin and ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection. *Annals of Palliative Medicine*, 10(9), 9765–9771. <https://doi.org/10.21037/apm-21-2042>