

Uropatógenos multirresistentes y con resistencia extendida a los antimicrobianos aislados en pacientes adultos de la comunidad de Barinas, Venezuela.

Poema Salazar^{1,2} y María Araque²

¹Laboratorio Clínico Microbiología Barinas, CA, Barinas, Venezuela.

²Laboratorio de Microbiología Molecular, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Palabras clave: infección urinaria; uropatógenos; resistencia antimicrobiana; multirresistencia; resistencia extendida.

Resumen. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de uropatógenos multirresistentes (MDR) y con resistencia extendida (XDR) aislados de pacientes adultos de la comunidad de Barinas, Venezuela, durante el año 2022. De un total de 1019 urocultivos provenientes de pacientes que asistieron al Laboratorio Clínico Microbiológico Barinas, 337 (33,07%), fueron seleccionados según criterios de inclusión. El procesamiento microbiológico de las muestras se realizó por métodos convencionales. Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana y la determinación de betalactamasas de espectro extendido, se realizaron por métodos fenotípicos estandarizados. La clasificación en cepas MDR y XDR se llevó a cabo según criterios internacionales. Los datos fueron procesados mediante estadística descriptiva y análisis de frecuencia. De los 337 urocultivos analizados, el 70,92% correspondió a pacientes del sexo femenino, de edades comprendidas entre 31 y 60 años. De los uropatógenos identificados, el 93,17% estuvo representado por Enterobacterales, donde *Escherichia coli* destacó con un 87,54%, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (2,67%) y *Enterococcus faecalis* (1,48%). El 87,12% de las cepas de *E. coli* presentaron resistencia por lo menos a un antibiótico, 46,78% era del fenotipo MDR y 5,42% del XDR. En general, más de la mitad de los uropatógenos identificados se distribuyeron entre los fenotipos MDR y XDR. Los resultados evidencian la necesidad de desarrollar investigaciones locales que permitan mejorar las terapias empíricas y dirigidas en las infecciones del tracto urinario, además de realizar acciones de concienciación para el uso racional de los antibióticos y mejorar la vigilancia epidemiológica de cepas multirresistentes circulantes en la región.

Multidrug-resistant and extensively antimicrobial-resistant uropathogens isolated from adult patients in Barinas, Venezuela.

Invest Clin 2023; 64 (4): 524 – 532

Keywords: urinary infection; uropathogens; antimicrobial-resistance; multidrug-resistance; extensive-drug resistance.

Abstract. This study aimed to determine the frequency of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) uropathogens isolated from adult patients in Barinas City, Venezuela, in 2022. Of 1019 urine cultures from patients who attended the Barinas Clinical Microbiological Laboratory, 337 (33.07%) were selected according to inclusion criteria. The microbiological processing of urine was carried out through conventional methods. Antimicrobial susceptibility tests and extended-spectrum beta-lactamase determination were performed using standardized phenotypic methods. The classification of MDR and XDR strains was conducted according to international criteria. Data were processed through descriptive statistics and frequency analysis. Of 337 urine cultures analyzed, 70.92% corresponded to female patients, and the age groups between 31 and 60 years were the most frequent. Of the uropathogens identified, 93.17% were represented by Enterobacterales, where *Escherichia coli* stood out with 87.54%, followed by *Pseudomonas aeruginosa* (2.67%) and *Enterococcus faecalis* (1.48%). Of the *E. coli* strains, 87.12% presented resistance to at least one antibiotic, with 46.78% MDR and 5.42% XDR. In general, more than half of the uropathogens identified were distributed either as MDR or XDR phenotypes. The results show the need to develop local research to improve empirical and targeted therapies in urinary tract infections, in addition to awareness actions for the rational use of antibiotics and epidemiological surveillance of multiresistant strains circulating in the region.

Received: 15-01-2023

Accepted: 18-05-2023

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario (ITU), es uno de los principales motivos de consulta en la atención primaria y se considera una de las causas más frecuentes para la prescripción de antibióticos¹. El aumento de la resistencia a los antimicrobianos, junto con las consecuencias negativas que confiere el uso de antibióticos de amplio espectro sobre la salud de la microbiota del hospede-

ro, han resaltado las desventajas del tratamiento empírico para las ITU^{1,2}. La razón del avance de la resistencia a los antibióticos en las bacterias uropatógenas es multifactorial, pero pueden identificarse como causas importantes el uso indebido de los antibióticos, la falta de adherencia al tratamiento y la automedicación³.

La resistencia antimicrobiana es un fenómeno dinámico en expansión, que varía de acuerdo a la región geográfica, así

como a las diferentes áreas de un hospital^{3,4}. En este contexto, conocer el patrón de susceptibilidad de los uropatógenos frente a los antibióticos es importante, no solo para elaborar guías de tratamiento empírico que permitirían iniciar un tratamiento eficaz, sino también para determinar la complejidad del fenotipo de resistencia de los microorganismos, conocidos como multirresistentes, con resistencia extendida o panresistentes (MDR, XDR, y PDR por sus siglas en inglés, respectivamente)¹⁻⁵. En consecuencia, la probabilidad de adecuación de la terapia antimicrobiana disminuye con el aumento de la resistencia antimicrobiana, y el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos no es tan rápido como el incremento de la tasa de microorganismos resistentes^{2,6}. Por consiguiente, es indispensable realizar una evaluación periódica, preferiblemente anual, de la prevalencia y la resistencia bacteriana de los uropatógenos más frecuentes e implementar redes de vigilancia regional de susceptibilidad antimicrobiana, como ha sugerido la Organización Mundial de la Salud⁷.

En Venezuela son pocos los reportes que describen los patrones complejos de susceptibilidad de uropatógenos aislados en pacientes no hospitalizados^{3,8,9}. Por tal motivo, en este trabajo se determinó la frecuencia de uropatógenos multirresistentes (MDR) y con resistencia extendida (XDR), aislados de pacientes adultos de la comunidad, en la ciudad de Barinas, Venezuela, durante el año 2022.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de la muestra. Se realizó un estudio observacional y retrospectivo en el laboratorio privado Microbiología Barinas C.A., donde se analizaron los datos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos de pacientes adultos con diagnóstico de infección del tracto urinario (ITU), procedentes del área urbana y semiurbana de la ciudad de Barinas, Venezuela, du-

rante el período de enero a diciembre del 2022. La fuente de información fue obtenida a través de la base de datos del laboratorio y estos transcritos a fichas de trabajo diseñadas para tal fin.

La selección de los pacientes se realizó de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes sintomáticos con ITU con urocultivo positivo a partir de muestras clínicas tomadas por micción espontánea, con conteo $\geq 10^5$ UFC/mL en mujeres y $\geq 10^3$ UFC/mL en hombres.
- Datos clínicos y epidemiológicos completos para cada paciente

Criterios de exclusión:

- Pacientes pediátricos
- Urocultivos negativos o contaminados
- Pacientes hospitalizados o con historia de hospitalización en los últimos 3 meses
- Pacientes con tratamiento antibiótico
- Pacientes con catéter vesical
- Pacientes embarazadas
- Pacientes con datos incompletos

Procesamiento microbiológico. El aislamiento e identificación microbiológica de los uropatógenos se realizó utilizando metodologías convencionales basadas en pruebas bioquímicas y fisiológicas de acuerdo a los procedimientos recomendados por la Sociedad Americana de Microbiología¹⁰.

Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana. La susceptibilidad antimicrobiana se determinó mediante el método de difusión del disco, y la interpretación de los perfiles de susceptibilidad se basó en los puntos de cortes vigentes, establecidos por el Instituto de Estandarización de Laboratorios Clínicos (CLSI por sus siglas en inglés, 2022)¹¹. Los antibióticos (Oxoid) ensayados fueron: ampicilina (AMP 10 μ g), amikacina (AMK 30 μ g), cefazolina (CFZ 30 μ g), ciprofloxa-

cina (CIP 5 μg), fosfomicina (FOS 200 μg), gentamicina (GEN 10 μg), nitrofurantoina (NIT 300 μg) y trimetoprim/sulfametoxazol (SXT 1,25/23,75 μg). La detección fenotípica de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), se realizó utilizando la prueba del doble disco combinado (DDC), también de acuerdo a lo descrito en el CLSI, 2022. Las definiciones de las cepas multirresistentes (MDR) y con resistencia extendida (XDR), se basaron en la terminología internacional estandarizada, propuesta por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) ⁵. La categoría no MDR se definió como aquellas cepas que presentaron resistencia a un máximo de dos grupos de antimicrobianos y las que demostraron sensibilidad a todos los antibióticos ensayados se denominaron pansensibles.

Análisis estadístico. Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS versión 21 (IBM Corporation, New York, USA). Las variables continuas se describieron como promedio y desviación estándar y las nominales y ordinales se señalaron con porcentajes.

Consideraciones bioéticas. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina, Postgrado en Ciencias Médicas Fundamentales, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela (Acta N° PCMF09-CDV-02-2022) y fue considerado “sin riesgo” de acuerdo los principios éticos internacionales descritos en la Declaración de Helsinki 7° Ed. 2013. Se protegió la privacidad de los datos de los pacientes y estos fueron manejados con estricta confidencialidad solo para fines de investigación y académicos.

RESULTADOS

Durante el año 2022 se procesaron 1019 urocultivos. Posteriormente, al aplicar los criterios de inclusión determinados para este estudio, la población definitiva se-

leccionada estuvo constituida por 337 urocultivos positivos, representando el 33,07% del total de muestras analizadas. El 70,92% (244/337) de los urocultivos estudiados correspondió a pacientes del sexo femenino de edades comprendidas entre 21 y 60 años. Por el contrario, las muestras de orina de pacientes masculinos procedían marcadamente de personas mayores de 61 años (Tabla 1).

Los uropatógenos identificados en este estudio se señalan en la Tabla 2. Se aisló un total de 337 microorganismos, el 93,17% de estos estuvo representado por las Enterobacteriales, donde destacó *Escherichia coli* con un 87,54%. El segundo lugar lo ocuparon los bacilos Gram negativos no fermentadores (3,86%), distinguiéndose *Pseudomonas aeruginosa* con un 2,67%, mientras que los cocos Gram positivos se ubicaron en el tercer lugar (2,97%), *Enterococcus faecalis* fue el más frecuentemente aislado de este grupo (1,48%).

En la Tabla 3, se muestra el perfil de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *E. coli*, el principal uropatógeno aislado en las muestras analizadas.

Tabla 1

Distribución de las muestras de orina positivas al estudio microbiológico de acuerdo al grupo etario y sexo.

Grupo etario (años)	Total N° (%)	Sexo	
		Femenino N° (%)	Masculino N° (%)
18-20	9 (2,67)	8 (3,35)	1 (1,02)
21-30	28 (8,31)	27 (11,30)	1 (1,02)
31-40	49 (14,54)	47 (19,66)	2 (2,04)
41-50	37 (10,98)	33 (13,81)	4 (4,08)
51-60	58 (17,21)	49 (20,50)	9 (9,18)
61-70	63 (18,69)	33 (13,81)	30 (30,61)
71-80	65 (19,29)	32 (13,39)	33 (33,67)
> 80	28 (8,31)	10 (4,18)	18 (18,37)
Total	337 (100)	239 (70,92)	98 (29,08)

Tabla 2

Uropatógenos aislados en pacientes adultos con infección del tracto urinario provenientes de la comunidad.

Microorganismos aislados (n= 337)	Nº	%
Enterobacterales	314	93,17
<i>Escherichia coli</i>	295	87,54
<i>Proteus mirabilis</i>	11	3,26
<i>Klebsiella spp</i>	4	1,19
Complejo <i>Enterobacter cloacae</i>	4	1,19
Bacilos Gram Negativos no fermentadores	13	3,86
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	2,67
Complejo <i>Acinetobacter baumannii</i>	4	1,19
Cocos Gram positivos	10	2,97
<i>Enterococcus faecalis</i>	5	1,48
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	0,89
<i>Enterococcus spp</i>	1	0,30
<i>Staphylococcus spp</i>	1	0,30

Los resultados indican que solo el 12,88% (38/295) de las cepas *E. coli* fue totalmente sensibles al panel de antibióticos probados, mientras que el resto, 87,12% (257/295) presentó por lo menos un marcador de resistencia. Veintiséis cepas (26/257; 10,12%), mostraron resistencia a algunos de los antibióticos ensayados, sin presentar producción de BLEE. Por el contrario, 231 (85,88%) *E. coli*, mostraron diferentes patrones de resistencia, donde la producción de BLEE fue una característica común. Al respecto, resalta que más de la mitad (154/231; 66,67%) de las cepas productoras de BLEE desplegaron fenotipos complejos de multirresistencia (138/231; 59,74%) y con resistencia extendida (16/231; 6,93%). Las cepas MDR mostraron por lo menos 6 patrones diferentes con la asociación de varios marcadores de resistencia, donde la presencia de BLEE, la resistencia a ciprofloxacina y trimetoprim/sulfametoxazol fueron las más comunes.

Tabla 3

Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de 295 cepas de *Escherichia coli*, aisladas de pacientes con infección del tracto urinario provenientes de la comunidad.

Patrón de susceptibilidad	Nº	%
Pansensible	38	12,88
Resistente	257	87,12
Total no multirresistentes (no MDR) (n= 103)		
Resistentes sin BLEE		
CIP	8	30,77
AMP	1	3,85
SXT	6	23,08
CIP; SXT	4	15,38
GEN; SXT	1	3,85
SAM; SXT	1	3,85
SAM; NIT	1	3,85
GEN; CIP; FOS	1	3,85
GEN; CIP; SXT	2	7,69
AMP; CIP; SXT	1	3,85
BLEE sin otros marcadores de resistencia	6	2,60
BLEE+ con asociación a un marcador de resistencia		
BLEE+ CIP	29	12,66
BLEE+ SXT	24	10,66
BLEE+ NIT	18	8,00
Multirresistentes (MDR) (n= 138)		
BLEE+ CIP; SXT; FOS	42	30,43
BLEE+ CIP; SXT; NIT	36	26,09
BLEE+ CIP; SXT; GEN	24	17,39
BLEE+ CIP; SXT; NIT	16	11,59
BLEE+ CIP; GEN; AMK	12	8,70
BLEE+ CIP; GEN; SXT	8	5,80
Resistencia extendida (XDR) (n= 16)		
BLEE+ CIP; SXT; NIT; GEN; AMK; FOS	15	93,75
BLEE+ CRE; CIP; SXT; NIT; GEN; FOS	1	6,25

BLEE: betalactamasa de espectro extensivo; CRE: carbapenemasa; AMP: ampicilina; AMK: amikacina; CIP: ciprofloxacina; FOS: fosfomicina; GEN: gentamicina; NIT: nitrofurantoina; SXT: trimetoprim/sulfametoxazol.

En relación a las cepas XDR, solo se observaron dos patrones de resistencia conformados por la combinación de 7 grupos de antibióticos.

Los niveles o categorías de susceptibilidad de los uropatógenos aislados se muestran en la Tabla 4. Del total de 337 uropatógenos aislados, el 15,13% fue pansensible y ninguna cepa mostró resistencia a todos los antibióticos probados, es decir no hubo uropatógenos panresistentes. Las cepas no MDR (resistentes entre 1 a 3 grupos de antibióticos) solo fueron observadas en *E. coli* (34,92%). En el grupo de MDR, todas las especies bacterianas identificadas en este estudio presentaron cepas con esta categoría, excepto *Enterococcus* spp y *Staphylococcus* spp, cuyos únicos representantes fueron pansensibles. La categoría XDR, además de *E. coli*, fue observada en cepas de *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* y en el complejo *Acinetobacter baumannii*. En general, los uropatógenos aislados se distribu-

ieron con mayor frecuencia en la categoría MDR (48,37%). *E. coli* fue la única especie que presentó cepas en todas las categorías de susceptibilidad estudiadas (pansensible, no MDR, MDR y XDR) excepto en la panresistente.

DISCUSIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se encuentran entre las causas de consulta ambulatoria y de urgencias más frecuentes ². Estas infecciones son causadas predominantemente por *E. coli*, y cuando son adquiridas en la comunidad y la presentación clínica no es complicada, son tratadas empíricamente ¹². Sin embargo, en los últimos años, se ha observado un aumento de *E. coli* uropatógenas con perfiles de MDR y con resistencia extendida (XDR), que no solo dificultan el tratamiento de las ITU, sino que también aumentan el riesgo de una enfermedad prolongada y de mortalidad ¹⁻³.

Tabla 4

Distribución de los uropatógenos aislados de pacientes adultos con infección del tracto urinario de acuerdo a categorías de susceptibilidad.

Uropatógeno	Total Nº (%)	Pansensible Nº (%)	No MDR Nº (%)	MDR Nº (%)	XDR Nº (%)	PDR Nº (%)
Enterobacterales						
<i>Escherichia coli</i>	295 (87,54)	38 (12,88)	103 (34,92)	138 (46,78)	16(5,42)	0
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (3,26)	6 (54,55)	0	5 (45,45)	0	0
Complejo <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (1,19)	0	0	3 (75,00)	1 (25,00)	0
Complejo <i>Enterobacter cloacae</i>	4 (1,19)	0	0	4 (100)	0	0
Bacilos Gram negativos no fermentadores						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (2,67)	2 (22,22)	0	6 (66,66)	1 (11,11)	0
Complejo <i>Acinetobacter baumannii</i>	4 (1,19)	0	0	2 (50,00)	2 (50,00)	0
Cocos Gram positivos						
<i>Enterococcus faecalis</i>	5 (1,48)	3 (60,00)	0	2 (40,00)	0	0
Complejo <i>Staphylococcus aureus</i>	3 (0,89)	0	0	3 (100)	0	0
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (0,29)	1 (100)	0	0	0	0
<i>Staphylococcus</i> spp.	1 (0,29)	1 (100)	0	0	0	0
Total	337 (100)	51 (15,13)	103 (30,56)	163 (48,37)	20 (5,94)	0

No MDR: resistencia entre 1 a 2 grupos de antimicrobianos; MDR: multirresistencia antimicrobiana; XDR: resistencia extendida a los antimicrobianos; PDR: panresistentes a los antimicrobianos.

Es conocido que las ITU no complicadas, adquiridas en la comunidad, son particularmente frecuentes entre las mujeres jóvenes, en edad reproductiva y en una gran mayoría de estas, es común que experimenten al menos un episodio de infección urinaria en su vida ². Uno de los factores más importantes que afectan el manejo de la ITU en los últimos años, ha sido la aparición de la resistencia a los antimicrobianos, implicando este fenómeno un verdadero reto para el médico tratante ¹⁻⁹.

E. coli fue el uropatógeno más frecuente identificado en este estudio y el que mostró más resistencia. Por otra parte, de todas las cepas de *E. coli* aisladas, las productoras de BLEE predominaron en más del 85%. Similares resultados han sido reportados en otras regiones del país, de manera que *E. coli* uropatógena productora de BLEE, aislada en ambientes intra o extra hospitalarios, es una característica común en el ámbito nacional ^{8,9,13-15}. Es importante destacar que las cepas de *E. coli*, además de ser productoras de BLEE, presentaron resistencia asociada a otros antibióticos, conformando distintos patrones de resistencia complejos, los cuales se distribuyeron en fenotipos compatibles con MDR y XDR. Es probable que estos fenotipos particulares se deban, además de las BLEE, a la presencia de determinantes de resistencia adicionales que median la producción de enzimas modificadoras de aminoglucósidos, bombas de expulsión y alteraciones de la permeabilidad de la pared celular, entre otros mecanismos ^{2,9,14}.

La resistencia a los antimicrobianos es un fenómeno creciente en expansión que no conoce fronteras geográficas ni ecológicas. Hasta hace poco se pensaba que los uropatógenos multirresistentes causaban infecciones urinarias complicadas solo en pacientes hospitalizados, como lo demostraron Quijada-Martínez y col. ^{14,15}, cuando reportaron una variedad de cepas de Enterobacteriales XDR en los diferentes servicios de Medicina Interna del Hospital Universitario de Los Andes (Mérida, Venezuela).

Ahora, y con base en los hallazgos obtenidos en este estudio, no solo *E. coli*, sino la mayoría de los uropatógenos aislados en esta investigación, demostraron tener resistencias compatibles con fenotipos MDR y XDR, lo que hace pensar que la urobiota del tracto urinario se ha convertido en uno de los principales reservorios de genes de resistencia ^{2,3,14,15}. Aunque desde el punto de vista genético, la resistencia de estos uropatógenos a diferentes antibióticos, puede explicarse en parte, por la selección de mutaciones cromosómicas. El mecanismo más importante y comúnmente involucrado, es la adquisición de genes exógenos localizados en elementos genéticos transferibles como los plásmidos y los transposones. Entre estos genes, el papel fundamental lo desempeñan los que codifican para la producción de BLEE, carbapenemasas y las betalactamasas tipo AmpC ^{1,3,8,9,14,15}.

Desafortunadamente, cuando se comparan con las infecciones atribuibles a microorganismos susceptibles, las ITU causadas por uropatógenos MDR y XDR, tienen un mayor riesgo de evolucionar hacia la cronicidad, la severidad de la infección o la muerte ^{13,12}. Este hecho se debe, principalmente, al aumento de las probabilidades de iniciar una terapia antimicrobiana empírica ineficaz y al fracaso clínico de la terapia dirigida, incluso cuando se prescriben antibióticos con actividad *in vitro* ². Al respecto, la mayoría de las guías internacionales para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones urinarias, señala que la selección de la antibioterapia empírica inicial, se basará en el perfil local de susceptibilidad de los uropatógenos, evitando aquellos antibióticos donde el registro de resistencia supere el 20% ^{2,13,16}.

Si bien este estudio, probablemente, puede no reflejar la situación epidemiológica a nivel nacional, los resultados de esta investigación son relevantes para establecer parámetros de referencia local, especialmente en aquellos casos que permitan mejorar la calidad y seguridad de la asistencia médica, así como la optimización de las conductas

terapéuticas, dada la importancia que tiene la ITU como una patología frecuente en la consulta ambulatoria.

En conclusión, una variedad de uropatógenos fue aislada en las muestras de orina de pacientes adultos, provenientes de las zonas urbanas y semiurbanas de la ciudad de Barinas. Sin embargo, *E. coli* destacó como principal agente etiológico. La mayor parte de estas cepas mostró diversos patrones de resistencia, en los que se incluyeron fenotipos productores de BLEE asociados a la resistencia a diferentes antibióticos, que generaron fenotipos complejos de resistencia tipo MDR y XDR. Cepas con estas categorías de resistencia, generan gran preocupación y evidencian la necesidad de desarrollar investigaciones locales urgentes que permitan monitorizar los perfiles de susceptibilidad de patógenos de interés epidemiológico para orientar las terapias empíricas y las dirigidas, además de realizar acciones de concienciación para el uso racional de los antibióticos y la vigilancia epidemiológica de cepas multirresistentes circulantes en la región.

Financiamiento

El trabajo fue autofinanciado. No se recibió financiamiento externo.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Números ORCID de los autores

- Poema Salazar (PS):
0009-0002-1621-1585
- María Araque (MA):
0000-0001-6517-953X

Contribuciones de autoría

PS: Procesamiento microbiológico, recolección de datos, obtención de resultados,

análisis e interpretación de datos, redacción inicial del manuscrito. Aprobación del manuscrito en su versión final. **MA:** Concepción, diseño del trabajo, discusión y análisis de resultados, corrección y revisión crítica del manuscrito. Aprobación del manuscrito en su versión final.

REFERENCIAS

1. Silago V, Moremi N, Mtebe M, Komba E, Masoud S, Mgaya FX, Mirambo MM, Nyawale HA, Mshana SE, Matee MI. Multi-drug-resistant uropathogens causing community acquired urinary tract infections among patients attending health facilities in Mwanza and Dar es Salaam, Tanzania. *Antibiotics* 2022; 11: 1718. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121718>
2. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nat Rev Microbiol* 2020; 18(4): 211–226. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0324-0>
3. Guzmán M, Salazar E, Cordero V, Castro A, Villanueva A, Rodulfo H, De Donato M. Multidrug resistance and risk factors associated with community-acquired urinary tract infections caused by *Escherichia coli* in Venezuela. *Biomédica* 2019; 39(Supl.1):96-106. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v39i2.4030>
4. Yábar MN, Curi-Pesantes B, Torres CA, Calderón-Anyosa R, Riveros M, Ochoa TJ. Multirresistencia y factores asociados a la presencia de betalactamasas de espectro extendido en cepas de *Escherichia coli* provenientes de urocultivos. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* 2017; 34(4):660-665. <https://doi.org/10.17843/rp-mesp.2017.344.2922>
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard

- definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268–281.
6. León-Buitimea A, Morones-Ramírez JR, Yang JH, Peña-Miller R. Editorial: Facing the upcoming of multidrug-resistant and extensively drug-resistant bacteria: novel antimicrobial therapies (NATs). Front Bioeng Biotechnol 2021; 9:636278. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.636278>.
7. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO; 2014. Geneva.
8. Millán Y, Hernández E, Millán B, Araque M. Distribución de grupos filogenéticos y factores de virulencia en cepas de *Escherichia coli* uropatógena productora de beta-lactamasa CTX-M-15 aisladas de pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. Rev Argent Microbiol 2014; 46(3):175-181.
9. Hernández E, Araque M, Millán Y, Millán B, Vielma S. Prevalencia de β -lactamasa CTX-M-15 en grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena aisladas en pacientes de la comunidad de Mérida, Venezuela. Invest Clín 2014; 55(1):32-43.
10. Karen C. Carroll; Michael A. Pfaller; Marie Louise Landry; Robin Patel; Alexander J. McAdam; Sandra S. Richter; D. W. Warnock. Eds. Manual of Clinical Microbiology (ASM Books) 12th Ed. 2019. Washington (DC).
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; 32th. Informational Supplement. CLSI Document M100-S27. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, USA. 2022.
12. Marcos-Carbajal P, Galarza-Pérez M, Huancahuire-Vega S, Otiniano-Trujillo S, Soto-Pastrana J. Comparación de los perfiles de resistencia antimicrobiana de *Escherichia coli* uropatógena e incidencia de la producción de betalactamasas de espectro extendido en tres establecimientos privados de salud de Perú. Biomédica 2020; 40(Supl.1): 139-147. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4772>.
13. Quijada-Martínez P, Flores-Carrero A, Labrador I, Araque M. Estudio clínico y microbiológico de las infecciones urinarias asociadas a catéter en los servicios de medicina interna de un hospital universitario venezolano. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2017; 34(1):52-61.
14. Quijada-Martínez P, Flores-Carrero A, Labrador I, Millán Y, Araque M. Molecular characterization of multidrug-resistant Gram-negative bacilli producing catheter-associated urinary tract infections in internal medicine services of a Venezuelan University Hospital. Austin J Infect Dis 2017; 4(1): id1030.
15. Millán Y, Araque M, Ramírez A. Distribución de grupos filogenéticos, factores de virulencia y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli* uropatógena. Rev Chilena Infect. 2020; 37(2):117-23.
16. Anger, JT, Bixler BR, Holmes, RS, Lee, UJ, Santiago-Lastra, Y, Selph SS. Updates to recurrent uncomplicated urinary tract infections in women: AUA/CUA/SUFU Guideline. J Urology 2022; 208: 536-54. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000002860>.