

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA, LEÓN**  
**DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS**

**Para optar al título de especialista en Ginecología y Obstetricia**

**“Patrones Fenotípicos y Resistencia Antibacteriana en aislados de  
*Escherichia coli* en Pacientes Embarazadas con Infección Urinaria  
atendidas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello  
León, Agosto 2012 – Septiembre 2014”**

**AUTOR:** **Dra. Arlen Masiel Narváez Quiroz**  
Residente Gineco-obstetricia

**TUTORES:** **Dra. Ana María Villanueva Fletes**  
Especialista en Gineco-Obstetricia y Oncología Ginecológica  
Profesor titular Departamento de Gineco-Obstetricia  
Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello - UNAN, León

**Dr. Daniel Reyes Navarrete. M.D, M.Sc, Ph.D.**  
Doctorado en Ecología Biomédica – Bacteriología Clínica  
Profesor titular Departamento de Microbiología UNAN, León

León, febrero 2015

## **INDICE**

<b>PORTADA</b>	<b>I</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>II</b>
<b>AGRADECIMIENTO</b>	<b>III</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>IV</b>
<b>INDICE</b>	<b>V</b>
<b>ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS</b>	<b>VI</b>
1. Introducción	3-4
2. Antecedentes	5-7
3. Justificación	8
4. Planteamiento del problema	9
5. Objetivos	10
6. Marco teórico	11-31
7. Material y métodos	32-37
8. Operacionalización de variables	38
9. Resultados	39-41
10. Discusión	42-46
11. Conclusiones	47
12. Recomendaciones	48
13. Anexos	49-56
14. Referencias	57-59

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a DIOS por darme sabiduría, fuerzas, paciencia y fé para creer en lo que me parecía imposible de terminar.

Gracias a mi familia por ayudarme a cumplir mis objetivos personales así como los académicos. A mi madre, gracias por darme su apoyo, por guiarme por el buen camino siempre, por brindarme los recursos necesarios para alcanzar mis metas, por darme ejemplo de lucha, superación, pero sobre todo gracias por darme el mejor regalo que puede existir mi educación.

Quiero agradecer de manera especial a mis tutores: Dra. Ana María Villanueva y Dr. Daniel Reyes Navarrete por su ayuda en la realización de este trabajo, principalmente por su confianza, paciencia, tiempo, consejos y conocimientos impartidos.

## **DEDICATORIA**

*A mi familia: en especial a mi mamá **Telvia Hortencia Quiroz**, mis hermanas.*

*Gracias a su apoyo he podido concluir mis estudios.*

## RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones más frecuentes durante la gestación. Muchos son los microorganismos causantes de ITU, pero el más habitual es la *Escherichia coli* (*E. coli*).

El presente estudio tuvo el objetivo en determinar los patrones fenotípicos bioquímicos y de resistencia antimicrobiana (incluyendo producción de enzima BLEE) en aislados de *E. coli* en muestras de orina de pacientes embarazadas, asociadas a ITU entre Agosto 2012 – Septiembre 2014,.

La identificación y caracterización de aislados de *E. coli* fué realizado con un novedoso sistema de tipificación bacteriana en microplacas llamado *PhenePlate-RE* (<http://www.phplate.se>), que se basa en la clasificación de patrones fenotípicos o clones de aislamientos bacterianos en función de la capacidad y cinética de fermentación de 11 diferentes substratos bioquímicos. Facilitando así la búsqueda posterior de patrones de susceptibilidad antimicrobiana en aislados de *E. coli* definidos. Este último análisis fue realizado mediante el método de Kirby-Bauer, siguiendo las recomendaciones del CLSI y MINSA.

Según características sociodemográficas, la mayor asistencia médica fue observada en pacientes entre los 16-25 años, procedentes del área urbana de León; además de presentar antecedentes de ITU y en su mayoría con síntomas de disuria y dolor suprapúbico. La caracterización fenotípica, mostró un total de 26 fenotipos, 20 grupos FBc (Fenotipos comunes), y 6 FBsi (Fenotipos no comunes), en orden de mayor frecuencia fueron los FBc 3, 19, 5. El análisis de resistencia antimicrobiana, en diferentes grupos fenotípicos de *E. coli*, mostró un 61.5% % resistentes para Ceftriaxone, 60.7% a Cefepime, seguido de un 68% resistente a Gentamicina.

Un hallazgo importante, fue la presencia de aislados de *E. coli* productoras de BLEE en un 61.5% de las muestras; lo cual podría indicar la posible aparición de fenotipos bacterianos con circulación endémica como potenciales patógenos en este tipo de pacientes. Los cuales fueron encontrados principalmente durante el III trimestre de gestación.

**Palabras Claves:** Infección Urinaria, *Escherichia coli*, Fenotipos, Antibiótico resistencia.

## ABREVIATURAS Y DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

<b>ARO:</b>	Alto riesgo obstétrico.
<b>B.A:</b>	Bacteriuria Asintomática
<b>BLEE:</b>	$\beta$ -lactamasas de espectro extendido.
<b>Clúster</b>	Término inglés. Traducido al castellano es racimo, conjunto ó grupo.
<b>CSLI</b>	Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio [CLSI, siglas en inglés]
<b><i>E. coli:</i></b>	<i>Escherichia coli</i> .
<b>FBcFBnc</b>	Fenogrupos bioquímicos comunes, Fenogrupos bioquímicos no comunes
<b>HEODRA:</b>	Hospital Escuela “Oscar Danilo Rosales Arguello”
<b>R. A:</b>	Resistencia Antimicrobiana
<b>S/G:</b>	Semanas de Gestación.
<b>Spp:</b>	Especies.
<b>UFC/ml:</b>	Unidades Formadoras de Colonias / mililitro.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones bacterianas más molestas y frecuentes durante la gestación, con una incidencia aproximada del 15% <sup>(1)(2)</sup>. Esta íntima relación entre la gestación y las patologías que afectan al tracto urinario, tanto las preexistentes al embarazo como las aparecidas durante el mismo, pueden ser explicadas por cambios anatómicos y fisiológicos que favorecen la aparición de ITU durante la gestación <sup>(4)</sup>.

Dentro de estos cambios encontramos: la hidronefrosis del embarazo; aumento del volumen urinario en los uréteres; disminución del tono ureteral y vesical (éstasis urinaria); obstrucción parcial del uréter por el útero grávido y rotado hacia la derecha; alcalinización del PH de la orina; hipertrofia de la musculatura longitudinal del uréter; aumento de la filtración glomerular; aumento del flujo vesico-ureteral e incremento de la secreción urinaria de estrógenos; representando un riesgo sobre la evolución del embarazo, tanto para la madre como para el feto, que se relaciona con la amenaza de partos prematuros y la rotura de membranas <sup>(3)</sup>.

Muchos son los microorganismos que pueden ser causa de las ITU, pero los agentes habituales son los bacilos Gram negativos, y entre ellos el más frecuente es la *Escherichia coli*, que origina alrededor del 80-90% de las infecciones agudas <sup>(5)</sup> para lo cual el tratamiento se inicia en forma empírica y buscando siempre el bienestar tanto de la madre como del feto.

Dentro de los antibióticos más utilizados se encuentran los  $\beta$ -lactámicos, principalmente ampicilina y cefalosporinas por su seguridad de uso durante el embarazo y que en su mayoría dan respuesta con prontitud, desapareciendo los síntomas clínicos en los primeros días de su aplicación; aunque a veces es necesario mantenerlos por 10 a 14 días. Sin embargo, su uso se ve limitado debido a la

creciente resistencia de la *E. coli*, sumado a la disminución de hasta un 50% de su concentración plasmática debido a los cambios fisiológicos y farmacocinéticos del embarazo. <sup>(6)</sup>

En Nicaragua, particularmente en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales (HEODRA) de la ciudad de León, se han realizado varios estudios sobre aspectos clínicos-epidemiológicos y Microbiológicos, donde han reportado la asociación de cepas *E. coli* como una de las causas de ITU en mujeres embarazadas.<sup>(7) (3)</sup> Asimismo reportes sobre los patrones de resistencia antimicrobiana donde muestran una marcada resistencia a muchos de los fármacos de uso rutinario<sup>(3)(7)(8)(9)</sup>.

Sin embargo, estos esfuerzos todavía no completan el vacío científico respecto a si estas infecciones son producidas por un mismo fenotipo de *E. coli* con producción de resistencia antimicrobiana que circula en este tipo de población <sup>(3)</sup>.

Es por tal razón que con este estudio se pretendió analizar aislados de *E. coli* asociadas con ITU, utilizando la combinación de un método de tipificación bioquímico (*PhP-RE*, <http://www.phplate.se>) y de un antibiograma, según criterios del Instituto de Estándares de Laboratorio Clínico (CLSI, por sus siglas en inglés) <sup>(10)</sup> para determinar la existencia de clones fenotípicos específicos de *E. coli*, que estén definidas en patrones fenotípicos y antibiótico resistentes. Todo esto, con la finalidad de ofrecer a las pacientes un tratamiento adecuado, considerando la posible prevalencia de este grupo de microorganismos en esta población de riesgo.

## 2. ANTECEDENTES

Las infecciones del tracto urinario son una de las patologías infecciosas bacterianas más frecuentes y por lo mismo ampliamente estudiadas obedeciendo a un esfuerzo por lograr la detección precoz y tratamiento adecuado durante el embarazo<sup>(11, 12)</sup>

Kass en su reporte de 1962 describió que el 6% de mujeres embarazadas tenían bacteriuria asintomática. La mitad de estas pacientes fueron tratadas con una sulfonamida de acción prolongada o nitrofurantoína y a la otra mitad se les dio placebo. Sus resultados obstétricos se compararon con un grupo control de 1000 mujeres con orina estéril. Este grupo control tuvo una incidencia de prematuridad de 9% y mortalidad perinatal de 20 por 1000, cifras muy altas para los estándares actuales. Kass también encontró similitudes entre las lesiones renales secundarias a la bacteriuria asintomática y aquellas a consecuencia de pielonefritis crónica.<sup>(12)</sup>

Alsus, M y Cols., en 1997, estudiaron el comportamiento de las infecciones urinarias durante el embarazo encontrando que el 25% de las embarazadas desarrollaron pielonefritis como resultado de bacteriuria asintomática tratada de forma inadecuada, las bacterias identificadas con mayor frecuencia fueron *E. coli*, *Klebsiella* y estreptococos del grupo B.<sup>(14)</sup>

Andreu y cols en el año 2000, recomiendan el despistaje y tratamiento rutinario de la bacteriuria asintomática en todas las gestantes debido a la mayor frecuencia de complicaciones maternas y fetales como pielonefritis, hipertensión, anemia, parto pretérmino, bajo peso al nacer y restricción del crecimiento intrauterino.<sup>(15)</sup>

Un estudio realizado por Vindell P. Rafaela en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del HEODRA en los años 2003 a 2004, encontró que la *E. coli* fue la responsable del 45.9 % de la ITU, resistentes a Ampicilina (67%). Sin embargo, fue sensible a la Cefalexina, Amoxicilina, Nitrofurantoína, Ceftriaxone y Gentamicina. Se encontró además una fuerte asociación entre ITU y multigestas en el tercer trimestre del embarazo (63%)<sup>(7)</sup>

Datos similares fueron luego presentados en el 2005 por Centeno, K., en pacientes con Cistitis, donde los aislados de *E. coli* mostraron resistencia a la ampicilina (93%)<sup>(8)</sup>

En el año 2005, Hernández, P. realizó un estudio en mujeres embarazadas de alto riesgo obstétrico, reportando una frecuencia de *E. coli* del 47%, con una resistencia a Nitrofurantoína y Amoxicilina del 11.8% y 40.8%, respectivamente. <sup>(9)</sup>

En Nicaragua, se han reportados pocos estudios en relación a esta problemática, como el estudio realizado por Parajón G., entre los años 2005 y 2006, en el municipio de San José de los Remates, Boaco, donde el 66% de pacientes embarazadas presentaron ITU, siendo el diagnóstico clínico predominante la Cistitis (98%), seguido de Bacteriuria Asintomática y la Pielonefritis (1,15%, respectivamente). Cabe señalar que en este estudio no valoran resistencia ni sensibilidad a agentes antimicrobianos ya que el estudio se enfocó principalmente en el manejo terapéutico.<sup>(17)</sup>

Sevilla G. Juana y Col, en el 2008, realizaron un estudio donde se evaluó el diagnóstico y tratamiento de las ITU en embarazadas en el centro de salud el Jicaral y el Almendro, reportando que el 83% de las mujeres presentaron una alta tasa de curación (60 %) a Amoxicilina, Nitrofurantoína, Ampicilina, Gentamicina y Ceftriaxone. La Amenaza de parto pretérmino fue la complicación mas reportada (4.4%), en el estudio no se valoró la resistencia a agentes antimicrobianos. <sup>(18)</sup>

En el 2009, un estudio realizado por Juárez D. en mujeres embarazadas Guatemaltecas demuestra que el uropatógeno aislado más frecuentemente fue *E. coli* (78%), presentando alta resistencia a Ampicilina + Sulbactam, Cefadroxilo y Amoxicilina + ácido clavulánico; pero buena sensibilidad a la Nitrofurantoína y Ciprofloxacina <sup>(16)</sup>.

Calderón, U y Cols., en el año 2009 realizaron un estudio en Chile en el que se determinó la frecuencia de pielonefritis durante el embarazo y susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos comparando dos décadas, encontrando que el agente de infección más frecuente fue la *Escherichia coli* y la sensibilidad antimicrobiana a Ampicilina, Gentamicina, Nitrofurantoína y Clotrimoxazol no presentó diferencias significativas.<sup>(13)</sup>

En el año 2012, Valdivia y Franco, realizaron un estudio comparativo de Fenotipos de *Escherichia coli* antibióticos resistentes aislados de pacientes embarazadas en HEODRA y Hospital Materno Infantil de Chinandega (HMICH), reportando como hallazgo importante la presencia de aislados de *E. coli* productoras de BLEE en un 20% de los casos entre las muestras de ambos centros hospitalarios con 22 Fenotipos bioquímicos <sup>(3)</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

Las mujeres embarazadas con diagnóstico de ITU constituyen una población de interés primordial ante este problema, debido a las complicaciones a las que conduce. Aunque muchos han sido los trabajos encaminados a la búsqueda de resultados satisfactorios que ayuden a resolver este problema, no se cuenta con una definitiva adecuación de diagnóstico y su manejo, producto de la gran variabilidad de factores que pueden estar involucrados.

Además, de la posibilidad de encontrarse con un gran número de cepas emergentes que necesitan de un método de fácil acceso y con indicadores de resultados que permitan adecuar las estrategias de un tratamiento más dirigido<sup>(19)</sup>.

En Nicaragua, las ITU durante el embarazo es un fenómeno común. Sin embargo, los pocos estudios realizados en los últimos años, son orientados a conocer la epidemiología de las mismas, así como también conocer los patrones de uso y de resistencia de antimicrobianos, con el fin de disminuir posibles complicaciones de las pacientes<sup>(17)(7, 20)</sup>;—No obstante el análisis de la circulación de grupos (clones) fenotípico específicos de *E. coli* asociadas a ITU, es poco conocido.

Considerando lo anteriormente descrito, el realizar el presente trabajo nos permitió conocer la circulación de patrones/clones fenotípicos y de resistencia a los antimicrobianos entre un grupo de aislados de *E. coli* obtenidos en muestras de orina de mujeres embarazadas con diagnóstico de ITU. Así como correlacionar estos hallazgos con las características clínicas de las pacientes en quienes se les encontró este microorganismo. Todo esto con el fin de ampliar nuestro entendimiento en la epidemiología de esta frecuente e importante patología y reflexionar sobre un tratamiento adecuado a las pacientes, que produzca los mejores resultados en el binomio materno-infantil.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La infección del tracto urinario en el embarazo es una de las causas frecuente de consulta médica, aunque en algunos casos se puede presentar de manera asintomática y llegar a producir complicaciones durante la gestación. Por esta razón la atención de una mujer embarazada con este problema se debe enfocar siempre al diagnóstico precoz, que permita un tratamiento y prevención oportuna. Es por ello que con este trabajo nos hemos plantado investigar:

¿Cuáles son los patrones fenotípicos y de resistencia antimicrobiana que presentan los aislados de *Escherichia coli* obtenidas en muestras de orina de mujeres embarazadas con diagnóstico de ITU, atendidas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, durante el período de Agosto 2012 - Septiembre 2014?

## 5. OBJETIVOS

### General

Determinar los patrones fenotípicos y de Susceptibilidad antibacteriana en aislados de *Escherichia coli* obtenidos de pacientes embarazadas con diagnóstico de ITU, atendidas en el HEODRA León, e identificar las características clínicas asociadas a estas infecciones durante el período de Agosto 2012 – Septiembre 2014.

### Específicos

1. Mencionar las características generales y ginecoobstétrica de las pacientes incluidas en el estudio.
2. Determinar los patrones fenotípicos en aislados de *Escherichia coli* de las muestras analizadas.
3. Identificar patrones de susceptibilidad a los agentes antibacterianos de uso frecuente y producción de  $\beta$ -Lactamasas en los aislados de *Escherichia coli*.
4. Correlacionar el cuadro clínico presentado por las pacientes con respecto a los patrones fenotípicos y producción de  $\beta$ -Lactamasas en los aislados de *Escherichia coli*.

## **6. MARCO TEÓRICO**

La infección urinaria se define cuando se desarrolla una bacteriuria (presencia de gérmenes patógenos en la orina que alcance un nivel significativo) o una leucocituria (presencia anormal de leucocitos)<sup>(21)</sup>

Las variaciones anatómicas del aparato genitourinario explican por qué las infecciones urinarias constituyen el segundo grupo de infecciones más comunes en las mujeres, así como su mayor frecuencia en mujeres que en hombres. Se calcula que la infección urinaria afecta aproximadamente un 15% de mujeres de todas las edades cada año, y de éstas más del 25% puede presentar una recurrencia<sup>(21)(22)</sup>

Durante la gestación la infección urinaria es la dificultad médica más frecuente con posibilidad de peligro tanto para la madre como para el feto. Puede ser infección asintomática (bacteriuria asintomática) o infección sintomática (Cistitis y/o Pielonefritis aguda). Entre 1-20% de los embarazos se complica por una infección urinaria, lo que corresponde a 10% de las admisiones hospitalarias durante este período<sup>(22)</sup>

Durante la gestación se provocan múltiples cambios anatómicos, hormonales y funcionales, que ponen a la gestante en riesgo de infección del tracto urinario. El embarazo por sí mismo no incrementa la prevalencia de estas infecciones, pero sí incrementa la incidencia de infecciones sintomáticas, particularmente de la pielonefritis aguda. La incidencia de pielonefritis es más alta al final del segundo trimestre y en el tercer trimestre, debido a los mayores cambios hormonales hacia el final de la gestación<sup>(2, 23)</sup>

### **CAMBIOS ANATÓMICOS Y FISIOLÓGICOS DEL TRACTO URINARIO DURANTE LA GESTACION**

**Anatómicos:** Durante el embarazo, a nivel de tracto urinario, se presentan cambios que favorecen la aparición de infecciones sintomáticas. El riñón aumenta de tamaño, consecuencia directa de la hipertrofia y dilatación vascular secundario al efecto estrogénico, además por el incremento del contenido de agua. Por otra parte, el uréter, la pelvis y los

cálices renales se dilatan en el 90% de las gestantes por factores hormonales y mecánicos.<sup>(21)</sup>

Estos cambios están muy relacionados con los incrementos hormonales, especialmente de la progesterona, la cual provoca disminución en el tono y peristaltismo del sistema colector, llevando a estasis urinaria, lo que favorece el reflujo hacia el riñón. A esto se le adiciona el efecto compresivo mecánico, que el útero grávido genera a partir de la segunda mitad de la gestación y el acortamiento uretral. La vejiga presenta también una disminución del tono muscular, incrementando su capacidad, disminuyendo la capacidad de vaciamiento durante la micción y favoreciendo el reflujo vesico-ureteral.<sup>(2)(21)</sup>

El conjunto de la hipotonía de la musculatura vesical, el reflujo vesico-ureteral y la dilatación del uréter y la pelvis renal traen como consecuencia que la orina se transforme en una columna estática a nivel del uréter lo que facilita la migración ascendente de las bacterias hacia el tracto urinario superior y después que se haya establecido la colonización bacteriana de la vejiga urinaria. La hipomotilidad del árbol urinario trae como consecuencia una importante reducción en el flujo de la orina, lo que se traduce en la menor capacidad del riñón de liberarse por sí mismo de la infección. Aunque no se presentan mayores modificaciones en la uretra, su tamaño relativamente corto es uno de los factores claves en la génesis de la patología infecciosa urinaria.<sup>(13)</sup>

**Funcionales:** La filtración glomerular (FG) aumenta 30 – 50%, aún en casos en que la función renal está disminuida. Este aumento es producto del incremento del flujo plasmático renal (80% en el segundo trimestre y del 60% en el tercer trimestre)

También es posible que sean los cambios en las propiedades físico-químicas de la orina durante el embarazo los que predisponen a la existencia de una bacteriuria y a partir de ella a una infección ascendente. Por un lado el pH urinario está aumentado durante el embarazo debido en parte a un incremento en la excreción urinaria de bicarbonatos; la glucosuria muy frecuente en la gestación puede incidir en la tasa de reduplicación bacteriana y también el aumento en la excreción urinaria de estrógenos puede influir en la patogénesis de las infecciones urinarias sintomáticas.<sup>(21)</sup>

En tercer lugar la médula durante el embarazo es particularmente sensible a la infección debido a que el ambiente hipertónico en que se encuentra inhibe la migración leucocitaria, la fagocitosis y la actividad del complemento. El efecto acumulativo de esos cambios fisiológicos es la causa del incremento en el riesgo de que se presenten infecciones bacterianas ascendentes desde la vejiga urinaria hacia los riñones <sup>(21)(24)</sup>

### **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo para bacteriuria e ITU en el embarazo son: anomalías del tracto urinario, antecedentes de ITU recurrentes, anomalías funcionales del tracto urinario, retención urinaria neurogénica, diabetes mellitus, condiciones socioeconómicas bajas, paridad y actividad sexual <sup>(1,3)</sup>. En lo referente a las infecciones urinarias en el curso del embarazo, se hace especial énfasis en tres grupos de mujeres con riesgo elevado <sup>(21)</sup>.

- a) Embarazada con antecedente de infección urinaria.
- b) Malas condiciones socio-económicas (Bacteriuria asintomática es cinco veces más frecuente)
- c) Embarazadas con Diabetes Mellitus.

### **Definición y clasificación**

Se clasifican según el nivel de compromiso clínico y anatómico en: asintomática (bacteriuria asintomática) y sintomática (cistitis y pielonefritis), siendo también denominadas como altas y bajas <sup>(22)</sup>

### **Infección urinaria asintomática**

Es la presencia de una cantidad significativa de bacteria en una muestra de orina obtenida adecuadamente, en una persona sin síntomas o signos de infección urinaria. Es la presencia de al menos 100.000 unidades formadoras de colonia (UFC)/mL de orina, de un único uropatógeno, en orina obtenida de chorro medio en forma limpia, o al menos 100 UFC/mL de orina obtenida por cateterismo <sup>(25)</sup>

La prevalencia de bacteriuria durante la gestación no varía en relación con la no gestante, teniendo una frecuencia del 2 al 10% de todas las gestaciones. De éstas, sin tratamiento

médico 30% desarrollan una cistitis y un 20 a 40% desarrollarán una pielonefritis durante la gestación, a de más la gestante puede presentar abortos recurrentes, ruptura prematura de membranas, diabetes, síndrome hipertensivo, oligo y polihidramnios, abrupcio placentae, neonatos con bajo peso al nacer, retardo del crecimiento intrauterino y nacimientos pretérmino<sup>(22)</sup>

Las pacientes con historia previa de infecciones urinarias o de bacteriurias recurrentes tienen un riesgo 10 veces mayor de presentar síntomas en el embarazo. Se ha encontrado en el 20% de las mujeres con bacteriuria asintomática alguna anomalía del tracto urinario, pero en la mayoría de los casos ésta es una anomalía menor.

En la primera visita prenatal se pueden detectar la gran mayoría de las bacteriurias asintomáticas, siendo más prevalentes entre la semana 9 a 17. Sólo el 1% de las bacteriurias asintomáticas se adquieren en el embarazo tardío. Algunos autores han reportado que entre el 25 y el 50% de las embarazadas con bacteriuria asintomática tienen compromiso del tejido renal y pielonefritis silente. El compromiso crónico se presentará entre el 10 y el 15% de las mujeres con bacteriuria y una pielonefritis crónica 10 a 12 años después del parto.<sup>(2)</sup>

### **Cistitis aguda**

Se caracteriza por la presencia de síntomas urinarios como frecuencia, urgencia y disuria (estranguria, dolor durante la micción causada por espasmo muscular de la uretra y la vejiga). Es frecuente la presencia de malestar suprapúbico y hematuria macroscópica, o cambios en las características de la orina. No se presentan síntomas sistémicos como fiebre y dolor costo vertebral.

La cistitis ocurre en el 1% de las mujeres gestantes, mientras que el 60% de ellas tienen cultivo inicial negativo. La tasa de recurrencia de cistitis en el embarazo es de 1.3%.<sup>(14, 15)</sup>

### **Pielonefritis aguda**

Ocurre en el 2% de todos los embarazos. Se presenta en estas pacientes síntomas de compromiso sistémico como son la fiebre, escalofríos, náuseas, vómito y dolor a la percusión en el ángulo costovertebral a nivel de fosa renal (85%). En menor frecuencia se presentan síntomas urinarios bajos como disuria, frecuencia y urgencia urinaria (40% de las pacientes) <sup>(1,9)</sup>.

Se ha reportado que entre un 7 a 10% de las mujeres que cursan con cuadro clínico de pielonefritis presentan una bacteriemia, siendo poco común el cuadro de shock séptico; sin embargo, entre un 2 a 3% de las mujeres pueden desarrollar síndrome de dificultad respiratoria del adulto, como parte de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. <sup>(23)(21)</sup>

El 20 a 40% de los embarazos que cursaban con pielonefritis se complicaban con prematuridad en la era preantibiótica. En el momento actual, la pielonefritis continúa siendo una patología asociada con el parto prematuro, muerte fetal y discapacidad neurológica en fetos productos de embarazos complicados con pielonefritis.

El diagnóstico y tratamiento de las bacteriurias asintomáticas en el embarazo se acompañan de una disminución de la incidencia de pielonefritis, pero la incidencia de cistitis permanece constante.

La reinfección durante la misma gestación se da entre un 10 y 18%. Considerándose como recaídas cuando es el mismo microorganismo encontrado en las primeras seis semanas después del tratamiento inicial, o reinfección cuando se encuentra un microorganismo diferente en más de seis semanas del antibiótico inicial. <sup>(22)</sup>

### **Implicaciones clínicas**

La relación entre bacteriuria asintomática, parto pretérmino y bajo peso al nacer ha sido bien documentada. Más del 27% de los partos pretérmino se han asociado con formas clínicas de ITU. Las infecciones urinarias han sido asociadas con ruptura prematura de membranas ovulares, amenaza de parto pretérmino, infección ovular clínica y subclínica,

fiebre materna en el posparto, preeclampsia e hipertensión, anemia materna, bajo peso al nacer y sepsis neonatal <sup>(10)</sup>. Algunos estudios sugieren que los microorganismos pueden producir ácido araquidónico, fosfolipasa A y prostaglandinas, que juegan un papel importante en la maduración cervical y en el incremento de calcio libre miometrial, el cual estimula el tono uterino y produce contracciones, lo que explica la amenaza de parto pretérmino.

La infección urinaria puede producir complicaciones maternas serias como shock séptico, insuficiencia respiratoria del adulto, trastornos hidroelectrolíticos, insuficiencia renal y muerte. <sup>(2)</sup>.

La presencia de fiebre asociada a lumbalgia con irradiación a la ingle o dolor a la puño percusión (Signo de Jordano) requiere un análisis de la orina para confirmar la sospecha de pielonefritis. <sup>(22)</sup>

### **Vías de infección urinaria**

Teóricamente la orina podría infectarse por tres vías: ascendente, hematógena y linfática.

La vía ascendente es prácticamente la exclusiva, la infección urinaria es producida por gérmenes de procedencia vulvo-perineal que a su vez están en relación con los gérmenes intestinales. La contaminación se lleva a cabo por proximidad, desde el ano hacia el meato uretral

La vía linfática clásicamente ocurre un ciclo bacteriano entero-renal, basado en la existencia de conexiones linfáticas entre el colon derecho y el riñón de dicho lado. Difícilmente se produce en un riñón sano; pero factores como la obstrucción ureteral y la isquemia renal pueden favorecerla. Como en todas las infecciones, el inicio, curso y desenlace dependen de la agresividad y virulencia del microorganismo infectante, de la capacidad de respuesta del huésped infectado y del entorno de ambos <sup>(21)</sup>

### **Mecanismos de defensa a infecciones urinarias**

Con excepción de la mucosa uretral, el tracto urinario es resistente a la colonización bacteriana y está capacitado para eliminar los gérmenes patógenos y no patógenos que lleguen a la vejiga. Esto lo logra por diversos mecanismos<sup>(25)</sup>:

- Actividad antibacteriana de la orina.
- Proteína de Tamm-Horsfall que se une a la *E. coli* precipitándola y evitando su adhesión al tracto urinario.
- El mecanismo de barrido del tracto urinario.
- Los glicosaminoglicanos que recubren la mucosa y evitan la adherencia bacteriana.
- Los anticuerpos presentes en las secreciones vaginales que impiden la colonización del introito y del área periuretral.

### **Agente causal de infecciones urinarias**

Los microorganismos responsables de la infección urinaria sintomática y asintomática son los mismos. *Escherichia coli* o colibacilo es el germen más habitual en los urocultivos, se encuentra entre el 80 y 95 % de los casos, seguido en frecuencia por el *Proteus mirabilis* (4%), *Klebsiella* (4%), *Enterobacter* (3%), *Staphylococcus saprophyticus*(2%) y Estreptococo del grupo B (1%) y Estafilococo (Saprofítico y Epidermidis) <sup>(22, 26)</sup>

*E. coli* es hasta ahora el germen más estudiado, en razón a su prevalencia y a los problemas que plantea desde el punto de vista terapéutico, en lo referente a los factores de uropatogenicidad de la *E.coli* hay que destacar los siguientes aspectos:La *E.coli* causantes de las pielonefritis agudas pertenecen con mayor frecuencia a unos determinados serotipos <sup>(21)</sup>

La presencia de un determinado antígeno capsular (K) y su cuantificación es importante para valorar su morbilidad; dicho antígeno interfiere en los fenómenos de fagocitosis por parte de los leucocitos. Algunos colibacilos presentan modificaciones en las proteínas de su membrana externa que limitan la capacidad bactericida del suero

Determinadas cepas sintetizan hemolisinas o bien determinadas enzimas captadoras de hierro. Ello favorece la proliferación bacteriana pues el hierro es necesario para el crecimiento de las mismas<sup>(21)</sup>

1. Es especialmente importante el papel de las endotoxinas sintetizadas por la *E.coli* puesto que favorecen el daño tisular a nivel fundamentalmente del parénquima renal, además dichas endotoxinas actúan sobre las fibras musculares lisas favoreciendo la hiperpresión a nivel de las vías excretoras e incrementando el reflujo. También se ha postulado la influencia de dichas endotoxinas sobre la musculatura lisa del miometrio incrementando la frecuencia del parto pretérmino en las infecciones urinarias de la embarazada.
2. Algunas cepas poseen estructuras proteicas específicas de adhesión a los epitelios, son las adhesinas, pili o fimbriae, específicas para determinados receptores del huésped. Estos receptores son comunes y se encuentran sobre la superficie de los hematíes, así los colibacilos poseedores de pili se adhieren fuertemente tanto a las células del epitelio transicional como a los de la uretra y la vagina, pudiendo penetrar también en el parénquima renal.

Es importante destacar que las adhesinas, las hemolisinas y en general las estructuras responsables de las resistencias a la actividad bactericida del suero están codificadas por genes muy próximos entre sí, formando un verdadero grupo genético causante de la uropatogenicidad<sup>(2, 21, 25)</sup>

### **Diagnóstico**

El diagnóstico se establece mediante la realización del examen general de orina y corroborada posteriormente por el urocultivo, en condiciones normales la orina es estéril y la presencia de gérmenes en ella es un signo patológico. Los síntomas son claros, junto con la cistitis, la infección de vías urinarias es la más observada. Comúnmente aparece en el segundo trimestre junto con la pielonefritis, caracterizada por cefalea, escalofríos, fiebre, dispepsia y constipación <sup>(13, 22)</sup>.

El 40-70% de las mujeres que desarrollaran síntomas de ITU son detectadas por tamizaje. La mayoría de esas mujeres tienen un cultivo positivo al inicio del embarazo. La bacteriuria en el embarazo refleja en la mayoría de las pacientes colonización anterior al embarazo más que adquisición durante éste.<sup>(15)</sup> Sólo un 1-1.5% de las mujeres adquieren la bacteriuria durante la gestación. Es por esta razón que se hace innecesario realizar cultivos a repetición durante la gestación una vez se ha tenido uno negativo al inicio de ella. <sup>(25)</sup> Sin embargo, en los casos en que se presenta un urocultivo positivo se recomienda repetir el examen una semana después de la terapia para confirmar la curación; si éste es negativo se recomienda urocultivo mensual hasta el parto.

Los métodos considerados como tamizaje incluyen el citoquímico de orina convencional que detecta sólo entre el 25 y el 67% de las infecciones encontradas por urocultivo, aunque tiene una especificidad del 97%. <sup>(10, 25)</sup>

Las alteraciones que se encuentran en el citoquímico son la presencia de 20 bacterias por campo de alto poder en una muestra tomada por micción, o más de dos bacterias por campo de alto poder en una muestra tomada por sonda, así como la presencia de piuria (presencia de más de 5 leucocitos/campo de orina centrifugada o más de 10 leucocitos/campo en orina sin centrifugar), que frecuentemente está acompañada de microhematuria (presencia de 3 ó más eritrocitos por campo de gran aumento en la evaluación microscópica del sedimento urinario en 2 ó 3 especímenes urinarios adecuadamente recogidos

En la mujer con cistitis no complicada de origen extrahospitalario, en quien se encuentre un citoquímico de orina sugestivo de infección urinaria, no es necesario realizar un urocultivo, excepto en caso de recidiva. Se inicia tratamiento antibiótico empírico según los estudios de sensibilidad de los microorganismos prevalentes en el área geográfica <sup>(21, 26)</sup>

Una alternativa diagnóstica para las ITU son las cintas o tiras reactivas de uroanálisis<sup>(6,7,8)</sup>. Los elementos más importantes a medir en la orina con estas cintas son los nitritos y las esterasas leucocitarias, así mismo apoyan el diagnóstico la presencia de proteinuria y hematuria.

El test de nitritos tiene, igualmente, una alta especificidad (97%), pero una sensibilidad de sólo 50%. Los nitritos normalmente no son encontrados en orina, pero están presentes cuando las bacterias reducen los nitratos a nitritos, muchas bacterias cuando son numerosas (>100,000 UFC/mL) son capaces de provocar un resultado positivo <sup>(22)</sup>

El reactivo de nitritos es sensible a la exposición al aire, por lo que el recipiente que guarda las tiras debe ser cerrado inmediatamente después de sacarla. Después de una semana de exposición al aire, el 33% dan resultados falsos positivos y después de dos semanas el 75%. Son causas de falsos positivos para los nitritos: contaminación, exposición de las tiras reactivas al aire y el uso de fenazopiridina. Causas de falsos negativos son la densidad urinaria elevada, pH < 6.0, vitamina C y urobilinógeno elevado <sup>(22, 25)</sup>

Esterasa de leucocitos: la esterasa es producida por los neutrófilos y puede significar piuria asociada con infección urinaria, tiene una alta sensibilidad y especificidad <sup>(9)</sup>.

Causas de falsos positivos para esterasa leucocitaria: contaminación y para falsos negativos densidad urinaria elevada, glucosuria, proteinuria, cetonuria, uso de cefalexina, nitrofurantoína, Gentamicina, tetraciclinas y vitamina C.

La sensibilidad y especificidad aumentan cuando, tanto la esterasa como los nitritos están presentes<sup>(22)</sup>.

La proteinuria  $\geq 3$  (+) y la hematuria de  $\geq 1$  (+) (por cistitis o pielonefritis), aumentan la probabilidad de ITU.

La suma de las alteraciones de las siguientes pruebas: nitritos, esterasa leucocitaria, proteinuria  $\geq 3$  (+) y la hematuria de  $\geq 1$  (+), hacen casi seguro el diagnóstico de ITU..

Las bacteriurias asintomáticas e infecciones de vías urinarias no complicadas, diagnosticadas por las tiras reactivas, deben ser tratadas sin necesidad de tomar urocultivos. El gram de orina es probablemente el mejor método de tamizaje rápido, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 88%. La presencia de más de 20 células epiteliales por campo de alto poder al citoquímico sugiere la contaminación de la orina con secreciones vaginales. <sup>(21)</sup>

### **Criterios diagnósticos**

El método de diagnóstico es el crecimiento en medios de cultivo de un agente uropatógeno, cumpliendo ciertos criterios:

- a) Micción espontánea: Urocultivo con más de 100.000 unidades formadoras de colonias de un solo agente uropatógeno por mililitro de orina en dos muestras consecutivas de la primera orina de la mañana. En la práctica clínica se requiere de un solo urocultivo que proporcione una sensibilidad para el diagnóstico del 80% (dos urocultivos dan una sensibilidad del 90%).
- b) En muestra obtenida por cateterización este valor puede ser indicativo de infección, con una probabilidad del 50% de que la paciente tenga una verdadera bacteriuria.
- c) Cualquier cantidad de bacterias obtenidas por punción suprapúbica es indicativa de infección.

En conclusión debe solicitarse, en caso de sospecha de infección urinaria una prueba rápida con la cinta o tira reactiva, tomar urocultivo e iniciar tratamiento inmediatamente con un esquema que cubra los gérmenes más comunes. Mientras se reporta el resultado del urocultivo, los hallazgos en el citoquímico de orina pueden orientar para iniciar tratamiento. (14, 21)

### **Técnica para la recolección de la muestra de orina:**

La recolección de la orina, requiere una rigurosa limpieza de la región genital, antes de realizarse el examen las pacientes deberán lavarse las manos con agua y jabón, luego realizar limpieza con agua y jabón de la zona del introito vaginal, realizando la limpieza de adelante hacia atrás, procediendo luego a separar los labios genitales, se dejará salir la orina de primer chorro y se tomará a muestra a mitad del chorro. Para la toma del urocultivo el recipiente debe ser estéril y la recolección de la orina se realizara siguiendo las orientaciones anteriores, destapando el frasco únicamente durante el momento de la recepción de la muestra y procurando entregar la muestra en el laboratorio en un periodo de tiempo no mayor de una hora <sup>(22)</sup>

## **Tratamiento**

El tratamiento de la bacteriuria asintomática previene la pielonefritis aguda en el 70–80% de los casos. Es clara la importancia de mantener la orina estéril durante todo el embarazo, pero aún no hay claridad con respecto a la duración de la terapia inicial, el tipo de antibiótico a usar, durante el embarazo las quinolonas y las tetraciclinas están contraindicadas en el primer trimestre y las sulfonamidas (trimetoprim-Sulfametoxazol) están contraindicadas en el primer y tercer trimestre, El tratamiento posterior a las recurrencias con terapia de supresión antibiótica o con monitoreo de laboratorio continuo y el uso combinado de antibióticos <sup>(2)(27)</sup>

La mayoría de las pacientes tratadas apropiadamente tienen respuesta clínica en 48 horas. Sin embargo es importante que la terapia antibiótica se ajuste cuando se conozca la sensibilidad del microorganismo.

El tratamiento ideal debe incluir las siguientes características: espectro antimicrobiano adecuado guiado por sensibilidad microbiológica, alta concentración urinaria, baja concentración en sangre, duración del tratamiento por el menor tiempo posible, efecto mínimo en la flora fecal y vaginal, mínima toxicidad y bajo costo<sup>(23, 28)</sup>.

Las medidas generales de sostén, en especial en casos de infecciones urinarias altas (pielonefritis), siempre deben tenerse presentes; éstas son: la buena hidratación, el control de otros síntomas como el vómito y el estar alerta ante posibles complicaciones como la sepsis o la respuesta inflamatoria sistémica.

## **Antibióticos recomendados para la infección urinaria en embarazo**

La dosificación de medicamentos en el embarazo es difícil, dado que hay pocos estudios sobre la farmacocinética de los mismos durante este estado; además por la existencia de cambios a través del embarazo que pueden alterar la farmacodinamia de los medicamentos al producirse cambios en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación.

El aumento de la progesterona produce una disminución de la motilidad intestinal y hace que el vaciamiento gástrico sea 30 a 50% más lento, lo que lleva a un aumento del tiempo de disolución de la droga, unido a un aumento del tiempo de exposición a bacterias intestinales que puede disminuir la viabilidad de algunas drogas. El volumen de distribución está aumentado en el embarazo, secundario al aumento del volumen plasmático. La cefalosporina es una droga hidrofílica; por lo tanto exhibirá una mayor reducción de la concentración plasmática de la droga durante la gestación.

En el tercer trimestre hay una disminución de la concentración de albúmina, por lo tanto se incrementa la fracción libre de la droga. Algunos estudios muestran que la droga no unida presenta una aclaración por el riñón y el hígado más acelerada.

Por el contrario, las drogas que se unen a alfa 1 glicoproteína ácida no presentan una alteración significativa en el embarazo. <sup>(28)</sup>.

El metabolismo de las drogas lipofílicas ocurre principalmente en el hígado, donde son convertidas en una forma más soluble. Estas drogas pueden sufrir procesos de oxidación, reducción, hidroxilación y conjugación, siendo la oxidación la vía metabólica más importante. De otra parte, la actividad enzimática hepática se altera durante el embarazo llevando a cambios en el metabolismo de las drogas; es así como, por ejemplo, el aumento de la progesterona lleva a una inhibición o a un aumento de algunas enzimas del sistema P-450, ocasionando la disminución o incremento del metabolismo de éstas. <sup>(27, 28)</sup>

Las drogas hidrofílicas tienden a ser eliminadas por filtración, y su tasa de filtración depende del volumen de líquido filtrado en el glomérulo y la concentración de droga libre. En el embarazo la filtración glomerular presenta un aumento de hasta el 50%, con un máximo a las 34 semanas. Son un ejemplo de esto los antibióticos beta-lactámicos y aminoglicósidos.

Los antibióticos usados en embarazo con aclaramiento renal significativo son:

Amoxicilina, Ampicilina, Cefazolina, Cefixime, Cefotaxime, Ceftazidime, Cefuroxime, Cefalexina, Gentamicina, Nitrofurantoína, Tobramicina, Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Sin embargo, no se recomienda reajustar las dosis durante el embarazo <sup>(25)</sup>

Estudios con muestras pequeñas reportan que la ampicilina y la cefazolina presentan un incremento en la aclaración, pero la gentamicina, tobramicina y trimetoprim sulfametoxazol no muestran cambios en el aclaramiento renal.

En relación con la ampicilina, se estima que la concentración sérica es de aproximadamente el 50% de la vista en una mujer no gestante. Este mismo problema lo plantean durante la gestación la penicilina, piperacilina, cefazolina e imipenem. En cuanto a la ceftriaxona, en el tercer trimestre aparentemente es similar a la no gestante, explicado esto en el hecho de que esta droga tiene eliminación hepática y renal. Con respecto a la gentamicina y tobramicina tienen una concentración sérica disminuida en el embarazo, posiblemente por un aumento en el volumen de distribución. <sup>(28)</sup>.

Una mujer en embarazo necesita dosis mayores de aminoglicósidos para obtener niveles terapéuticos séricos. El concepto de dar dosis a intervalos extendidos de aminoglicósidos ha sido propuesto recientemente, pero esto no ha sido estudiado en el embarazo. Esta terapia es efectiva en el post parto. Si hablamos de las drogas lipofílicas, éstas no son eliminadas por el riñón, y son generalmente reabsorbidas.

Los esquemas que plantean dosis únicas del medicamento no tienen utilidad clínica durante la gestación, debido a que son, en su mayoría, hidrofílicas, encontrándose su concentración sérica disminuida por el efecto dilucional del embarazo, además de que el aumento de la filtración glomerular hace que haya mayor eliminación de la droga, y por tanto su vida media es más corta. La ceftriaxona es la única de su género que puede usarse en dosis única debido a que se comporta de forma similar en las mujeres gestantes y no gestantes, pues a diferencia de las otras cefalosporinas posee, además de su metabolismo renal, metabolismo hepático. A pesar de estas consideraciones no se recomienda de forma rutinaria realizar el ajuste de la dosificación, exceptuando en el uso de ampicilina, cefazolina y aminoglicósidos.

Adicional a estas consideraciones debemos tener en cuenta que la utilización de medicamentos en el embarazo puede ser nocivo para el feto. Con base en esto se

seleccionan las drogas en cinco grupos que se correlacionan con la posibilidad de asociarse con daño fetal o teratogenicidad. <sup>(14)(28)</sup>

### **Selección de la terapia antimicrobiana:**

El tratamiento actual de la pielonefritis en el embarazo presenta problemas a causa de la alta resistencia a la ampicilina, y en menor escala a las cefalosporinas de primera generación. La resistencia bacteriana es la principal causa de falla en el tratamiento antibiótico.

El manejo oral es el tratamiento de elección en la bacteriuria asintomática y en la cistitis. No hay datos suficientes para el manejo con cursos cortos durante la gestación, por tanto se utilizan durante 10 a 14 días. El manejo aceptado para la pielonefritis es intravenoso con cursos de 7 a 10 días.

El uso de los antibióticos debe basarse en las sensibilidades de los urocultivos y en las resistencias locales reportadas. Durante la gestación no deben utilizarse quinolonas, cloranfenicol y las sulfonamidas en el primer y último trimestre. En el pasado se evitaba el uso de Macrodantina (Nitrofurantoína) por los riesgos de anemia hemolítica en el feto o neonato; sin embargo, en el momento es una droga efectiva y segura, evitándose sólo en el periparto.

Durante la gestación se debe tener siempre presente el grupo al cual pertenece el antibiótico. A continuación se listan las diferentes categorías <sup>(4)</sup>

**Grupo A:** Estudios controlados en mujeres embarazadas no muestran daño para el feto; existe una remota posibilidad de daño fetal.

**Grupo B:** Estudios en animales no muestran daño fetal; sin embargo no existen estudios en mujeres embarazadas durante el primer trimestre.

**Grupo C:** Estudios en animales muestran efectos en el feto (embriotoxicidad, teratogenicidad); no hay estudios en embarazadas. Sólo usar si el beneficio supera el riesgo.

**Grupo D:** Evidencia positiva de riesgo fetal en humanos. Sólo usar si el beneficio supera el riesgo.

**Grupo X:** Estudios en animales y humanos muestran anomalía fetal, el riesgo de usarlos es mayor que el beneficio. Están absolutamente contraindicados.

**Sensibilidad microbiológica y categorización del antibiótico para *E. coli*:**

Penicilinas de amplio espectro (ampicilina, amoxicilina): Grupo B.

Cefalosporinas: Grupo B.

Aztreonam: Grupo B.

Aminoglicósidos (gentamicina): Grupo C.

Lincosánidos (clindamicina): Grupo B.

Tetraciclinas: Grupo D. Se han asociado con alteraciones dentales, hipoplasia de extremidades, hipospadias y hernia inguinal congénita.

Quinolonas: Grupo C. Se asocia a alteraciones de los centros de osificación de algunos animales.

Sulfonamidas: Grupo B. En prematuros pueden producir anemia hemolítica, ictericia y kernicterus.

Trimetoprim sulfametoxazol: Grupo C. Compiten con el ácido fólico; no deben darse en el primer y tercer trimestre.

Nitrofurantoina: Grupo B. Sólo se deben usar en primer y segundo trimestre.

El tratamiento de la bacteriuria asintomática debe ser realizado con nitrofurantoina, Trimetoprim sulfametoxazol y cefalosporinas de primera generación, por 7 a 10 días. La ampicilina no se recomienda por su alta resistencia<sup>(22)</sup>

Adicional al uso de antibiótico, el tratamiento de la pielonefritis debe incluir manejo hospitalario, por lo menos durante 48 horas, por la posibilidad de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria una vez el tratamiento se ha iniciado, especialmente en las primeras 48 horas

Algunos autores recomiendan en la gestante con pielonefritis aguda que no tenga complicaciones, que no requiera manejo de actividad uterina y presente buena respuesta a la ceftriaxona, administrarle esta droga de manera intramuscular, en dos dosis de un gramo

durante 24 horas. También puede ser manejada ambulatoriamente con cefalexina dos gramos al día durante 10 días<sup>(23)</sup>

Este régimen de manejo no muestra diferencias en porcentaje de fallas para erradicar la bacteria del tracto urinario, ni en frecuencia de parto pretérmino con el grupo de pacientes hospitalizadas, tratadas con el mismo esquema de antibióticos. El riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria durante la fase de administración inicial de antibióticos es mayor que los menores beneficios en costos obtenidos por el manejo ambulatorio, aún en poblaciones de bajo riesgo<sup>(21)</sup>

Una de las causas por las cuales se pueden presentar dificultades en el tratamiento antibiótico es por fallas en la erradicación de la *E. coli* a partir del tracto genital (secreciones cervicovaginales). <sup>(22, 25)</sup>

**Tabla 1. REGÍMENES ANTIBIOTICOS PARA TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS DURANTE EL EMBARAZO (Según normas y protocolos del MINSA e intervenciones basadas en evidencia) 2013<sup>(23)</sup>**

Antibiótico	Dosis	Tipo de infección
Nitrofuratoína	100 mg c/12 hrs VO por 10 días	Bacteriuria asintomática, cistitis, uretritis
Cefalexina	500 mg c/6 hrs VO por 7 a 10 días	Bacteriuria asintomática, cistitis, uretritis
Cefadroxilo	500 mg c/12 hrs por 7 a 10 días	Bacteriuria asintomática
Amoxicilina	500 mg c/8 hrs por 7 a 10 días	Cistitis
Ampicilina	1 a 2 gr IV c/6 hrs por 20 días	Pielonefritis
Gentamicina	160 mg IV c/24 hrs por 7 días	Pielonefritis
Ceftriaxone	2 gr IV c/24 hrs	Pielonefritis
Trimetoprim sulfametoxazol	Contraindicada en el embarazo en el 1er. Trimestre 160/800mg, 2 v/día por 7 a 10 días.	Bacteriuria asintomática

En bacteriuria asintomática persistente o bacteriuria asintomática que desarrolla sintomatología o ITU recurrente (3 ITU en los últimos 12 meses o 2 ITU en los últimos 6 meses) o ITU persistente o litiasis renal concomitantes, deben ser tratadas VO con Nitrofurantoína 100 mg, 2 veces al día o Cefalexina 1 gramo cada 6 a 8 horas o Cefadroxilo 1 gramo 2 veces al día por 10 a 14 días. Seguimiento por profilaxis con Nitrofurantoína 100 mg o Cefalexina 125 mg o Cefaclor 250 mg, antes de acostarse por el resto del embarazo.<sup>(22)</sup>

La pielonefritis aguda debe ser tratada vía parenteral (previo urocultivo) con Ceftriaxone 1 gramo cada 24 horas o cada 8 a 12 horas en infecciones severas IM o IV en 5 minutos por 10 a 14 días. De haber resistencia al antibiótico o de no haber respuesta clínica en 72 horas de haber iniciado el tratamiento se debe cambiar a Gentamicina en dosis de 3-5 mg/Kg/día IV cada 8 horas por 10 días (no pasar de 160 mg/día). Después de dos días afebril se puede cambiar a VO con cefalosporinas a las dosis más altas mencionadas en bacteriurias asintomáticas persistentes durante 14 días.<sup>(23)</sup>

### **Control y seguimiento**

- Control de la bacteria durante el embarazo, con urocultivo a las dos semanas de terminado el tratamiento.
- Control de la bacteria e infecciones por pielonefritis posteriores.
- Consejería a la embarazada.

### **Aspectos de Resistencia Antimicrobiana en ITU:**

#### **Mecanismos de resistencia de *Escherichia coli***

Las infecciones asociadas a bacilos gramnegativos productores de  $\beta$ -lactamasas de Espectro Extendido (BLEE) constituyen un serio problema en el manejo terapéutico de los afectados por su elevada mortalidad y altos costos. La detección de brotes asociados a bacilos gramnegativos productores de BLEE se reportan cada vez con mayor frecuencia, variando entre países o áreas geográficas el tipo de enzimas según el género y especie de microorganismos causales<sup>(10)</sup>

El problema es mayor debido a que los megaplásmidos que contienen los genes que codifican estas enzimas suelen acompañarse de otros que codifican resistencia a otros antimicrobianos no  $\beta$ -lactámicos como aminoglucósidos y quinolonas.

Hasta hace poco, los  $\beta$ -lactámicos resistentes a la hidrólisis de BLEE tales como los carbapenems eran una alternativa para el tratamiento, sin embargo, el apareamiento de enzimas que los hidrolizan dejan muy pocas alternativas para el tratamiento de los afectados<sup>(4)</sup>

### **Fundamentos fisiológicos de las bacterias**

Las BLEE son enzimas que son sintetizadas por los bacilos gramnegativos (enterobacterias y no fermentadores) e hidrolizan los antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos y por lo tanto, confieren resistencia a penicilinas, cefalosporinas (de primera, segunda, tercera y cuarta generación) y monobactames. Dada su particular estructura química, algunos de estos  $\beta$ -lactámicos son resistentes a la hidrólisis: Cefamicinas (Cefoxitina, Cefotetan y otros) y carbapenems (Imipenem, Meropenem y otros).<sup>(4)</sup>

Las BLEE se han derivado de las  $\beta$ -lactamasas de Espectro Ampliado (BLEA). Unas pocas mutaciones en el gen que codifica a una de estas enzimas convierten una BLEA en BLEE con lo cual amplían su espectro hidrolítico a cefalosporinas y monobactames que las BLEA no poseen. Sin embargo, esta característica suele acompañarse de una pérdida de eficiencia hidrolítica y como resultado, en la mayoría de los casos, los niveles de resistencia son muy bajos, lo que complica su detección<sup>(10)</sup>

El significado clínico de esto es que las cepas que se informan sensibles con el método de difusión en agar (KirbyBauer) pueden ser portadoras de una BLEE y por lo tanto, ser resistentes a varios antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos lo que si no se toma en cuenta, implica fallas seguras en el tratamiento.<sup>(4)</sup>

Por esta razón, hoy se acepta que la presencia de una BLEE en cualquier microorganismo debe informarse como resistente a penicilinas, monobactames y todas las cefalosporinas de tercera y cuarta generación independientemente de su sensibilidad in vitro.

Para mejorar la detección de BLEE las normas del Instituto de Estándares Clínico y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés)<sup>(10)</sup> han modificado los puntos de corte de algunas cefalosporinas de tercera generación en el caso de *E. coli*, cuando el método empleado es el de difusión en agar.

Las BLEE son codificadas en genes presentes en megaplásmidos transferibles entre bacilos Gramnegativos por el mecanismo de conjugación. Estas enzimas reciben distintos nombres. En E.E.U.U y Europa predominan las BLEE derivadas de las BLEA TEM-1, TEM-2 y SHV-1. En Argentina y países de Suramérica se ha detectado CTX-M-2 (grupo 2be de la clasificación de Karen Bush) con muy poca actividad hidrolítica sobre ceftazidima (CAZ) y aztreonam (AZT) y además, inhibida por ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Igualmente se ha detectado PER-2 que se diferencia de la anterior en que tiene una fuerte actividad ceftazidimasa, SHV-2 y SHV-5. PER-1 se ha descrito en Turquía.

En un país determinado pueden estar circulando diferentes tipos de enzimas BLEE y por lo tanto, el efecto hidrolítico en las cefalosporinas de tercera generación es tan variado como el tipo de enzima se detecte en cada caso particular. El nivel de dificultad para detectar este mecanismo de resistencia depende especialmente del tipo de  $\beta$ -lactamasa que se trate. La detección de las tipos TEM o SHV es particularmente difícil debido a la baja actividad hidrolítica sobre las cefalosporinas de tercera y cuarta generación<sup>(3)</sup>.

Existen diferentes métodos para detectar las BLEE el más sencillo es la resistencia obvia que se detecta con los puntos de corte usuales según las normas CLSI<sup>(10)</sup>. Pero esto no siempre es posible debido a la existencia de BLEE con pobre actividad hidrolítica y cuyos diámetros de inhibición son grandes para una o varias cefalosporinas de tercera generación y monobactames con lo cual se interpretarían como sensible si se utilizan los puntos de corte usuales de las normas CLSI<sup>(10)</sup>. Los mejores discos para detectar BLEE en bacilos gramnegativos son ceftriaxona, cefotaxime, cefpodoxima, ceftazidima y aztreonam.

### **Aislamiento, identificación y caracterización de *E. coli***

Método tradicional: Aislamiento de la bacteria en siembra del contenido urinario y/o fecal en placas de agar MacConkey u otro medio selectivo con posterior incubación a 37°C durante 18-24 h, y posterior selección de colonias típicas de *E.Coli* lactosa positivas que son identificadas mediante pruebas bioquímicas como TSI, LIA, MIO, citrato, sorbitol, mucato, urea, rojo de metilo, Voges Proskauer, malonato y caldo manitol-rojo de fenol. <sup>(29);</sup>  
(30)

### **La identificación bioquímica del grupo *E. coli* por Sistema PhenePlate (PhP)**

La caracterización bioquímica se basa en diferenciar cepas en función de la capacidad de fermentar un determinado número de carbohidratos (manitol, trealosa, lactosa, ramnosa, sorbitol), o degradar determinados aminoácidos (lisina, ornitina, arginina u otros) que ponen de manifiesto la presencia de determinados enzimas como la  $\beta$ -D-glucuronidasa. <sup>(29)</sup>

Relacionado con este tipo de clasificación en biotipos, se han descrito numerosos sistemas automatizados que resultan rápidos y sencillos de realizar. Una variante de este sistema es la técnica de fenotipado bioquímico conocida como PhenePlate® System(PhPlate–<http://www.phplate.se>), que se basa en la clasificación de diferentes aislamientos (grupos fenotípicos, clones) en función de la capacidad y cinética de degradación de los diferentes substratos analizados. Es un sistema automatizado para subtipificación de bacterias, que ha permitido diferenciar grupos poblacionales de bacterias en diferentes partes del mundo, así como dar seguimientos a rutas potenciales de infecciones<sup>(31)(32)(33, 34)</sup>

Con este sistema es fácil poder determinar el esparcimiento de cepas bacterianas patógenas en una población determinada, así como realizar investigación en donde se requiere involucrar grandes números de aislados. Resultando ser un método especialmente útil en la búsqueda de combinaciones con otros métodos; ej. Técnicas moleculares, potenciando la caracterización y tipificación de grupos bacterianos con potencial patogénico.<sup>(32)</sup>. Además, este sistema ha permitido desarrollar investigaciones ecológicas donde la población completa de bacterias es caracterizada, encontrando la diversidad en cada población y la similitud entre diferentes poblaciones. <sup>(34)</sup>

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Estudio y Muestras para el análisis**

Durante el período comprendido entre Agosto- Noviembre 2012, Abril – Noviembre 2013 y Junio - Septiembre 2014, se realizó un estudio de tipo Descriptivo, el cual tuvo como escenario salas de Ginecología (ARO, consulta externa y emergencia) del HEODRA; donde se recolectaron y analizaron un total de 168 muestras de orina obtenidas de pacientes embarazadas para estudio bacteriológico.

### **Criterios de Inclusión**

- Muestra de paciente embarazada en cualquier trimestre de gestación con criterios clínicos (Disuria, urgencia, frecuencia, Temperatura  $\geq 37.8$  °C, escalofríos, dolor en flanco y sensibilidad suprapúbica) de ITU, con o sin antecedente de la misma.
- Criterios de Laboratorio que incluyan un crecimiento de colonias de *Escherichia coli* en un número  $\geq 10^3$  UFC/ml.
- No estar con tratamiento antibiótico por más de 48 horas.
- No estar con algún tipo de tratamiento para infección vaginal.
- Muestras procesada con  $\leq$  a una hora de tomada.

### **Criterios de exclusion:**

- Muestras de mujeres con algún tipo de tratamiento vaginal y/u oral.
- Muestras que no cumplan los criterios de inclusión.

### **Recolección de la información y muestra para el estudio**

Se utilizó una ficha de recolección de datos, en la cual se contemplaron datos generales (socio-demográficos relevantes), así como gineco-obstétricos de la paciente, tratamiento antibiótico recibido y seguimiento. Se identificaron los casos positivos para ITU mediante revisión clínica y de expedientes clínicos, se solicitó consentimiento informado para recolección de muestra de orina de segundo chorro según técnica aséptica y posteriormente transportada al Campus Médico para realización de pruebas bioquímicas e identificación de aislados de *Escherichia coli* con los patrones de resistencia antibacteriana y producción de  $\beta$ -Lactamasas.

A cada muestra se le realizó examen químico, pruebas bioquímicas, tipificación de aislados de *Escherichia coli* con el sistema PhenePlate-RE (PhP-RE) y por último determinación de antibiótico resistencia y producción de  $\beta$ -Lactamasas, por el método de Kirby-Bauer.

### **Procesamientos de las muestras**

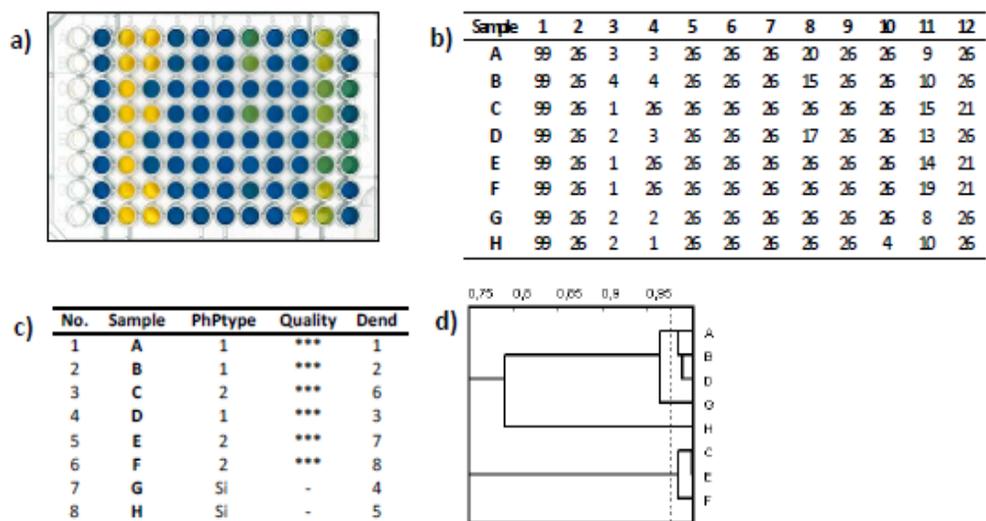
A todas las muestras se les realizó la búsqueda de nitritos y/o leucocitos con cinta reactiva y a las que resultaron positivas se les realizó cultivo.

Luego de transportar las muestras en termos rotuladas y con sus fichas correspondientes fueron llevadas al Campus Médico para sembrar dichas muestras en los medios de cultivo correspondientes Agar MacConkey, Agar Sangre y CLED (Cysteine-lactose-electrolyte-deficient), con incubación a 37°C durante 18-24 horas, para obtener aislados de colonias puras.

Por cada plato cultivado se tomó (escogidas al azar) una colonia aislada, la cual se le realizó el análisis de caracterización bioquímica y posteriormente a la búsqueda de sus patrones de resistencia antimicrobiana a los fenotipos de particular interés.

### Tipificación de aislados de *E. coli* utilizando el sistema PhenePlate (PhP)

Las colonias aisladas de *E. coli* por cada muestra fueron caracterizadas fenotípicamente utilizando microplacas PhP-RE del sistema *PhenePlate* (<http://www.phplate.se>), las cuales están diseñadas de manera específica para el fenotipado bioquímico de cepas *E. coli*. este sistema (PhP-RE) consiste en unidades de microplacas que contienen 96 pocillos con 11 reactivos deshidratado (Figura 3), puestos en paralelo en un total de ocho filas y que permiten un alto nivel de discriminación bioquímico entre aislados de *E. coli*.<sup>(31, 33)</sup>



**Figura 3.** Ejemplo de la tipificación con el sistema PhP, de las reacciones e imágenes al análisis: **a)** Reacciones de ocho aislados de bacterias ante once reactivos en microplacas PhP-RE; **b)** Cuantificación de las reacciones que representan el patrón bioquímico de cada aislado ensayado (A-H). Contenido de los pocillos (columnas 1-12): pocillo de inoculación, Celobiosa, Lactosa, Rhamnosa, Deoxyribosa, Sucrosa, Sorbosa, Tagarosa, D-Arabitól, Raffinosa, Gal-Lactona, Ornithina; **c)** Lista de fenotipos (PhPs) obtenidos; **d)** Representación gráfica (Dendrograma) de los aislados A-H.<sup>(32)</sup>

### **Procedimiento del método**

1. Preparación de un medio de suspensión conteniendo 0.1% de peptona, 0.0016M de buffert fosfatado y 0.011% de azul de bromotimol (Manual del sistema *PhenePlate*; <http://www.phplate.se>)
2. Se dispensa 350µl del medio en la primera fila (pozos de inoculación) y 150µl en el resto de los otros pocillos del plato (columnas 2-12, con reactivos; Fig. 3).
3. Inoculación de colonias bacterianas, seleccionadas aleatoriamente, de cada plato de siembra (una colonia para cada pocillo) en la primera columna de cada microplaca.
4. Transferencia de un volumen 15µl de la suspensión bacteriana a las columnas conteniendo los reactivos de prueba (columnas 2-12), colocándose todas las microplacas en cámara húmeda (utilizaremos contenedor plástico con tapa y papel toalla humedecida) e incubando a temperatura de 37°C.
5. Realización de las mediciones colorimétrica de las reacciones bioquímicas generadas por cada aislado bacteriano, durante el período de incubación (16, 40 y 64 horas). Utilizando para este paso un Scanner (HP-Scanjet 4389), para capturar imágenes, que fueron convertidas a datos numéricos utilizando un sistema automatizado de computación (PhPWin- Software versión 6.0; <http://www.phplate.se>).
6. Análisis de datos con las lecturas, para agrupar a los aislados de *E. coli* que presentaron un coeficiente de similitud superior o igual a 0,975 dentro de grupo fenotípico específico.

Los aislados que mostraron iguales patrones bioquímicos se les asignaron el nombre de Fenotipos Comunes (FBc) y a los que no presentaron similitudes con ninguno de los aislados se denominaron Singles ó no comunes (FBsi).

### **Ensayos para la determinación de susceptibilidad antibiótica**

Esta prueba fue realizada a los aislados de *E. coli* representantes de grupos fenotípicos bioquímicos que el programa destacó. En total fue seleccionado 1 aislado (HEODRA, n=168) de particular interés. Este procedimiento se realizó mediante el método de Kirby-Bauer, utilizando sensi-discos y siguiendo los criterios del CLSI(10). Se consideraron para evaluación los siguientes antibióticos: amoxicilina/ácido clavulánico (AMC) 20/10µg, nitrofurantoína (NIT) 10µg, gentamicina (GEN) 10µg, ciprofloxacina (CIP) 120µg, cefepime (FEP) 30µg, ceftazidima (CAZ), ceftriaxona (CRO) 30µg y trimetoprim-sulfametoxazol (SXT) 25µg.

### **Procedimiento del método**

1. Con un asa recta se tomaron unas UFC del cultivo para hacer una suspensión homogénea en un tubo de ensayo, el cual contenía 3ml de solución salina estéril al 0.85%. Ajustando la turbidez a un estándar 0.5 de McFarland.
2. Luego se inoculó en el medio de Agar Muller-Hinton de manera que cubriese toda la superficie del medio (en tres direcciones: vertical, horizontal y diagonal).
3. Se deja secar por 10 minutos para que el medio absorbiese todo el contenido. Luego se procedió a la colocación de los antibióticos (discos), ejerciendo una leve presión sobre el medio. Luego se colocaron en una incubadora a 37°C por 24 horas.
4. Posteriormente a este periodo se procedió a realizar la lectura de cada plato de Muller-Hinton inoculados (con una regla milimetrada y la tabla de referencia del CLSI) e interpretación de los resultados obtenidos.

### **Consideraciones éticas.**

- El protocolo fue sometido para su revisión y aprobación al Comité de Ética para Investigaciones Biomédicas (CEIB) de la Facultad de Ciencias Médicas.
- Se realizó una solicitud de permiso a las autoridades del HEODRA para el acceso al área de laboratorio clínico e introducción del termo con refrigerantes para el transporte de las muestras.
- La participación de cada paciente fue de carácter voluntario.

- Si la paciente aceptaba participar se le pedía firmara el consentimiento informado, con el cual nos autorizaba utilizar la muestra y brindarnos sus datos para el llenado de la ficha (dichos datos fueron manejados con estricto sigilo y confidencialidad).

### **Plan de análisis**

Los datos fueron analizados utilizando programas de computación (PhPWin Software, Whonet software, OMS y Excel para Windows), y presentados en gráficos y, tablas según los objetivos del estudio; la estadística descriptiva fue utilizando el software SPSS v17.

## 8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría
<b>Edad</b>	Años cumplidos de la paciente desde su nacimiento hasta el momento de la consulta	12-15 años 16-25 26-35 35-45
<b>Estado Civil</b>	Estado de unión con pareja o sin ella	Soltera, Unión Libre, Casada, otro.
<b>Procedencia</b>	Lugar de residencia	Rural Urbano
<b>Escolaridad</b>	Nivel académico alcanzado	Primaria___ secundaria___ Universitaria___ Técnico___ Ninguna___
<b>Ocupación</b>	Actividad que realiza diariamente	Ama de casa___ Doméstica___ Otros__
<b>Semanas de gestación</b>	Numero de semanas calculadas a partir de la fecha de última menstruación	S/G _____ tiempo en semanas
<b>ITU previa</b>	Infección del trato urinario con anterioridad	Sí___No___
<b>Paridad</b>	Número de partos que la mujer ha tenido en el transcurso de su vida	nº de partos_____
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Signos y síntomas aquejados por la paciente asociados a su infección vaginal.	Dolor al orinar, Disuria Sensación de quemazón Dolor en el vientre bajo presión o dolor en el área de la vejiga o al orinar, fiebre Inflamación del cuello uterino, Dispareunia
<b>Métodos de diagnóstico</b>	Método o técnica que será empleada para confirmar la presencia o no de una especie bacteriana sospechosa	Cinta reactiva: nitritos y/o leucocitos positivo/ nitritos y/o leucocitos negativo Cultivos en MacConkey Crecimiento puro Crecimiento mixto Tipificación de aislados de <i>E. coli</i> con PhenePlate (PhP) grupos fenotípicos resistencia antibiótica características clínicas
<b>Prueba de susceptibilidad</b>	Prueba que mide la sensibilidad o resistencia a 1 o más antibióticos de una cepa bacteriana que se sospecha es la responsable de una infección.	Sensible a: _____ Resistente a: _____ Indeterminado: _____
<b>Tratamiento antibiótico recibido*</b>	Utilización racional de los antibióticos para asegurar un tratamiento adecuado al enfermo y minimizar la resistencia bacteriana.	AMC, NIT, FEP, GEN, CIP, CRO, CTX, CAZ, IPM, MEM Otros: _____

\* AMC, Amoxicilina/ácido clavulánico; NIT, Nitrofurantoína; CIP, Ciprofloxacina; GEN, Gentamicina; FEP, Cefepime; CTX, Cefotaxime; CRO, Ceftriaxona; CAZ; IPM, Imipenem; MEM, Meropenem.

## **9. RESULTADOS**

Durante el periodo de estudio (Agosto- Noviembre 2012, Abril – Noviembre 2013 y Junio - Septiembre 2014), fueron recolectadas y analizadas un total de 168 muestras de orina obtenidas de pacientes embarazadas atendidas en salas de Ginecología (ARO, consulta externa y emergencia) del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello (HEODRA).

### **Características Sociodemográficas y Gineco-Obstétricas**

Según las características socio-demográficas se observó que las pacientes entre las edades de 16-25 años fue el grupo con mayor asistencia médica (54.7%), seguido de las pacientes entre las edades de 26-35 años (23.2%) y 12-15 años (20.8%).

Respecto a la procedencia de las pacientes, se evidenció que la mayoría eran originarias del área urbana de León (52.3%). En relación a la escolaridad el 49.4% refirieron secundaria incompleta, seguido de primaria y universidad completa (28.5%, 13.9%, respectivamente); solo un 1.7% de analfabetismo. Según la ocupación, las amas de casa (53.5%), correspondió al grupo de mayor frecuencia de asistencia, seguimiento por el grupo de comerciantes (22%) (Tabla.1).

De acuerdo a los antecedentes patológicos, se encontró que un 66% de las pacientes refirieron haber tenido una ITU previa en algún momento de su embarazo y el 26.7% presentó más de 3 episodios de ITU en el embarazo actual. Según el trimestre en el cual se detectó la ITU, la mayor frecuencia de casos se observó en el III trimestre con un 49.4%. Además, la mayoría recibió tratamiento antibiótico previo con Ceftriaxona (35%), seguido de Nitrofurantoína (25%) y Cefalexina (20%), fármacos de uso rutinario para el tratamiento de ITU de manera ambulatoria, además el 70.8% manifestó haber recibido tratamiento por leucorrea (Tabla 2).

En relación a la sintomatología, la gran mayoría (94.6%) presentaron más de un síntoma clínico al momento de la toma de muestra; siendo los de mayor frecuencia la disuria

(86.3%), dolor suprapúbico (53.5%), fiebre (49.4%). Según las consideraciones clínicas, el 59.5% de pacientes fueron admitidas como Pielonefritis (Tabla2).

**Tabla 1. Características sociodemográficas y ginecoobstétricas (n = 168)**

<b>Variables</b>	<b>Valores</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>	12 – 15 años	35	20.8
	16 – 25 años	92	54.7
	26 – 35 años	39	23.2
	35 – 45 años	2	1.19
<b>Procedencia</b>	Urbano	88	52.3
	Rural	80	47.6
<b>Escolaridad</b>	Primaria	48	28.5
	Secundaria	83	49.4
	Universitaria	23	13.9
	Técnica	11	6.5
<b>Ocupación</b>	Analfabeta	3	1.7
	Ama de casa	90	53.5
	Estudiante	27	16.0
	Doméstica	14	8.3
	Comerciante	37	22.0

---

### **Análisis Microbiológico**

Considerando, que el presente trabajo estuvo dirigido al estudio de fenotipos y resistencia antimicrobiana sobre aislados de *Escherichia coli*, en el análisis bacteriano realizado a todas las muestras obtenidas, se pudo aislar siete diferentes grupos bacterianos, representando el 98.2% de bacterias identificadas; siendo en su mayor frecuencia *Escherichia coli* (69.6%), seguido de *Proteus mirabilis* (14.3%), *Klebsiella spp* (4.8%), *Enterobacter ssp* y *Serratia spp* (3.6%, respectivamente), *Acinetobacter spp* (1.8%) y *Pseudomona aeruginosa* (0.6%), en el 1.8% no hubo crecimiento bacteriano (Tabla3).

Todas las muestras identificadas como *E. coli* (n=117) (Anexo No.4), fueron analizadas para probar susceptibilidad antimicrobiana y producción de BLEE mediante el método de Kirby-Bauer, además de ser caracterizadas fenotípicamente utilizando el sistema PhP-RE.

**Tabla 2. Características Gineco-Obstétricas de paciente con ITU (N = 168)**

<b>Característica</b>	<b>Valores</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>ITU durante el Embarazo</b>	Si	111	66.0
	No	57	33.9
<b>ITU a Repetición</b>	Si	45	26.7
	No	123	73.2
<b>Edad Gestacional</b>	I Trimestre	37	22.0
	II Trimestre	48	28.5
	III Trimestre	83	49.4
<b>Número de CPN</b>	0	9	5.35
	1 – 3	97	57.7
	4 – 6	62	36.9
<b>Manifestaciones Clínicas</b>	Disuria	130	77.3
	Fiebre	83	49.4
	Escalofríos	70	41.6
	Dolor Supra púbico	98	53.5
	Dispareunia	48	28.5
<b>Tratamiento recibido</b>	Amoxicilina	13	7.73
	Nitrofurantoína	42	25.0
	Cefalexina	34	20.2
	Cefixime	9	5.3
	Ceftriaxone	61	35.0
	Imipenem	1	0.5
	Eritromicina	2	1.1
	<b>Otros</b>		
	Vitamina C	8	4.7
Ninguno	31	18.4	
<b>Diagnóstico Clínico/Laboratorio</b>	Pielonefritis	100	59.5
	Cistitis	30	17.9
	Bacteriuria	38	22.6
	Asintomática		

En general se observó resistencia antimicrobiana principalmente para los antibióticos amoxicilina/ácido clavulánico (73.5%), seguido de ceftriaxona (61.5%) cefepime (60.7%), gentamicina (58.1%), Trimetroprim-Sulfa (54.7%, resistencia absoluta; 3.4% resistencia intermedia) y ciprofloxacina (48.7% resistencia absoluta; 6.8% resistencia intermedia). Un porcentaje mínimo fue identificado de presentar resistencia para nitrofurantoína (46.2%).

**Tabla 3. Frecuencia de Aislamiento bacteriano en muestras de orina de paciente embarazadas atendidas en el HEODRA (N= 168)**

Tipo de Bacteria	Frecuencia	%
<i>Escherichia coli</i>	117	69.6
<i>Proteus mirabilis</i>	24	14.3
<i>Klebsiella spp</i>	8	4.8
<i>Enterobacter spp</i>	6	3.6
<i>Serratia spp</i>	6	3.6
<i>Acinetobacter spp</i>	3	1.8
<i>Pseudomona spp</i>	1	0.6
No crecimiento	3	1.8

**Tabla 4. Frecuencia de susceptibilidad antimicrobiana en aislados de Escherichia coli obtenidas de muestra en pacientes embarazadas atendidas en el HEODRA (n = 117)**

Antibiótico	Resultados del análisis de susceptibilidad antimicrobiana		
	Resistente	Intermedio	Sensible
Nitrofurantoína	54 (46.2%)	0	63(53.8%)
Cefepime	71(60.7%)	0	46 (39.3%)
Gentamicina	68(58.1%)	0	49 (41.9%)
Amoxicilina/ácido clavulánico	86(73.5%)	0	31 (26.5 %)
Ciprofloxacina	57(48.7%)	8 (6.8%)	52 (44.4%)
Ceftriaxone	72(61.5%)	0	45 (38.5%)
Trimetroprim-sulfametoxazol	64 (54.7%)	4 (3.4%)	49(41.9%)

En cuanto a la distribución de microorganismos se encontró predominio de crecimiento de *Escherichia coli* en las pacientes con Pielonefritis entre los tres trimestre de gestación, seguido de *Proteus mirabilis* y *Klebsiella spp.* entre I y III trimestre (Tablas 5).

**Tabla 5, Frecuencia de microorganismos aislados según diagnóstico y edad gestacional**

Microorganismos	Diagnósticos		
	Pielonefritis (n=100) No. (%)	Cistitis (n=30) No. (%)	Bacteriuria asintomática (n=38) No. (%)
<i>Escherichia coli</i>	75 (64.1)	19 (63.3)	23 (60.5)
<i>Proteus mirabilis</i>	11 (11)	1 (3.3)	12 (31.6)
<i>Klebsiella spp</i>	-	8 (26.8)	-
<i>Enterobacter spp</i>	6 (6)	-	-
<i>Serratia spp</i>	5 (5)	1 (3.3)	-
<i>Acinetobacter spp</i>	2 (2)	1 (3.3)	-
<i>Pseudomona aeuroginosa</i>	1 (1)	-	-
No crecimiento	-	-	3 (7.9)

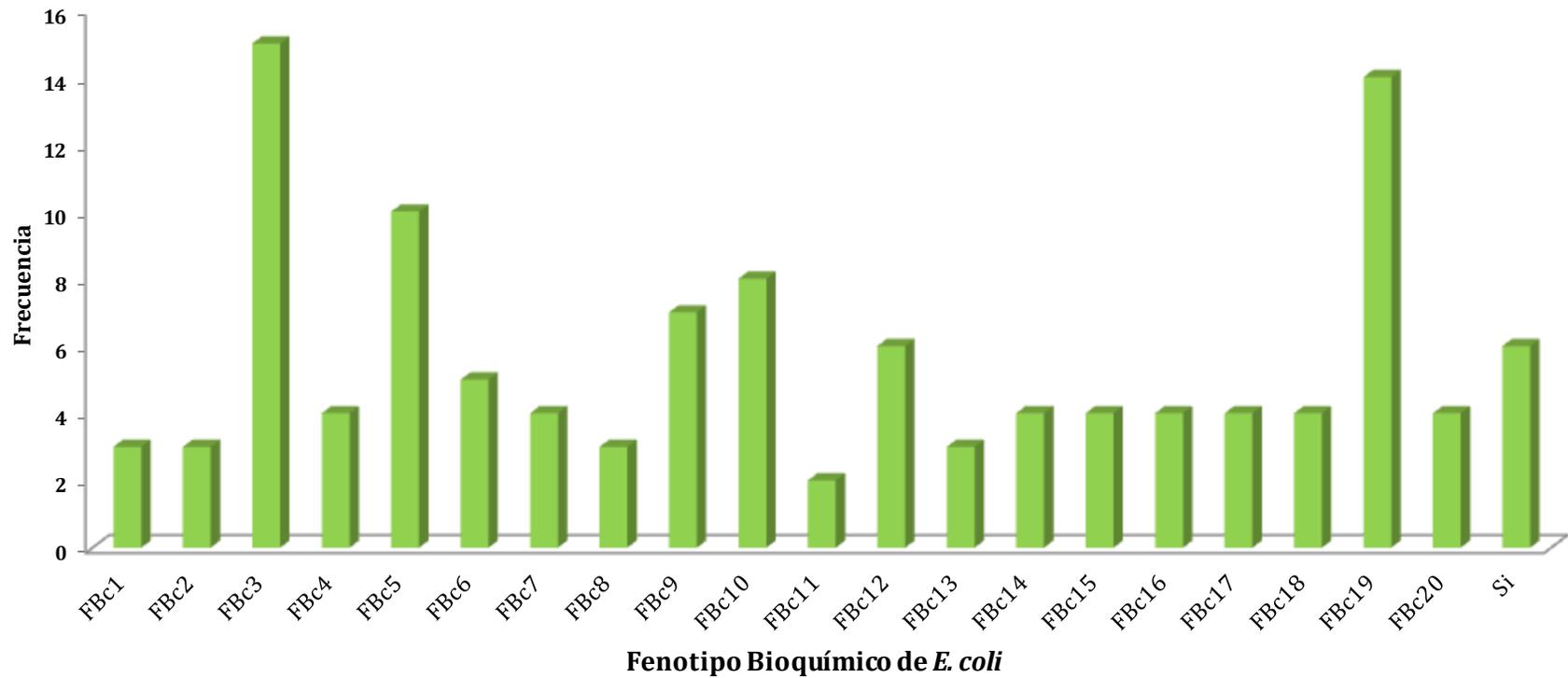
  

EG/Microorganismo	Diagnósticos		
	Pielonefritis (n=100) No. (%)	Cistitis (n=30) No. (%)	Bacteriuria asintomática (n=38) No. (%)
<b>I Trimestre</b>			
<i>Escherichia coli</i>	21 (21)	4 (13.3)	4 (2.63)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (5)	-	-
<i>Enterobacter spp</i>	1 (1)	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	-	2 (6.6)	-
<b>II Trimestre</b>			
<i>Escherichia coli</i>	22 (22)	7 (23.3)	8 (21)
<i>Acinetobacter</i>	1 (1)	1 (3.3)	-
<i>Enterobacter spp</i>	1 (1)	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	-	1 (3.3)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1)	-	4 (2.63)
<i>Serratia spp</i>	1 (1)	1 (3.3)	-
<b>III Trimestre</b>			
<i>Escherichia coli</i>	32 (32)	8 (26.6)	11 (28.9)
<i>Acinetobacter spp</i>	1 (1)	-	-
<i>Enterobacter spp</i>	4 (4)	-	-
<i>Klebsiella spp</i>	-	5 (16.6)	-
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (5)	1 (3.3)	8 (21)
<i>Pseudomona spp</i>	1 (1)	-	-
<i>Serratia spp</i>	4 (4)	-	-
<b>Sin crecimiento</b>	-	-	<b>3 (2.63)</b>

En relación a la caracterización fenotípica se pudo diferenciar un total de 26 grupos fenotípicos divididos en 20 fenotipos comunes (FBc1-20) y 6 fenotipos no comunes (FBsi). Observándose un predominio en orden de frecuencia para los fenogrupos FBc3 (15 aislados); FBc19 (14 aislados); FBc5 (10 aislados); FBc10 (8 aislados); FBc9 (7 aislados); FBc12 (6 aislados) (Figura 1)

En el análisis de resistencia antibacteriana, y la identificación de producción de  $\beta$ -*Lactamasas* fueron considerados todos aquellos aislados de *Escherichia coli* representativos de cada grupo fenotípico común (FBc; n=20) y todos los fenotipos no comunes (FBsi; n=6). Encontrándose un total de 72 (61.5%) aislados de *Escherichia coli* con el 100% de resistencia para Cefepime, Ceftriaxona y Amoxicilina/Ácido clavulánico; 73% para ciprofloxacina y más del 60% para nitrofurantoina, gentamicina y trimetoprim-sulfá. (Figura 2). La mayor frecuencia de fenogrupos estuvo concentrado en los casos de pielonefritis (49 aislados) y bacteriuria asintomática (14 aislados) (tabla 7)

Figura 1. Distribución de Grupos fenotípicos en 117 aislados de *Escherichia coli*



FBc, Fenotipo bioquímico común, Si, Fenotipo bioquímico independiente

FBc de *Escherichia coli* Predominantes en orden de frecuencia: FBc3(15 aislados); FBc19 (14 aislados); FBc5 (10 aislados); FBc10 (8 aislados); FBc9 (7 aislados); FBc12 (6 aislados)

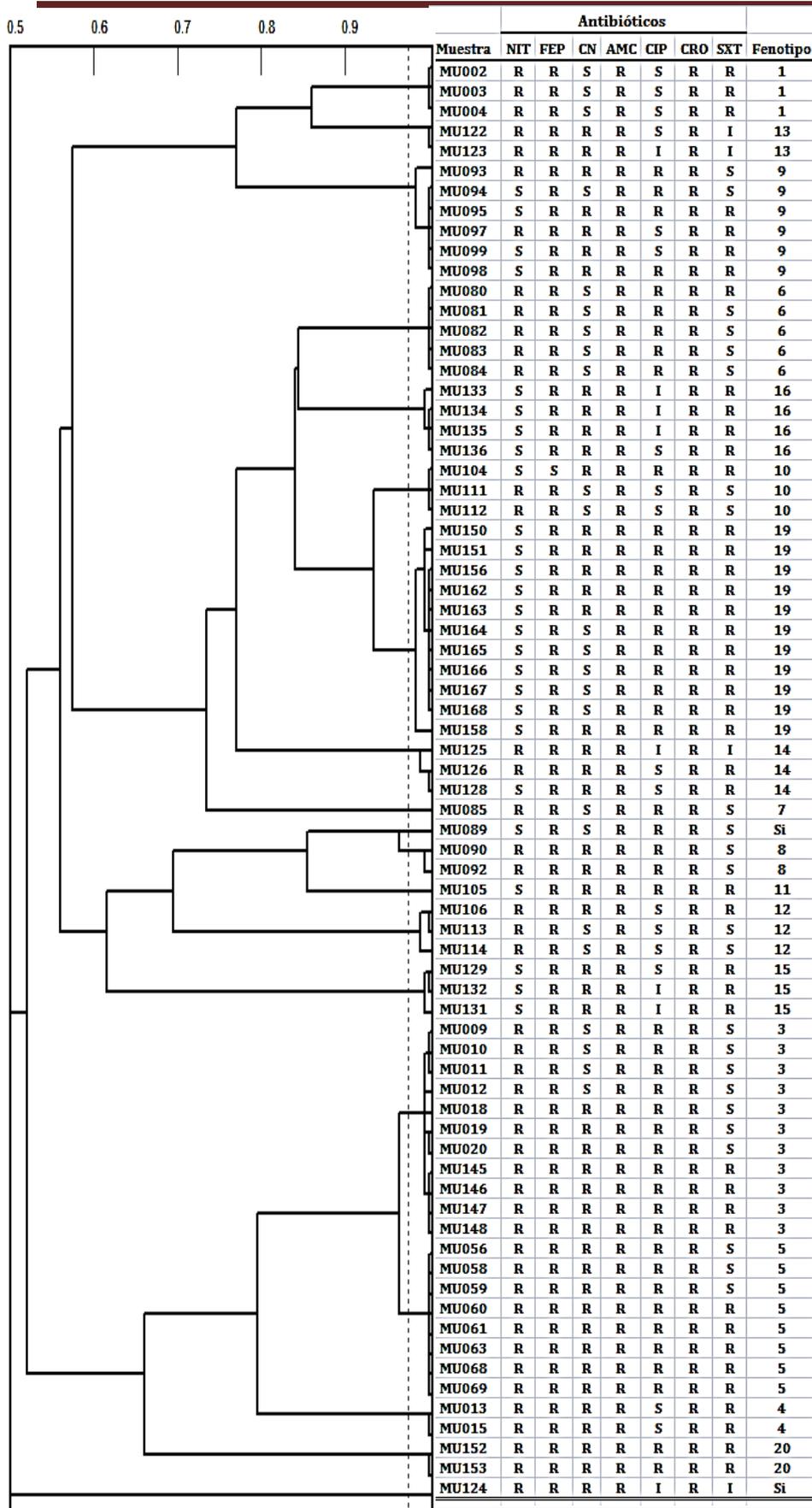


Figura 2. Distribución de Fenotipos de *E. coli* productoras de BLEE. (n=72)

R, Resistente  
S, Sensible  
I, Intermedio

NIT, Nitrofurantoína  
FEP, Cefepime  
CN, Gentamicina  
AMC, Amoxicilina/ac. clavulánico  
CIP, Ciprofloxacina  
CRO, Ceftriaxone  
SXT Trimetoprim-sulfametoxazol

**Tabla 7. Fenotipos de *Escherichia coli* en relación a los diagnósticos de las pacientes**

<b>Diagnóstico</b>	<b>Grupo fenotípico (Frecuencia de aislado)</b>
<b>Pielonefritis (n=49)</b>	<b>1 (1), 3(8), 4(1), 5(7), 6(5), 8(2), 9(4), 10(2), 11(1), 12(1), 14(2), 15(3), 16(2), 19(7), 20(2), Si(1)</b>
<b>Cistitis (n=9)</b>	<b>1(1), 4(1), 5(1), 9(1), 13(1), 14(1), 16(2)</b>
<b>Bacteriuria asintomática (n=14)</b>	<b>1(1), 3(3), 9(1), 10(1), 12(2), 13(1), 19(4), Si(1)</b>

## 10. DISCUSIÓN

En nuestro país las ITU son una causa frecuente de consulta e ingresos hospitalarios cuando se presentan durante el embarazo. La detección temprana es importante no sólo porque se relaciona con la amenaza de parto prematuro, ruptura prematura de membranas y cuadros de sepsis, sino también a futuro, ya que se le ha responsabilizado de cuadros hipertensivos permanentes, entre otras afectaciones. Estos indicadores manifiestan mayores riesgos para las mujeres durante el embarazo y el parto. Conociendo de esta problemática en la población de mujeres embarazadas, el presente estudio brinda datos obtenidos entre los años 2012-2014, para una mejor comprensión y análisis de los mismos.

### **Características socio-demográficas y gineco-obstétricas**

Según las características socio-demográficas donde se presentó mayor asistencia médica (15-25 años) entre las pacientes, muestran resultados similares a los reportados en México por Vallejos y cols.<sup>(5)</sup> y en Nicaragua por Parajón y cols, en su estudios de manejo de ITU en embarazadas<sup>(17)</sup> Sin embargo, difieren con la investigación realizada por Centeno y cols.,<sup>(8)</sup> quienes reportan mayor frecuencia de asistencia en las pacientes mayores de 40 años.

Las pacientes que presentan la mayor frecuencia de ITU fueron del área urbana, hallazgos que resultaron contrarios con la investigación de Parajón y cols.<sup>(5)</sup> quienes expresan que la zona rural es la más afectada, ya sea por la falta de accesibilidad a los servicios de salud, el bajo nivel cultural y las precarias condiciones de vida. Sin embargo, estos resultados tienen similares resultados al estudio realizado por Narváez y cols. en el HEODRA,<sup>(19)</sup> donde también reportan una mayor presencia de ITU en mujeres de la zona urbana (57.5%), dato que puede estar determinado por la mayor demanda de pacientes del casco urbano de la ciudad de León que buscan atención médica directamente en el HEODRA.

La ocupación que más se destacó entre las pacientes del estudio correspondió a las amas de casa. Resultados similares se presentan en la investigación de Parajón y cols. <sup>(17)</sup>, donde la mayor prevalencia en las pacientes refirieron ser amas de casas.

La mayor prevalencia de ITU fue observada durante el III trimestre, resultados que concuerdan con estudios realizados en Nicaragua por Centeno K, Hernández y cols., y Narváez y cols. <sup>(8, 9, 19)</sup>. Lo anterior según Centeno K. <sup>(8)</sup> puede originarse por los cambios propios del último trimestre de gestación: la obstrucción de las vías urinarias resultante de la compresión del útero grávido dextrorrotado y el acortamiento de la uretra sobre todo en el II y III trimestre, lo que contribuye a la estasis urinaria y que a su vez constituye uno de los principales factores asociados al desarrollo de ITU durante ese periodo específico del embarazo.

La presencia de ITU previa durante el embarazo es un punto de gran importancia, en el estudio se encontró en su mayoría que las pacientes habían presentado en algún momento de su embarazo una ITU y habían sido tratadas con antibiótico entre los que figuraban Ceftriaxone, Nitrofurantoína y Cefalexina como los más frecuentes. Hallazgos similares fueron reportados por Narváez y Col, <sup>(19)</sup> en su estudio realizado en HEODRA en el año 2010 sobre ITU durante el embarazo, donde el 28% de la población presentaban antecedentes de una ITU. Lo cual puede estar en relación a la estasis urinaria y los cambios del embarazo en el tracto urinario de la mujer, sin embargo pone de manifiesto el uso de antibióticos sin control, lo que es causa a futuro de multiresistencia antibiótica. Lo cual podría explicar en parte la resistencia encontrada para los antimicrobianos Ceftriaxone, y Nitrofurantoína en la gran mayoría de las pacientes.

El síntoma de mayor frecuencia reportado fue la disuria, resultado que coincide el estudio realizado en HEODRA por Narváez y cols, <sup>(19)</sup> quien destaca la disuria como la principal manifestación clínica de importancia que nos permite la sospecha clínica y diagnóstico de ITU durante la gestación, seguido en orden de frecuencia por el dolor suprapúbico y la fiebre también manifestados en nuestro estudio.

### **Análisis microbiológico**

Como era de esperarse, la bacteria aislada con mayor frecuencia fue la *E. coli*, la cual ha representado más del 85% de causa etiológica de los casos de ITU. Dato que concuerda con resultados obtenidos en estudios realizados en Costa Rica por Bogantes Rojas J.,<sup>(3)</sup> Vallejos y Cols en el año 2010<sup>(5)</sup> en México, Centeno K,<sup>(8)</sup> Narváez y Cols en León 2005<sup>(19)</sup>, Sevilla G, Juana en el Jicaral León 2008<sup>(18)</sup>.

Además en el estudio se logró aislar otros microorganismos, aunque con menor frecuencia, como fueron (en orden decreciente): *Proteus mirabilis*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia ssp*, *Acinetobacter* y *Pseudomona aeuroginosa*. Resultados similares con los estudios realizados por Cabrera, C en el HEODRA 2013<sup>(3)</sup> y Narváez y Colsen León 2010<sup>(19)</sup>, los cuales aíslan a estos mismos microorganismos, excepto por la pseudomona.

En relación al estudio de tipificación en los aislados de *E. coli*, se logró identificar un total de 26 grupos fenotípicos bioquímicos (20 comunes y 6 no comunes). Fenotipos que poseen una alta variabilidad, la cual fue demostrada por la heterogeneidad en la distribución de los aislados en varios grupos fenotípicos. Este hallazgo es similar a lo encontrado en el estudio de Cabrera, C 2013<sup>(3)</sup>. donde encontraron cepas de *E. coli* circulantes con características fenotípicas y resistencia antimicrobianas similares en HEODRA Y HMICH (Hospital materno-infantil de Chinandega). Es de particular interés este hallazgo dado a la posible emergencia de cepas nuevas que pueden estar relacionadas con brotes epidémicos en este grupo de pacientes; lo cual debe ser considerado como un alerta para controles intra-hospitalarios.

Estudios previos demuestran la utilidad del sistema PhP para el análisis de aislados de *E. coli*, logrando clasificar fenotipos patogénicos y no patogénicos. Landgren y cols., señalan que en comparación con otros métodos de tipificación para *E. coli*, la reproducibilidad del sistema (PhP) ha demostrado tener la capacidad discriminatoria mejor o igual que otros sistemas de tipificación bioquímica. Así como también, facilita la búsqueda de estructuras poblacionales de *E. coli* uropatógenas (grupos filogenéticos) en diferentes individuos, con ayuda de métodos moleculares<sup>(25)</sup>.

El análisis de resistencia bacteriana de los aislados de *E. coli*, mostró que en su mayoría son resistente a la amoxicilina/ácido clavulánico (73.5%), Ceftriaxona (61.5%), Cefepime (60.7%) principalmente. Estos hallazgos de resistencia son similares a los demostrado en investigaciones realizadas, en Chile por Calderón y cols<sup>(15)</sup>, en Colombia por Ferreira y cols<sup>(13)</sup> y en Nicaragua estudios realizados por Cabrera, C<sup>(3)</sup>. y Narváez y cols<sup>(19)</sup>. Es interesante destacar que en las normas del ministerio de salud (MINSA) la amoxicilina y la Ceftriaxona siguen siendo hasta hoy un tratamiento recomendado para una ITU. Sin embargo, estudios de susceptibilidad *in vitro* han demostrado que muchos de los patógenos urinarios que causan una ITU son resistentes a este antibacteriano de primera línea, haciendo notar a su vez la alta resistencia a otros antibióticos que a pesar de no ser usados durante el embarazo se utilizan de manera rutinaria en la población en general como son: Ciprofloxacina y Trimetroprim-Sulfametoazol.

El análisis de *E. coli* pertenecientes a un fenotipos determinado, sirvió para identificar aislados de *E. coli* productores de BLEE en el 61.5 % de los casos identificados. Hallazgos similares con el estudio de Pérez y cols., realizado en León y Juigalpa (2010)<sup>(17)</sup>, en donde dichos autores observaron un 26% de casos de BLEE (+) para las enterobacterias aisladas de urocultivos; Sin embargo, es superior a los datos reportados en el estudio de Cabrera y Col (2013)<sup>(3)</sup>, donde se reportan un 20% de casos de *E. coli* productores de BLEE aislados de urocultivos en pacientes embarazadas del HEODRA.

Por lo tanto, este alto porcentaje de resistencia antimicrobiana encontrada en el presente estudio en aislados de *E. coli* y la producción de enzimas BLEE, deben ser considerados por las autoridades de salud como un alerta de riesgo epidemiológico en este grupo de pacientes, así como al resto de la población, dándole prioridad dentro del sistema de salud, para garantizar el seguimiento y manejo apropiados y así evitar complicaciones Gineco-obstétricas futuras.

### **Correlación clínica**

Se encontró que en este grupo de pacientes del estudio, que la gran mayoría (59.5%) correspondió a Pielonefritis aguda, y en menor frecuencia (17.8%) Cistitis, diagnósticos más frecuentemente reportados a nivel mundial. Datos similares fueron reportados en los estudios realizados en el HEODRA por Cabrera y Col.<sup>(3)</sup>., y Narváez y cols<sup>(19)</sup> quienes encontraron altas prevalencias de pielonefritis en embarazadas en los últimos trimestres del embarazo, aunque en el presente estudio no se encontró correspondencia entre el diagnóstico y la clínica referida por las pacientes, así como hallazgos en el aislamiento microbiano, se puede destacar el hallazgo de 6 grupos fenotípicos de *E coli* uropatógenas, con potencial emergentes (FBc3; FBc5; FBc9; FBc10; FBc12;FBc19). Además, que en su mayoría fueron tratadas con Ceftriaxone, Ceftazidima y Amoxicilia/Ácido clavulánico, fármacos con cifras altas de resistencia antimicrobiana.

Asimismo, la mayor frecuencia de fenogrupos en aislados de *Escherichia coli* en pacientes con el diagnóstico de Pielonefritis fueron encontradas en el tercer trimestre de gestación (32%). Otro dato que debemos considerar importante es la distribución de un buen grupo fenotípico en este grupo de embarazadas, categorizadas como bacteriuria asintomática; lo cual puede indicar una colonización de manera silente de este grupo bacteriano, que podría incrementar el índice de portadores bacterianos multirresistentes en este tipo de población y posibiliten su esparcimiento entre el resto de la población en general.

## 11. CONCLUSION

- Las mayor asistencia médica de las pacientes con ITU fue observada entre las edades de 16-25 años, procedentes del área urbana y el III trimestre del embarazo.
- Se identificaron un total de 26 grupos fenotípicos de *E. coli*, distribuidos en 20 fenotipos comunes (FBc 1-20) y 6 fenotipos no comunes (FBsi).
- Se encontró alto nivel de resistencia antimicrobiana (*in vitro*) para antibióticos de común uso y de primera línea según protocolos MINSA en los aislados fenotípicos de *E. coli*. Además de encontrar un 61.5 % de los aislados productoras de BLEE.
- La gran mayoría de las pacientes, compartieron similares características clínica con altos niveles de resistencia a los antimicrobianos analizados y un predominio de fenogrupos de *E. coli* en mujeres con pielonefritis, siendo más frecuente durante el su III trimestre

## 12. RECOMENDACIONES

- Mantener la vigilancia de la resistencia antimicrobiana a nivel intrahospitalario en este tipo de población, con la posibilidad de unir esfuerzos en la búsqueda de cepas con potencial patogénico para brindar un manejo farmacológico adecuado basado en evidencia microbiológica con el objetivo de disminuir los casos de multi-resistencia antibacteriana; para evitar complicaciones materno-fetales (Amenazas de parto pretérmino, partos prematuros, rupturas de membranas, sepsis materna y neonatal) prevenibles, principalmente en el último trimestre de la gestación.
  
- Impulsar estudios de seguimiento a pacientes con cepas uropatógenas y cepas de *E.coli* emergentes productoras de BLEE, facilitados con este sistema PhP-RE en combinación con otros métodos moleculares que facilitan un alto grado de acceso a estudios Epidemiológicos y Nosocomiales, donde se necesita el análisis de un gran número de muestras.
  
- Brindar esta información al resto del personal médico, así como a las autoridades correspondientes del hospital y Ministerio de salud, con el fin de considerarlo como un elemento base para la toma de algunas decisiones en las normativas de atención en este tipo de pacientes durante su estancia intrahospitalaria.

## 13. ANEXOS

### Anexo. 1

#### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código de registro: \_\_\_\_\_

No. Ficha: \_\_\_\_\_

#### DATOS GENERALES

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad (años cumplidos): \_\_\_\_\_

Estado civil: Soltera\_\_ Casada\_\_ Unión libre\_\_ otro\_\_

Escolaridad: Analfabeta: \_\_ Primaria: completa: \_\_incompleta: \_\_ (ciclos)  
Secundaria completa: \_\_ incompleta: \_\_ (ciclos)  
Técnica: \_\_ Universitaria: \_\_

Procedencia: Urbana\_\_ Rural\_\_

Profesión u oficio \_\_\_\_\_

Religión: \_\_\_\_\_

#### DATOS GINO Obstétricos:

Gestas\_\_ Paras\_\_ Cesáreas\_\_ Abortos\_\_

IVSA\_\_\_\_\_ No. De compañeros sexuales\_\_\_\_\_

Uso de método anticonceptivo Si, tipo\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES

IVU en el embarazo Si\_\_ Tx. Antibiótico Recibido: \_\_\_\_\_  
No\_\_

Patologías renales Si\_\_ No\_\_

IVU a repetición: Si\_\_ No\_\_

Diabetes Mellitus Si\_\_ No\_\_

Leucorrea: Si\_\_ Tx. Recibido: \_\_\_\_\_  
No\_\_

#### EMBARAZO ACTUAL:

Edad Gestacional \_\_\_\_\_

No. de controles prenatales \_\_\_\_\_

Sospecha clínica de ITU Si\_\_ No\_\_

Sintomática Si\_\_ No\_\_

Asintomática Si\_\_ No\_\_

Tratamiento Antibiótico para ITU \_\_\_\_\_

#### ANÁLISIS DE LABORATORIO

Aislamiento de *E. coli* Si\_\_ No\_\_

Resistencia antimicrobiana a: \_\_\_\_\_

## **Anexo 2**

### **“Análisis Fenotípico y Resistencia Antibacteriana en aislados de Escherichiacoliobtenidos de pacientes embarazadas con Infección Urinaria, atendidas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, León 2012 – 2014”**

#### **ORIENTACIÓN DEL ESTUDIO**

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las infecciones más frecuentes durante la gestación. Muchos microorganismos pueden causar de las ITU, pero el más frecuente es una bacteria llamada *Escherichiacoli* (*E. coli*), que origina el 80-90% de las infecciones.

#### **Objetivo**

Determinar los patrones fenotípicos y de resistencia antibacteriana en aislados de *Escherichiacoli*obtenidos de pacientes embarazadas con diagnóstico de ITU, atendidas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello León, durante el período 2012- 2014.

#### **Recolección de Información**

Se identificaran los casos positivos para ITU mediante revisión clínica y de expedientes clínicos y registros de laboratorio. Se solicitara consentimiento para recolección de muestra de orina de micción espontánea, según técnica aséptica, la cual será adecuadamente transportada al laboratorio para el análisis respectivo.

#### **Riesgo de participar en la investigación**

Ninguno

#### **Beneficios de participar en la investigación**

1. Las pruebas son completamente gratis.
2. Se entregarán los resultados
3. Estas pruebas les brindarán información sobre su salud.

#### **Derechos de la paciente:**

1. La paciente tiene derecho a ser informada con claridad sobre su participación así también sobre los objetivos de nuestro estudio.
2. Tiene derecho a la libre participación en el estudio.
3. Tiene derecho a que sus datos e información sean manejados de manera confidencial. Datos que permanecerán en una base de datos así como impresos en papel, los cuales no serán de acceso a personas extrañas al estudio.

**Anexo 3**

**“Análisis Fenotípico y Resistencia Antibacteriana en aislados de *Escherichia coli* obtenidos de pacientes embarazadas con Infección Urinaria, atendidas en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello, León 2012 – 2014”**

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Yo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, después de haber escuchado la explicación sobre los riesgos de una infección urinaria durante el embarazo y que médicos de este Hospital están realizando un estudio para investigar sobre una bacteria llamada *Escherichia coli* que produce estas infecciones, acepto participar en el mismo. Entiendo que se me realizará un examen que consiste en donar una muestra de mi orina y que será analizada para buscar la bacteria. Se me explico que el examen no conlleva a ningún riesgo ni complicaciones para mi embarazo y que no pagaré ningún costo por dicho examen. Además, que no se revelará, más que a mi persona el resultado obtenido, y que también será usado con fines de la investigación, entendiéndolo como una manera de mantener la privacidad de mis datos y mi nombre en la investigación.

León \_\_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_

Firma de Paciente: \_\_\_\_\_ facilitador: \_\_\_\_\_

**Nota:** en caso que la paciente no pueda leer ni escribir, será utilizado su huella digital en este documento

## 14. REFERENCIAS

1. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. Clin Perinatol 2005 Sep;32 (3):749-64.
2. Alan H. DeCherney MLN, MD. Diagnóstico y tratamiento Ginecoobstetricos. 2007;9a Edición:389-93.
3. Bogantes Rojas J y SD, Gastón. Infecciones Urinarias en el Embarazo. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2010:LXVII (593) 233-6.
4. Cabrera Cynthia, José Franco Meléndez, Tesis para optar al título de Lic en bioanálisis clínico. Fenotipos de E.Coli antibiótico resistentes aislados en pacientes embarazadas en dos centros hospitalarios Agosto- Diciembre 2012.
4. CNDR/MINSA. Manual de Procedimientos de Bacteriología Médica del CNDR/MINSA. Susceptibilidad antimicrobiana: MINSA; 2004.
5. Vallejos Medic CLV, María del Rosario; Enríquez Guerra, Miguel Ángel; Ramírez Valverde, Benito. Prevalencia de infecciones de vías urinarias en embarazadas atendidas en el Hospital Universitario de Puebla. *Enf. Inf. Microbiol.* 2010;30 (4): 118-22.
6. Bogantes Rojas Josette SDG. Infecciones Urinarias en el Embarazo. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. 2010:LXVII (593) 233-6).
7. Rafaela VP. “Estudio Microbiológico de infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas”. León: UNAN-León; 2003-2004.
8. Centeno K. Infección de vías urinarias, etiología y patrón de resistencia antimicrobiana. Tesis para optar al título de especialista en ginecología y obstetricia: UNAN-León; Febrero 2005.
9. Hernández P. Eficacia de nitrofurantoína y amoxicilina en el tratamiento de bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas, en la sala de alto riesgo obstétrico en el HEODRA. Tesis para optar al título especialista en gineco-obstetricia. [Tesis para optar al título especialista en gineco-obstetricia.]: UNAN-LEÓN; 2005.
10. CLSI. Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twentieth Informational Supplement. Clinical and Laboratory Standards Institute 2010;30:78-81.
11. Marrs CFZ, Lixin; Foxman, Betsy. Escherichia coli mediated urinary tract infections: Are there Distincturopathogenic *E. coli* (UPEC) pathotypes. FEMS Microbiology Letters. 2005;252: 183-90.
12. Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. Ann Intern Med 1962 Jan;56:46-53.

13. Ulises Calderón Ch. ADV, Magdalena Cruz O., Jaime Cerda L., Fernando Abarzúa C. Pielonefritis aguda en el Embarazo y susceptibilidad antimicrobiana de uropatógenos, Comparación de dos décadas. Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia. 2007:88-93.
14. Alsius M, Andreu A. [Urinary infection and pregnancy: a public health problem?]. Enferm Infecc Microbiol Clin1997 Nov;15(9):447-50.
15. Domingo A. Bacteriuria y gestación. Detección, consecuencias y Tratamiento. Ediciones Mayo, barcelona1999:107-14.
16. Juárez D. Bacteriuria asintomática en gestantes con riesgo reproductivo UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA octubre del 2009.
17. Parajón GA. Manejo de Infecciones de Vías Urinarias en Mujeres Embarazadas de las Unidades de Salud del Municipio de San José de los Remates (Boaco) en el período comprendido de Abril del 2005 a Marzo del 2006. Tesis de grado para optar al título de Médico y Cirujano. HEODRA. Boaco: UNAN - León; 2008.
18. Sevilla G. Juana MJDC. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones de vías urinarias en Embarazadas de los centros de Salud El Jicaral y el Almendro. León: UNAN-León; 2008.
19. Danilo NR. Manejo de las Infecciones de vías urinarias en embarazadas en el HEODRA. León: UNAN - León; 2010.
20. Hernández Lara PG. Eficacia de la Nitrofurantoína y Amoxicilina en el tratamiento de la bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas, en sala de ARO, HEODRA, Julio-Diciembre 2005. Tesis de Especialidad en Ginecología y Obstetricia. HEODRA. León: UNAN - León; 2006.
21. Cabero L. Rouna DSR, E. Cabrillo Rodriguez. Obstetricia y Medicina Materno Fetal. Enfermedades del sistema Renal y Urinario durante el Embarazo. 2007;Vol.2, Cap 101:829 - 35.
22. (MINSa) MdS. Normas y protocolos para la atención de las complicaciones obstétricas "Infección de vías urinarias" Managua, Mayo 2007. 2007;2a. Edición:195-211.
23. (MINSa) MdS, editor. Intervenciones basadas en evidencia para reducir la mortalidad neonatal. 2a. Edición ed. Managua, Nicaragua2011.
24. Abassi ZA, Ellahham S, Winaver J, Hoffman A. The intrarenal endothelin system and hypertension. News Physiol Sci2001 Aug;16:152-6.
25. MINSa. Manual de Procedimientos de Bacteriología Médica. Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia (CDNR) Ministerio de Salud, Nicaragua Programa de Modernización del Sector Salud (PMSS)2004;1(3):84-6, 299.

26. Dennis KL, editor. Harrison, Principios de Medicina Interna "Trastornos del riñon y de las vías urinarias". 16a. Edición ed. Barcelona, España1987.
27. Katchman MG. Duración del tratamiento antimicrobiano para la infección urinaria no complicada en mujeres no embarazadas. Cochrane plus2009;No.3.
28. Jesús F, editor. Farmacología Humana. Sección XI Enfermedades infecciosas. 4a. Edición ed. España2003.
29. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic Escherichia coli. Clin Microbiol Rev1998 Jan;11(1):142-201.
30. Murray P RK, Pfäuer MA., editor. Microbiología Médica. 5a. Edición ed. Madrid, España2007.
31. Kühn I, Allestam G, Stenstrom TA, Möllby R. Biochemical fingerprinting of water coliform bacteria, a new method for measuring phenotypic diversity and for comparing different bacterial populations. Appl Environ Microbiol1991;57:3171-7.
32. Reyes D, Vilchez S, Paniagua M, Colque-Navarro P, Weintraub A, Mollby R, et al. Diarrheagenic Escherichia coli markers and phenotypes among fecal E. coli isolates collected from Nicaraguan infants. J Clin Microbiol Sep;48(9):3395-6.
33. Ahmed W, Tucker J, Bettelheim KA, Neller R, Katouli M. Detection of virulence genes in Escherichia coli of an existing metabolic fingerprint database to predict the sources of pathogenic E. coli in surface waters. Water Res2007;41(16):3785-91.
34. Landgren M, Oden H, Kuhn I, Osterlund A, Kahlmeter G. Diversity among 2481 Escherichia coli from women with community-acquired lower urinary tract infections in 17 countries. J Antimicrob Chemother2005 Jun;55(6):928-37.