

11226



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 94**

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CORTO ENTRE  
AMOXICILINA Y AMPICILINA EN EMBARAZADAS  
CON BACTERIURIA ASINTOMÁTICA**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR**

P R E S E N T A :

**DRA. MIRNA SERRANO SANTILLÁN**

**ASESOR: DRA. LIDIA BAUTISTA SAMPERIO  
DR. RAÚL T. ARRIETA PÉREZ**



MÉXICO, D.F.

2005

m. 348280



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Efectividad del tratamiento corto entre amoxicilina y ampicilina en embarazadas con bacteriuria asintomática.**

Dra. Mirna Serrano Santillán \* Dra. Lidia Bautista Samperio \*\*. Dr. Raúl Arrieta Pérez \*\*\*  
Unidad de Medicina Familiar (UMF) No. 94, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

### **RESUMEN:**

#### **Objetivo:**

Demostrar que el tratamiento corto con amoxicilina tiene mayor efectividad en comparación con el tratamiento corto con ampicilina, en embarazadas con bacteriuria asintomática, atendidas en la Unidad de Medicina Familiar (UMF) no. 94.

#### **Material y métodos:**

De Junio a Enero del 2005, se realizó estudio cuasiexperimental, se revisaron 205 estudios de Examen General de Orina (EGO) con reporte patológico (bacteriuria y/o leucocituria) de embarazadas asintomáticas, con urocultivo confirmatorio, en control prenatal en la UMF. 94; siendo 30 participantes distribuidas al azar en dos grupos; uno manejado con amoxicilina y otro con ampicilina, ambos con tratamiento corto por tres días vía oral; urocultivo de control 10 a 15 días posterior al tratamiento farmacológico.

De acuerdo a las variables se determinó media, desviación estándar, y estadística inferencial con prueba no paramétrica de ji cuadrada con corrección de Pirie Hamden con p de 0.01.

#### **Resultados:**

Media de edad de 25.8. Años y 24. 66 en el grupo tratado con amoxicilina y ampicilina respectivamente; S de 0.549; la escolaridad secundaria y predominaron en ambos grupos estado civil casado, La remisión global de BA fue de 83.3% (39.9% del grupo con ampicilina y 43.3% con amoxicilina); recurrencia global de 16.7% (10 % con ampicilina y 6.68% con amoxicilina); sin diferencia estadísticamente significativa determinada con ji cuadrada; sin modificación por trimestre de gestación.

#### **Conclusiones:**

Independientemente del semestre de gestación, el manejo farmacológico corto con amoxicilina o ampicilina con esquema corto de 3 días, tiene la misma efectividad para la remisión de BA en embarazadas.

**Palabras clave: Bacteriuria asintomática, efectividad, remisión, amoxicilina y ampicilina.**

\* Residente de la especialidad de medicina Familiar de 3er. Año de la UMF # 94 del IMSS

\*\* Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Familiar UMF. 94 del IMSS.

\*\*\* Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Medicina Familiar UMF. 94 del IMSS



**Dra. Patricia L. Pérez Sánchez**

Coordinadora Delegacional de Investigación en Salud.



**Dra. Guadalupe Gárfias Garnica**

Coordinadora Delegacional de Educación en Salud.



**Dra. Ana María Cortés Aguilera**

Directora de la Unidad de Medicina Familiar No. 94

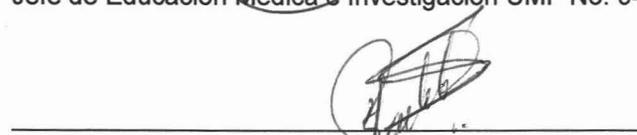


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



**Dra. Patricia Ocampo Barrio**

Jefe de Educación Médica e Investigación UMF No. 94



**Dra. Lidia Bautista Samperio**

Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Familiar UMF No. 94  
Asesor de Tesis.



**Dr. Raúl T. Arrieta Pérez**

Profesor Adjunto de la Especialidad de Medicina Familiar UMF No. 94  
Asesor de Tesis.



UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 94  
IMSS  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL  
JEFATURA DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: MIRNA SERRANO  
SANTILLAN  
FECHA: 2010/09/05  
FIRMA: 

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por tener amor y misericordia de mí al permitirme darme la bendición y oportunidad de realizar este curso de especialización en medicina familiar, la capacidad para poder lograrlo y terminar.

A mi abuelita Benita, por ser mi madre también, por amarme hasta el final y enseñarme su sencillez, paciencia, preocupación por los demás.

A mi mamá por mostrarme todo su amor incondicional, todo mi respeto y profunda admiración. Su apoyo en todos los sentidos, es admirable su fortaleza y porque es la mejor y única para mí.

A mi papá que al tener siempre una sonrisa, su elocuencia, irradia bienestar es admirable y al amarme en gran manera.

A mi hermano Arturo, por su comprensión, que siempre esta y estar dispuesto a ayudarme, aconsejarme y cubrirme la espalda hasta el final, por ser mi mano derecha.

A mi hermano menor Zury porque es la alegría de nuestro hogar, su gran elocuencia es unida, y su servicialidad es loable.

a mi hermano mayor Simón por ser único y especial, así como su amor fraternal hacia mí.

A Sonia, David y Elías por ser mi familia, y por mostrarme alegría a mi vida.

En especial a la Dra. Bautista por tener paciencia, por su dedicación incansable y su apoyo completo conmigo, a enseñarme que el deber y responsabilidad es muy importante en la profesión.

Así mismo el Dr. Arrieta por no claudicar en ningún momento conmigo y su invaluable ayuda, al aceptar ser mi asesor de tesis.

En especial a Isa por compartir su amistad conmigo, así como todos mis amigos no menos importantes y compañeros gracias por su amistad y compañía.

## INDICE

Marco teórico	6
Planteamiento del problema	14
Hipótesis de trabajo	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
Identificación de variables ( Independiente, dependiente, universales, confusoras)	15
Cuadro de variables	16
Material y Métodos:	18
Universo del trabajo	18
Población de estudio	18
Determinación estadística del tamaño de la muestra	18
Tipo de muestreo	18
Criterios de selección de la muestra ( Inclusión, No inclusión, eliminación)	18
Tipo de estudio o tipo de diseño	19
Recursos utilizados en el estudio ( Físicos, materiales, humanos, financieros)	19
Características y validación del instrumento	19
Descripción del Programa de trabajo	21
Análisis estadístico	21
Difusión de resultados	22
Consideraciones éticas	23
Resultados	24
Análisis de resultados	30
Conclusiones	32
Sugerencias	33
Bibliografía	34
Anexos	37

## MARCO TEORICO

Las Infecciones de la Vías Urinarias (IVU), representan una de las patologías más comunes de la mujer durante la gestación, la cual si no es tratada puede tener una participación significativa en la morbilidad materna y neonatal; pueden comprometer tanto estructuras superiores como inferiores del sistema urinario y así mismo ser sintomáticas o asintomáticas. (1,2).

La IVU incluye entidades clínicas como Bacteriuria Asintomática (BA), Cistitis y Pielonefritis, en todas estas existe multiplicación bacteriana. La IVU asintomática es también llamada bacteriuria (BA); en un estudio realizado por Fiorelli en 1997 se reportó una prevalencia global del 4 al 7 % comparada con 1 a 3% de mujeres jóvenes no embarazadas (3, 17)

En 1998 el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) reportó BA entre 2 al 10% en las embarazadas, siendo esta el tipo de infección más frecuente en las vías urinarias; la Cistitis se presenta en alrededor del 1% de los embarazos y la Pielonefritis entre el 1-2% (4). Esta clasificación general de las infecciones del tracto urinario se justifica porque desde el punto de vista clínico, pronóstico y terapéutico, existen diferencias significativas. (4)

Mucho se ha hablado respecto a los factores de riesgo, así mientras más alto es el estatus socio-económico, la frecuencia de IVU en el embarazo es menor. Por el contrario, pacientes con carencias nutricionales o hábitos deficientes de higiene pueden adquirir infecciones urinarias con mayor facilidad y la evolución puede ser más severa. La edad y la paridad influyen también ya que la prevalencia de bacteriuria en primigestas menores de 21 años es de 2%, mientras que en las múltiparas de 35 años y más, se eleva a 8 y 10%. La BA en embarazadas considerando paridad, raza y el nivel socioeconómico, tiene un reporte de incidencia más elevada en afro norteamericanas múltiparas y de estrato socioeconómico bajo. (1, 18)

La actividad sexual es también un factor importante ya que en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual, la prevalencia de bacteriuria puede llegar hasta 25% en las mujeres con vida sexual promiscua, muchas de ellas inclusive ya tienen infección urinaria desde la primera consulta prenatal.

La presencia de anomalías del tracto urinario así como de litiasis, ocasionan incremento en la presentación de BA e igual sucede con la estasis urinaria crónica consecutiva a trastornos del sistema nervioso. Algunas enfermedades que coinciden con el embarazo pueden incrementar considerablemente la posibilidad de urosepsis gravídica. (3, 19)

Se define a la bacteriuria asintomática como la presencia persistente de bacterias que se multiplican activamente en la orina en ausencia de síntomas específicos y por ende se diagnostica indirectamente por medio de un examen de orina rutinario ( reporte de bacterias establece la sospecha de BA ) y se confirma cuando el cultivo de orina reporta 100,000 unidades formadoras de colonias bacterianas (u.f.c.b.) ó más de un solo patógeno por mililitro de orina a partir de una muestra

con dos muestras aumenta a 96% la confiabilidad ( sea obtenida por cateterismo uretral, por la técnica del chorro medio ó por aspiración suprapúbica), en ausencia de sintomatología (3,20) .

Ahued aconseja en que en la actualidad se instituya el tratamiento aun ante urocultivos de concentraciones bacterianas bajas, considerando desde el reporte de 20 000 a 30 000 u.f.c.b / ml. Además del urocultivo se han propuesto algunos otros criterios para la aceptación de BA, tales como: nitritos positivos en el uroanálisis, leucocitos y bacterias en el sedimento urinario o bien el uso de tiras reactivas teñidas con safranina, midiendo la intensidad de la tinción en un papel filtro. (5). En ausencia de leucocituria, hematuria y pruebas rápidas negativas, la posibilidad de no tener Infección Urinaria (IU) es de 98%; si el urocultivo es positivo con más de 100, 000 u.f.c.b /ml, en la orina obtenida del chorro medio el diagnóstico de IVU se confirma en 92% de casos si el germen aislado es Gram Negativo y en 70%, si es Gram Positivo. Recuentos entre 10 000 y 100 000 u.f.c.b / ml, si el paciente es sintomático o si el germen es *S. saprophyticus* o *Enterococcus spp.* Hacen diagnóstico de IU. (6)

De acuerdo a Cunningham si la BA no se trata, aproximadamente entre el 25 % al 66% de las mujeres desarrollarán una infección sintomática aguda durante el embarazo. Este hecho aunado a las complicaciones obstétricas potenciales y consecuencias en el binomio madre- hijo hace que esté fundamentado el tratamiento de todos los casos de bacteriuria asintomática durante el embarazo y se justifique la pesquisa en forma rutinaria. (1)

**Cistitis.** Se trata de una infección limitada a la parte inferior del aparato urinario, con cultivo positivo tradicionalmente de 100,000 o más bacterias por mililitro de orina; con lleva inflamación superficial de la mucosa vesical ó uretral o ambas se caracteriza a diferencia de la BA por la presencia de disuria, urgencia urinaria, polaquiuria, nicturia, malestar suprapúbico, hematuria, incontinencia urinaria y ausencia de síntomas sistémicos. (2).

**Pielonefritis.** Es la infección del parénquima renal con cultivo positivo y síntomas sistémicos, como fiebre y escalofríos; ocurre en el 3% de las embarazadas y en el 70 a 80% de los casos existe el antecedente de bacteriuria asintomática. (3). La Pielonefritis Aguda y crónica representan infección del parénquima renal con riesgo potencial de ocasionar insuficiencia renal inmediata a largo plazo. La Pielonefritis aguda se acompaña de fiebre, escalofríos, dolor costo vertebral, náusea, vómito y puede haber o no síntomas de cistitis, éstos últimos incluso pueden ser los únicos datos presentes y hacen difícil la diferenciación clínica. (3, 21).

En la Pielonefritis crónica generalmente se requiere la presencia combinada de infección y de un factor predisponente, por ejemplo la nefropatía por reflujo, vejiga atónica, urolitiasis, nefropatía diabética, enfermedad poliquística renal o presencia de catéter. Las principales manifestaciones son debidas al daño sostenido por infecciones previas, puede clasificarse en activa o inactiva. (3)

Diversos estudios epidemiológicos efectuados en nuestro país coinciden con los de otras naciones y en ellos se documenta que la *Escherichia coli* es el agente bacteriológico causal del 80 al 90% de las infecciones del tracto urinario durante el embarazo. En orden decreciente se mencionan otras bacterias Gram negativas como *Klebsiella*, *Enterobacter* y *Proteus*. (5,22)

Durante el embarazo normal se producen cambios tanto de la estructura como de la función de las vías urinarias, cuya dilatación es una de las alteraciones anatómicas más significativas e involucra la dilatación de los cálices y las pelvis renales, así como de los uréteres. Estos cambios, que son más prominentes del lado derecho, son secundarios a factores hormonales y obstructivos mecánicos, éstos últimos provocan la estasis de la orina y pueden llevar al desarrollo de infecciones urinarias altas severas; otro factor que predispone a la infección es el aumento del reflujo vesicoureteral. Estos cambios normales asociados con el embarazo también pueden conducir a una interpretación errónea de los estudios realizados para evaluar una presunta obstrucción patológica (1), además de elevar los costos de atención e incluso de hospitalización, de ahí la importancia de controlar cualquier tipo de IVU (3,23)

En la actualidad existe una fuerte corriente de opinión con relación a los efectos nocivos de las infecciones bacterianas maternas sobre el curso del embarazo; según Abarzúa en un estudio reportado en el año 2002, el compromiso infeccioso del tracto urinario durante el embarazo puede asociarse a complicaciones maternas y perinatales. La bacteriuria asintomática no tratada por ejemplo puede evolucionar a Pielonefritis aguda en 25% de los casos en comparación con el 3-4% de las que sí se tratan. La Pielonefritis aguda, por su parte, puede asociarse a insuficiencia renal aguda, sepsis-choque séptico y parto prematuro. Independientemente del plan usado para la bacteriuria asintomática aproximadamente el 33% de las pacientes experimentará otro episodio de BA. (7).

La cistitis es mas frecuente en el segundo trimestre del embarazo y la Pielonefritis en el segundo y tercer trimestre. Se ha observado que 25% de las bacteriurias asintomáticas durante el embarazo sin manejo antimicrobiano evoluciona a Pielonefritis en el tercer trimestre. (4).

Según Gleicher independientemente del plan usado para la BA, aproximadamente el 33% de las pacientes experimentará otro episodio de BA.

Así es importante investigar con frecuencia posible recidivas de la infección en las pacientes. (22).

Según Cunningham la tasa de recurrencia con cualquier esquema es de aproximadamente el 30 %. (1).

Actualmente todas las economías del mundo enfrentan el problema de una demanda creciente de servicios para el cuidado de la salud, con incrementos continuos y constantes en costos y con recursos limitados o decrecientes para solventarla, es por ello que los resultados de los análisis fármaco-económicos permiten determinar que medicamento ofrece mayor valor (beneficios monetarios o naturales) en términos de dinero gastado en el tratamiento ayudando así en la

toma decisiones en cuanto a la selección de tratamientos o intervenciones. (8).

Teniendo presente como concepto de eficacia el logro de los objetivos satisfaciendo los requerimientos del producto o servicio en términos de cantidad y tiempo; eficiencia se refiere también al logro de los objetivos garantizando los recursos disponibles al mínimo costo y con la máxima calidad; (9) efectividad es el logro de objetivos marcados en el mínimo tiempo y óptimos resultados o calidad, al más bajo costo, con relación a la definición de una intervención terapéutica se han considerado en las últimas décadas los estudios sobre análisis costo-beneficio como una herramienta poderosa para la asignación de recursos. (10)

El impacto de la BA no tratada puede ser analizado enfocando varios aspectos desde el económico, de salud pública, del quehacer diario del profesional de la salud, pero finalmente el más trascendente es aquel que incide directamente en la paciente, especialmente en la embarazada y en las complicaciones señaladas con mayor frecuencia como son: Parto pretérmino en el 27%, la corioamnioitis y la muerte fetal en el 14%. Con menor frecuencia y con relación a la Pielonefritis severa se señala: Hipertensión arterial 12% y el síndrome de insuficiencia respiratoria. Después del parto, las infecciones urinarias del embarazo aumentan la cifra de Endometritis puerperal y, en casos muy contados de evolución muy severa, el epílogo puede ser la piodrositis, el absceso perinefrítico o el choque séptico. (5,26)

La IVU es una causa frecuente de demanda de atención en la práctica diaria de la medicina familiar en el IMSS, se refiere que alcanza 10% de todas las consultas en México; tiene además como consecuencia una serie de complicaciones como amenaza de aborto, aborto, amenaza de parto prematuro (APP). (4)

Las infecciones del tracto urinario, incluida la Pielonefritis aguda, son complicaciones serias que se asocian a morbilidad materna y perinatal; diferentes antimicrobianos se han utilizado para tratar esta patología. Durante el embarazo existen experiencias publicadas con fosfomicina, ácido pipemídico, cotrimoxazol, ampicilina, amoxicilina, cefalexina, cefuroxima, y otros. La tasa de cura después de diferentes tratamientos fluctúa entre 70 y 100%. Independientemente del plan usado para la bacteriuria asintomática, aproximadamente el 33% de las pacientes experimentará otro episodio de bacteriuria. (7,27).

Otros regímenes incluyen manejo con ampicilina, amoxicilina, cefalosporina, nitrofurantoina o una sulfonamida administrada cuatro veces al día durante tres días. La tasa de recurrencia con todos estos esquemas es de aproximadamente del 30%; el fracaso de los esquemas con dosis única puede indicar infección urinaria alta y la necesidad de un tratamiento más prolongado. (7,28)

En relación con el tratamiento conviene mencionar que: Las sulfonamidas del tipo del sulfisoxazol resultan muy efectivas y de poco costo; pueden usarse durante todo el embarazo pero deben suspenderse por lo menos dos semanas antes del

nacimiento por la posibilidad de ocasionar ictericia neonatal. Si al sulfisoxazol se añade de trimetoprim se aumenta la eficacia terapéutica pero también el riesgo de interferir con la dihidro-folato-reductasa fetal. Una dosis recomendable sería trimetoprim-sulfametoxazol 160/800 vía oral (VO), cada 12 horas por 10 días (1,29)

Las cefalosporinas, sobre todo la cefazolina y la cefalexina, resultan una medicación muy útil e inocua ya que a través del tiempo ha demostrado efectividad y ausencia de efectos fetales nocivos. La dosis habitual es de 500mg a 1 g VO cada 12 horas durante 10 días.

La nitrofurantoina es muy efectiva y de baja toxicidad. Solamente las personas con deficiencia de la glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa pueden tener episodios hemolíticos. Generalmente se usan esquemas de 300mg en 3 dosis durante 10 días o bien 100mg al día durante 30 a 60 días para prevenir recidivas.

En cuanto a la duración del tratamiento específicamente en casos de bacteriuria asintomática hay diversas opiniones: algunos afirman que el tratamiento con mono dosis resulta efectivo para negativizar la orina de gérmenes a corto plazo, otros han demostrado la aparición de bacterias residuales en un buen número de casos, es conveniente recordar que IVU recurrente: es la reiteración del episodio con una frecuencia anual de 4 veces o más. Si ocurre menos de 4 veces al año se le denomina episódica. La IU recurrente debe diferenciarse en recaída y reinfección. La terapia de 10 días a dosis terapéuticas resulta la más recomendable aunque en la actualidad está ganando terreno el uso de antimicrobianos a dosis mínimas durante tiempo más prolongado.

Cabe mencionar que el éxito de cualquier terapéutica y la de BA no es la excepción radica en la identificación y manejo de factores de riesgo de las pacientes, incluso más que en la elección antimicrobiana; sin embargo dadas las características de las complicaciones potenciales que se han asociado a la falta de terapéutica oportuna en el binomio madre- hijo, se considera como condición indiscutible de manejo de la BA el estado de gravidez. Además del aspecto clínico, el reporte de un cultivo negativo una y hasta tres semanas posteriores a terminar el tratamiento se considera un criterio adecuado para dar por resuelta la BA. (5)

Respecto al manejo no farmacológico propuesto para cualquier forma de IVU se sugiere: Ingesta hídrica abundante (2 a 3 litros en 24 horas); corrección de hábitos miccionales (micciones cada 3 horas y después de la relación sexual); corrección de hábitos intestinales (incremento de fibra en dieta); higiene anal hacia atrás (sobre todo en la mujer); y tratar infecciones ginecológicas. (7).

Una forma preventiva recomendable para la BA es la realización periódica de examen general de orina (EGO) en embarazadas, es así como en la Norma Oficial Mexicana para el control prenatal marca preferentemente que se realice desde el primer control, así como en las semanas 24, 28,32 y 36 (11).

Además de evolucionar a una infección sintomática, en algunos estudios, la bacteriuria encubierta o asintomática se ha asociado con otros resultados adversos al embarazo tales como aborto y parto prematuro, entre otros.

Cunningham refiere que en un estudio realizado por Kass en el año de 1962 con 179 embarazadas (28 portadoras de bacteriuria asintomática), fueron divididas en dos grupos, uno con 95 pacientes manejadas con placebo y otro con 84 con antibiótico terapia; los resultados reportados señalan una incidencia de nacimientos pretérmino definido como un peso al nacer de 2.500 g o menos del 27% en el primer grupo, mientras que fue de solo el 7% en el grupo de mujeres tratadas con agentes antimicrobianos. Las tasas de mortalidad perinatal correspondientes fueron del 14 y del 0%, respectivamente. Kincaid-Smith y Bullen (1965) también informaron una mayor incidencia de niños con bajo peso al nacer en mujeres con bacteriuria no tratadas, pero no pudieron reducir las cifras con el tratamiento antimicrobiano. La bacteriuria también ha sido tratada con éxito por medio del tratamiento antimicrobiano con dosis única (Andriole y Patterson, 1991). La tasa de recurrencia con todos estos esquemas es de aproximadamente del 30%. El fracaso de los esquemas con dosis única puede indicar una infección urinaria alta y la necesidad de un tratamiento más prolongado, por ejemplo con nitrofurantoina en una dosis de 100mg al acostarse durante 21 días. (1).

Arbazúa en el año 1988, en Chile publicó su experiencia en infección urinaria y embarazo; describió los antimicrobianos utilizados en el tratamiento y sensibilidad de los agentes a dichas drogas. A raíz de ese trabajo, las normas de manejo, posteriormente realizadas, definieron como antibiótico de elección a una cefalosporina de primera generación (Cefradina en infección urinaria baja y cefazolina en Pielonefritis) (7). Este mismo autor en el periodo comprendido entre marzo y diciembre de 2001 nuevamente hace una actualización de estos datos e incluye aspectos de sensibilidad, resistencia antimicrobiana y recaídas, teniendo el siguiente reporte en relación con la resistencia antimicrobiana *in vitro* de las cepas estudiadas comparada entre los periodos 1988 y 2001: ampicilina muestra un 32,6% de resistencia (34/104) y 0,9% de sensibilidad intermedia (1 paciente), resultado similar al 35% de resistencia observado en 1988; Cotrimoxazol presenta 31,8% de resistencia (29/91 pacientes); a Nitrofurantoina presenta 9,6% (9/93), similar al período previo (8,1 y 9,6%); Gentamicina muestra un 3,4% (3/88) de resistencia, que corresponde a 3 pacientes con *E. coli*, no hubo cepas con sensibilidad intermedia, Gentamicina no mostró cepas resistentes en el primer período, aunque hubo 33,0% de sensibilidad intermedia. (7)

Para el análisis de elección del medicamento, se dispuso de lo observado en 94 pacientes en el año del 2001, de donde el antibiótico más utilizado fue una cefalosporina de primera generación (cefazolina, cefradina o cefadroxilo) en 55 pacientes (58,5%); Nitrofurantoina en 26 (27.6%): 2 casos (2,2%) ambas con Pielonefritis, indicando un aminoglucósido; en 9 (9,5%) se indicó ampicilina como droga de primera elección (4 de las cuáles se trataba de IVU por *Streptococcus* grupo B o *Enterococo* microorganismo reconocidamente sensible a la droga); las 5

restantes correspondieron a *E. coli*, 2 de ellos correspondieron a bacteriuria asintomática. En 1988, el antimicrobiano más usado fue ampicilina, tanto en IVU alta como baja, siguieron en frecuencia nitrofurantoina y cotrimazol en IVU bajas y Gentamicina en Pielonefritis aguda. (6,30)

Montalvo realiza un estudio prospectivo comparativo en 50 pacientes con y sin embarazo, en un periodo de febrero a abril del año 1999 respecto a la BA, para lo cual realiza un examen general de orina (EGO) y urocultivo. Del total de los casos 15 pacientes (30%) presentaron infección {de las cuales 7 (42%) cursaban con embarazo; un 72% fue asintomático y el 28% con sintomatología propia de Pielonefritis y cistitis; 58% tuvieron antecedentes de IVU previas y 20 % presentó re-infección. En el 46% con BA la edad osciló entre 26 a 35 años y la raza en un 46% la constituyó la mestiza. (12)

Geraldino en el periodo de marzo-abril de 1999 estudió en el Hospital Materno Infantil de San Lorenzo de Los Minas de Santo Domingo a 106 adolescentes embarazadas con IVU, 46% presentó sintomatología de infección urinaria, mientras que el 54% no presentó. Las características clínicas predominantes fueron la urgencia miccional (39%), disuria (30%) y el ardor miccional (20%); los datos de laboratorio reportaron: leucocituria (63%), bacterias abundantes (51%) y la albuminuria (26%); en relación al periodo de gestación el 37% tenía de 28 a 36.5 semanas; el 20% menos de 20 semanas, el 18% de 21 a 27.5 semanas y el 12% entre 37-41 semanas.

Los tratamientos empleados fueron: ampicilina en un 47% y amoxicilina en el 53%, siendo los resultados favorables en la remisión de la IVU.

Las IVU prevalecen considerablemente en las adolescentes embarazadas, es por esto que una de las sugerencias que establece el autor es incidir en las normas higiénicas y preventivas de la población y una campaña didáctica que enfatice sus consecuencias (13)

Cunningham propone el tratamiento corto de 3 días con amoxicilina 500mg c/8hrs, o ampicilina 250mg c/6hrs VO. (1). La ampicilina resulta un medicamento muy útil por su alta concentración en la eliminación renal y su baja toxicidad, al igual que otras penicilinas semi-sintéticas como la amoxicilina. Sin embargo en caso de que la IVU sea causada por *E. Coli*, la cual produce betalactamasa reportan resistencia especialmente a la ampicilina, situación que debe considerarse si se tiene presente que del 80 a 90 % de los casos es el germen causal reportado. (1,5). Lorie en el año 2002 propone para el tratamiento de bacteriuria asintomática un esquema con amoxicilina desde 3 a 7 días con 250 mg cada 8 horas. (14)

En el IMSS contempla en su cuadro básico la ampicilina que como se sabe es un derivado sintético de la penicilina, se sabe que no es teratogénico; Las contraindicaciones señaladas son: pacientes alérgicos a las penicilinas y sensibles a las cefalosporinas por peligro a una hipersensibilidad cruzada, con

Mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales, así como leucemia. Como reacciones adversas reportan: Reacciones cutáneas, trastornos gastrointestinales como vómito, náuseas y diarrea.; otras como prurito, urticaria y anafilaxis. El dolor local es frecuente después de la administración intramuscular. Como interacciones medicamentosas se encuentran: Si el paciente toma anovulatorios disminuye la protección contra el embarazo. Los amino glucósidos y derivados inyectables de la tetraciclina son incompatibles con la ampicilina. No tomar con alimentos simultáneamente ya que reduce la absorción. La forma parenteral de la droga debe reservarse para infecciones graves y para los pacientes que no la pueden tomar por vía bucal.

Recientemente se incluyó en el cuadro de medicamentos del IMSS a la amoxicilina (la cual es manejada por pro forma); es una penicilina aumentada o beta-lactamica (son penicilinas a las cuales se les aumenta una sustancia inhibidora de la enzima beta-lactamasa), es un análogo semi-sintético de amplio espectro de la ampicilina. La amoxicilina es estable en presencia del ácido gástrico y puede darse una dosis bucal antes o después de los alimentos. La droga es bien absorbida, los niveles séricos indican que se absorbe el 90% de una dosis bucal. Está indicada en infecciones del tracto urinario, respiratorio, tejidos blandos y odontológicas.

Dentro de las contraindicaciones esta la hipersensibilidad a la penicilina. Las reacciones adversas se han reportado más bajas que con ampicilina si se llegan a presentar consisten en: rash cutáneo, urticaria, náusea, vómito y diarrea, la seguridad en el embarazo ha sido plenamente establecida. A dosis de 500 mgr cada 8 horas por tres días se reporta una efectividad del 84% (15)

Otros regímenes incluyen ampicilina, amoxicilina, cefalosporina, nitrofurantoina o sulfonamida administrada cuatro veces al día durante tres días. La BA también ha sido tratada con éxito por medio de antimicrobiano con dosis única (Andriole y Patterson, 1991). La recurrencia con todos estos esquemas es aproximadamente del 30%; el fracaso de los esquemas con mono dosis puede indicar una infección urinaria alta y la necesidad de un tratamiento mas prolongado. (1).

Con relación a esto se considera recidiva o recaída si en el lapso de los 14 días de terminar la antibiótico terapia reaparece la bacteriuria con el mismo germen causal; Reinfeción si esto se da de los 14 a 30 días y por un germen diferente al identificado previamente; y finalmente se denomina tratamiento fallido a la presencia de bacteriuria posterior al tratamiento, lo cual se conoce también como infección persistente; Fracaso si a las 72 hrs. si persiste la fiebre o el paciente se agrava; y Curación reporte de urocultivos sin desarrollo y ausencia de recaída. (16,4).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.

En el ámbito mundial y nacional las Infecciones de la Vías Urinarias (IVU), representan una de las patologías más comunes de la mujer durante la gestación, en éstas se incluye entidades clínicas como Bacteriuria Asintomática (BA), Cistitis y Pielonefritis. Fiorelli en 1997 reporta una prevalencia global del 4 al 7 % comparada con 1 a 3% de mujeres jóvenes no embarazadas (3). En 1998 en el IMSS se reporto BA entre el 2 al 10% en las embarazadas, siendo esta el tipo de infección más frecuente; la Cistitis se presenta alrededor del 1% y la Pielonefritis entre el 1-2% (4). La IVU si no es tratada puede tener una participación significativa en la morbilidad materna y neonatal (2) y asociarse a complicaciones maternas y peri natales, entre ellas Cervicovaginitis, amenaza de aborto, aborto, parto prematuro (APP), hipertensión, productos de bajo peso, etc., siendo todos factores que arriesgan el binomio madre-hijo; además del costo que representa para las instituciones y la familia la paciente que se complica, de ahí la importancia de controlar cualquier tipo de IVU. (9).

Se han propuesto varios esquemas farmacológicos, algunos que han demostrado su efectividad son: ampicilina, amoxicilina, nitrofurantoina, cefalosporinas; y se han propuesto desde tratamientos prolongados por 21 días, hasta tratamientos cortos de 3 días e incluso monodosis, teniendo en estos dos últimos una recurrencia fluctuante del 30 al 35 %

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en el año 2002, se encuentra entre las primeras diez causas; en el 2003 en la UMF. 94 conforme el diagnóstico de salud se encuentra en tercer lugar y se reporta por demanda de atención con 932 embarazadas de primera vez de las cuales 160 tienen diagnóstico de IVU; 4504 subsecuentes con 106 con IVU. En el primer trimestre del 2004 544 embarazadas de primera vez con 69 diagnosticadas con IVU y 1646 subsecuentes de las cuales 34 reportan IVU. La mortalidad por causas peri natales reporta 26 casos (tasa 22.25) ocupando el sexto lugar por causas generales y el 1º por grupo específico; la mortalidad materna se reporta en cero. Este hecho es preocupante si consideramos por un lado las cifras proporcionales entre un año y el trimestre próximo pasado referido, y por otro que el reporte es ya dirigido al daño y no se cuenta con datos que incluyan a la bacteriuria asintomática. (17)

Como se sabe el estado de gravidez es una indicación absoluta del manejo farmacológico de la BA, la elección del fármaco depende del criterio y experiencia del médico.

En las unidades de primer nivel se cuenta con la infraestructura y personal capacitado para la detección y atención oportuna de estas pacientes, siendo ello además parte de las políticas de salud institucional. Es por esto que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la Efectividad del tratamiento corto entre amoxicilina y ampicilina en embarazadas con bacteriuria asintomática, atendidas en la UMF # 94 del IMSS?

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

El tratamiento corto con amoxicilina tiene mayor efectividad que el manejo con ampicilina en las embarazadas con bacteriuria asintomática

## **OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO**

Demostrar que el tratamiento corto con amoxicilina tiene mayor efectividad en comparación con el tratamiento corto con ampicilina, en las embarazadas con bacteriuria asintomática

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar el porcentaje de remisión de BA en las pacientes embarazadas, posterior al manejo farmacológico con ampicilina o amoxicilina.
- Determinar la recurrencia BA en las pacientes embarazadas, posterior al manejo farmacológico con ampicilina o amoxicilina.
- Comparar la efectividad del tratamiento entre las embarazadas con BA tratadas con amoxicilina y las manejadas con ampicilina.

## **IDENTIFICACION DE VARIABLES**

### **Variable dependiente:**

- Efectividad del tratamiento corto en pacientes embarazadas con bacteriuria asintomática.

### **Variable independiente:**

- Tratamiento corto con ampicilina.
- Tratamiento corto con amoxicilina.

### **Variables Universales**

Edad  
Estado civil  
Ocupación  
Escolaridad

### **Variable Confusora:**

Periodo de Gestación

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADORES DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIZACION
<b>Variable Independiente</b>  Tratamiento corto con amoxicilina o ampicilina	Indicación de manejo de un paciente con la prescripción definida de un antibiótico por tres días	Prescripción de manejo por tres días con antibiótico de tipo amoxicilina o ampicilina en embarazadas con bacteriuria asintomática.		Cualitativa	Ordinal	Tratamiento amoxicilina  Tratamiento con Ampicilina
<b>Variable dependiente</b>  Efectividad del tratamiento corto en bacteriuria asintomática	El logro del objetivo de remisión de la BA denominándose remisión como la ausencia de síntomas, sin presencia de bacterias en un examen general de orina y cultivo sin desarrollo de u.f.c.b	La remisión de los datos de una BA, expresada a través de obtener un EGO sin bacterias y un urocultivo negativo (sin desarrollo de u.f.c.b) posterior al tratamiento antibiótico por tres días otorgado a la embarazada.	          EGO sin bacterias          Urocultivo negativo	Cualitativa          Cualitativa          Cualitativa	Nominal          Nominal          Nominal	Si (Remisión de BA)  No ( Remisión de BA)          Si  No  Si  No

VARIABLES UNIVERSALES.

Nombre de la Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorización
Edad	Fecha transcurrida desde el nacimiento hasta el momento actual	Se tomará la última edad registrada en el expediente clínico	Cuantitativa	Ordinal	Rangos de cada 5 años
Estado civil	Condición de cada persona con relación a los derechos y obligaciones civiles en cuanto a matrimonio se refiere	Situación civil que el paciente tenga al momento de recabar la información.	Cualitativa	Categórica	Soltera Casada Unión libre
Ocupación	Trabajo o actividad en que uno emplea el tiempo.	Tipo de actividad que desempeña la persona para su sustento.	Cualitativa	Categórica	Hogar Empelado Estudiante
Escolaridad	Periodo de tiempo en la cual se asiste a la escuela.	Grado de escuela hasta el cual estudió.	Cualitativa	Categórica	Analfabeta Primaria Secundaria bachillerato Técnica Lic. Incompleta Lic. completa

VARIABLE CONFUSORA.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorización
Periodo de Gestación	Periodo transcurrido desde el momento de la concepción hasta el momento del estudio.	Periodo transcurrido desde el momento de diagnóstico de embarazo a la fecha y expresado en unidad de tiempo.	Cualitativa	Ordinal	1er trimestre 2º trimestre 3er trimestre

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Todas las pacientes embarazadas

### **POBLACION DE ESTUDIO**

Embarazadas con bacteriuria asintomática adscritas a la UMF # 94 del IMSS

### **MUESTRA:**

Embarazadas con bacteriuria asintomática que acudan a consulta externa en UMF # 94 durante el desarrollo del estudio.

### **DETERMINACION DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Con la utilización de programa EPI-Info V 6.1 se estableció con una Prevalencia esperada de mejora con amoxicilina de 84 %, peor esperado de mejora de 70 %, con un nivel de confianza del 99 %, se obtuvo un tamaño de muestra de 30 pacientes, conformando dos grupos de 15 embarazadas para cada uno.

### **TIPO DE MUESTREO**

Muestreo por juicio

### **CRITERIOS DE SELECCION DE LA MUESTRA.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes embarazadas con diagnostico de bacteriuria asintomática en cualquier trimestre del embarazo.
2. Cualquier edad, estado civil, nivel educativo y religión.
3. Con expediente vigente en consultorio de UMF. 94.
4. Atendidas en control prenatal por el Médico Familiar.
5. Adscritos a consultorios en los cuales el médico acepte apoyar el estudio.
6. Sin tratamiento antibiótico actual o un mes previo al diagnostico de bacteriuria.
7. Que acepte participar.
8. Cumpla las citas, toma de medicamento (ampicilina grupo control, amoxicilina grupo de estudio) y estudios de control.

## **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

1. Alérgica a amoxicilina, ampicilina, cefalosporinas (por hipersensibilidad cruzada)
2. Portadora de litiasis en vía urinarias, diabetes mellitus, inmunosupresión, Mononucleosis infecciosa y otras enfermedades virales, así como leucemia., alteración de la estática pélvica registrada en el expediente.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Pacientes que desarrollen cistitis o pielonefritis.
2. Con cualquier otra complicación del embarazo diferente a la BA.
3. Con cambio de tratamiento antibiótico por indicación médica o automedicación.
4. Presentación de reacción adversa al medicamento.
5. Cambio de unidad médica.
6. Referidas a segundo o tercer nivel por complicaciones.
7. Abandono al tratamiento.
8. Retiro voluntario del estudio.
9. Muerte.

## **DISEÑO DE ESTUDIO**

Cuasi experimental.

### **RECURSOS:**

**FISICOS:** Áreas físicas de la UMF. 94.

**MATERIALES:** Medicamentos (ampicilina y amoxicilina), hojas, computadora, impresora, formatos de consentimiento informado, exámenes de laboratorio, expedientes clínicos.

**HUMANOS:** Médicos familiares, investigador, técnicos laboratoristas.

**FINANCIEROS:** Los del investigador.

### **DESCRIPCIÓN Y VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO:**

No aplica

### **PRUEBA PILOTO:**

No aplica.

## **DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRABAJO.**

Una vez aprobado el protocolo por el Comité Local de Investigación se solicitó a través de memorando el apoyo a las autoridades competentes involucradas en el proceso de atención, a través de los Jefes de Departamento Clínico Médico el siguiente apoyo:

- a) A los médicos la realización y seguimiento de las pacientes y el acceso a la revisión de expedientes.
- b) Al Jefe de Laboratorio la realización de EGO y cultivo de control.
- c) A las coordinadoras de asistentes médicas la participación con su personal en la obtención del expediente y control de citas.

El investigador invitó personalmente a cada uno de los médicos de consultorio de ambos turnos a participar en la investigación, indicándoles el objetivo y criterios de inclusión de las pacientes, señalándoles que se respetarían y aprovecharían las citas de control prenatal de su población para valorar la evolución de la paciente de acuerdo al tratamiento farmacológico prescrito por ellos mismos y que su participación efectiva consistiría en:

- a) La entrega del consentimiento informado al asegurado para su firma (anexo 3).
- b) Registro del asegurado con nombre y número de afiliación completo (anexo 1).
- c) Solicitud de estudios de laboratorio (Urocultivo).
- d) Prescripción del tratamiento (ampicilina o amoxicilina) de acuerdo ha resultado de urocultivo.
- e) Solicitud de estudios de control (urocultivo) a la quincena de terminado el tratamiento indicado.

Los medicamentos que se manejaron en el estudio fueron: ampicilina la cual por estar en cuadro básico de primer nivel pudo ser otorgada por el médico tratante a través de receta médica, y la amoxicilina aunque también dentro de cuadro básico pero no en existencia en primer nivel fue proporcionada por el investigador a cada médico que decidió participar y se dejó la cantidad para las dos pacientes que le corresponderían.

Se puntualizó que el investigador realizaría la evaluación de esto, para ello recogió la hoja de datos con cada médico de las pacientes incluidas en ambos grupos y su seguimiento fue a través del expediente clínico, para conocer el tipo de germen causal identificado y la remisión de la BA; a los 10 a 14 días de este tratamiento se le solicitó el último examen general de orina de control.

Todas las evaluaciones fueron realizadas directamente por el investigador a través de las notas y resultados de laboratorio registrados en el expediente clínico (en caso de tener solo expediente electrónico se solicitó al Jefe de Departamento el acceso a dicho expediente).

Por cada consultorio considerando ambos turnos se contemplaron un total de 2 pacientes (1 para cada tipo de manejo farmacológico).

Para el vaciado de los datos se utilizó una hoja de cálculo elaborada expresamente para ello la cual se constituyó con los siguientes datos:

Número progresivo, Nombre, Afiliación, Consultorio, Turno, Edad, Estado civil, Escolaridad, Ocupación, Semanas de gestación, Fecha inicio estudio, Reporte de datos, 1er EGO reporte de tira reactiva, 1er Urocultivo, Fármaco empleado, Fecha de control, 2º reporte de EGO, 2º Urocultivo, Control al mes EGO/ Urocultivo, Remisión de BA (si – no), Recurrencia de BA (si – no), Complicaciones.(Anexo2).

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó estadística descriptiva para variables universales, determinándose porcentajes y media.

El manejo de la variable dependiente fue con el cálculo de porcentaje y para determinar la significancia estadística de la diferencia entre grupos se aplicó estadística inferencial con la determinación de la prueba no paramétrica de Ji cuadrada para dos muestras con corrección de Pirie Hamden estableciendo un valor alfa de 0.01.

Hipótesis Estadística:

Hi= El tratamiento corto con amoxicilina en las embarazadas con bacteriuria asintomática tiene mayor efectividad que el manejo con ampicilina.

Ho. El tratamiento corto con amoxicilina en las embarazadas con bacteriuria asintomática tiene igual efectividad que el manejo con ampicilina.

Regla de decisión: Si Ji cuadrada observada es mayor a 6.635 se rechaza hipótesis nula (Ho.) a un valor alfa de 0.01

## **DIFUSIÓN DE RESULTADOS**

En Sesión de Médicos Residentes, y publicación en Revista Médica de la Especialidad.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

Este trabajo se fundamenta desde el punto de vista ético apegado a:  
La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4º, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de abril de 1990.

La Ley General de Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de; 1984, en sus artículos; 2º. Fracción VII; 7º., fracción VIII; 68, Fracción IV; 96, fracciones I a VII; ,97; 98; 99; 100, fracciones 1 á VII: 101; '102, fracciones I a V; 103; 115; Fracción V.; 119. Fracción I; 141; 160; 164; 168,' Fracción VI; 174, fracción 1; 186; 189, Fracción 1; 238, 321 Y 334.

-El reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la salud, publicado, en el Diario Oficial de la Federación, el 6 de enero de 1987.

El acuerdo, por lo que se crea la Comisión Interinstitucional, de Investigación en Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 19 de octubre de 1983.

El acuerdo por el que se dispone el establecimiento de coordinaciones de Proyectos Prioritarios de Salud, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 24 de octubre de 1984.

La Declaración de Helsinki de 1964 y modificaciones de Tokio en 1975, Venecia en 1983, Hong Kong en 1989 y Escocia en el año 2000.

Los acuerdos 5/95 al 55/95 del 1 enero de 1995 del H. Consejo Técnico del IMSS referente a la modernización. El Manual de Organización del Fomento de la Investigación Médica (FOFOI), 1999.

## RESULTADOS

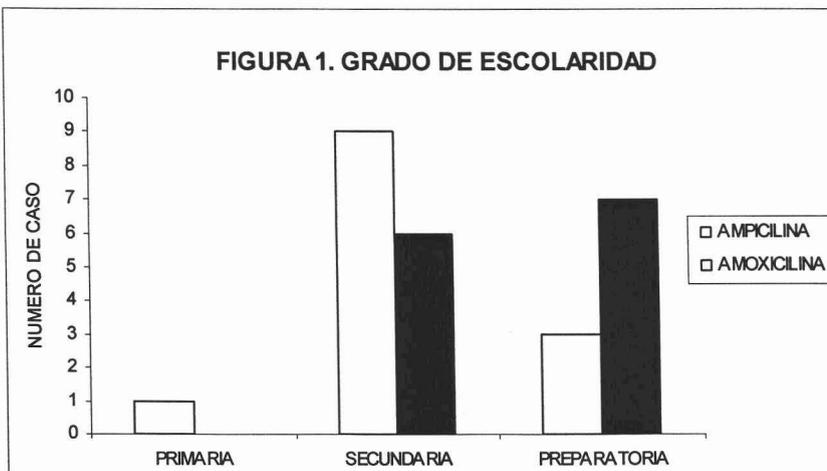
El estudio se realizó en la UMF. No 94 del IMSS, durante el segundo semestre del año 2004, se revisaron 205 estudios correspondientes a Examen General de orina (EGO) de pacientes embarazadas asintomáticas, cuyo resultado se reportó patológico (con bacteriuria y/o leucocituria), teniendo la confirmación de BA a través de la determinación de urocultivo; hasta completar la muestra de 30 participantes, distribuyéndose al azar en dos grupos: uno manejado con amoxicilina y otro con ampicilina, con 500 mg cada 8 horas ambos fármacos administrados vía oral, por tres días.

La distribución por intervalos de edad en el grupo manejado con ampicilina, fue la siguientes: de 14 a 19 años: 1(3.3%) de 20 a 24 fueron 7(23.3%), de 25 a 29; 5 (16.6%). 30 a 34, 2(6.6 %), 35 a 39,0(0%). Con un promedio de edad de 24.6, con S de +- 0.549

En el grupo tratado con amoxicilina, la distribución por intervalos de edad reportó: de 14 a 19 años 3(9.9%); de 20 a 24 fueron 4 (13.3%), 25 a 29,4(13.3%), 30 a 34,2(6.6%), 35 a 39,2(6.7%). Con un promedio de edad de 25.8 y S de +-0.549

Con relación al estado civil de las participantes en el grupo manejado con ampicilina se obtuvieron los siguientes datos: solteras 3(9.9%); casadas 8(26.5%); Unión libre 4(13.3%).

En el grupo de amoxicilina se reporto: solteras 1(3.4%), casada 14 (46.4%), unión libre 0 (0%)

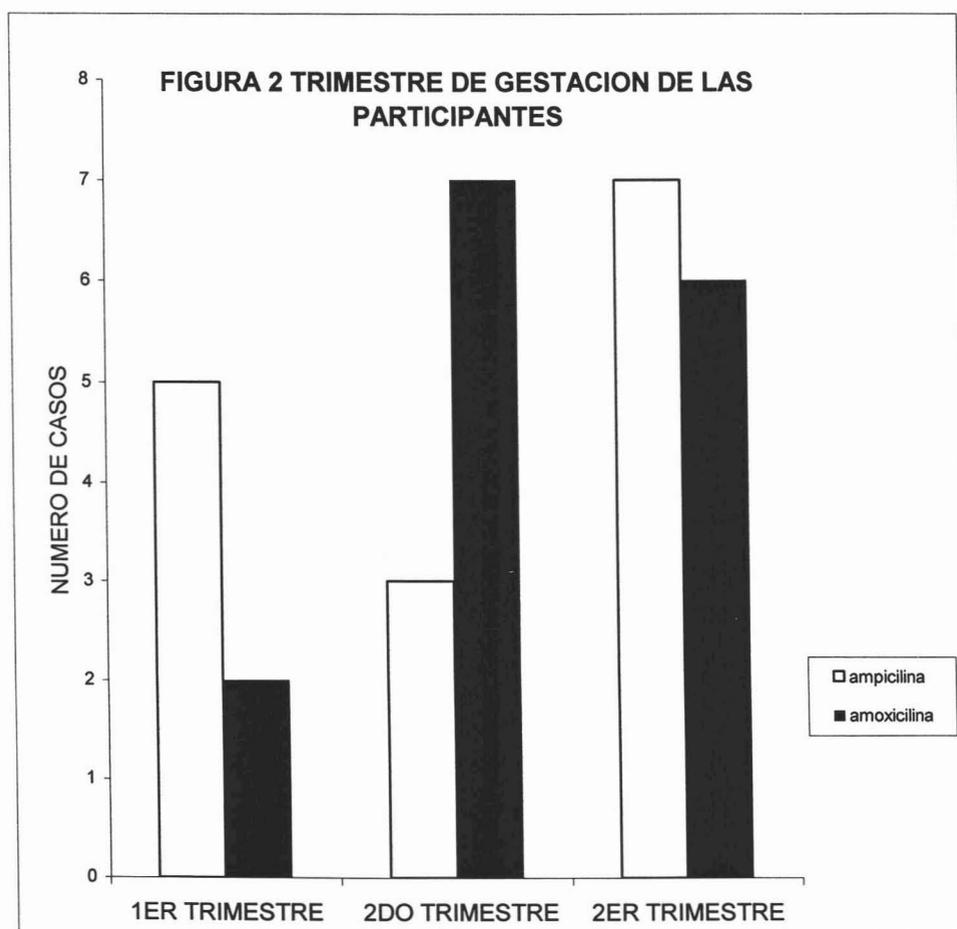


FUENTE: ENCUESTA DE PACIENTES 2004-2005

Como se observa en la figura no. 1 el grado de escolaridad predominante en el grupo manejado con ampicilina fue el de secundaria 9 (30%) y preparatoria en el grupo de amoxicilina.

En la figura no.2 se muestran los datos respecto al trimestre de gestación de las participantes, el grupo manejado con ampicilina incluyo: 1er trimestre 5(16.6%), 2do trimestre 3 (9.99%), 3er trimestre 7 (23.3%).

En el grupo manejado con amoxicilina: 1er trimestre 2(6.7%). 2do trimestre 7(23.3%), 3er trimestre 6(20%)



FUENTE: ENCUESTA DE PACIENTES 2004-2005

En el cuadro no. 1 se observa la distribución de acuerdo a la ocupación, en el apreciamos que el grupo manejado con ampicilina reporta:

Dedicadas al Hogar 10 (33.3%), empleadas 5(16.6%), estudiantes 0 (0%). Y en el Grupo de amoxicilina: hogar 6(19.9%), empleada 7 (23.3%), estudiantes 2(6.7%).

**CUADRO 1 OCUPACION DE LAS PARTICIPANTES**

FARMACO OCUPACION	AMPICILINA		AMOXCILINA		TOTAL	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hogar	10	33.3	6	20	16	53.2
Empleada	5	16.7	7	23.3	12	39.9
Estudiante	0	0	2	6.7	2	6.7
Total	15	50	15	50	30	100

FUENTE: ENCUESTA DE PACIENTES UMF. No 94 .2004-2005

Los resultados del Examen General de Orina (EGO) posterior al manejo farmacológico se observan en la figura no. 3, en ella se aprecia en ambos grupos 12 (40%) pacientes con reporte negativo (normal) e igualmente en ambos grupos 3(10%) pacientes con EGO patológico.



FUENTE: REPORTE DE EGO LABORATORIO UMF # 94.

El reporte especial de urocultivo a partir de 20 mil Unidades formadoras de colonias bacterianas (u.f.c.b.) en el grupo de embarazadas, considerando los datos al inicio en comparación con el final del estudio, arrojó los datos observados en el cuadro no. 2; de tal manera que en el grupo manejado con:

Ampicilina 3(20%) pacientes tuvieron + 20mil y – de 100 mil; y 12(80%) mas de 100 mil u.f.c.b.

Amoxicilina 5(33.3%) pacientes tuvieron + 20mil y – de 100 mil; y 10(66.6%) mas de 100 mil u.f.c.b.

### CUADRO 2 REPORTE DE UROCULTIVOS INICIAL Y FINAL.

NUMERO DE COLONIAS (u.f.c.b)	UROCULTIVO INICIAL AMPICILINA	UROCULTIVO FINAL AMPICILINA	UROCULTIVO INICIAL AMOXICILINA	UROCULTIVO FINAL AMOXICILINA
<b>SIN DESARROLLO</b>	0	12(80%)	0	13(86.6%)
+ 20,000 – 100,000	3(20%)	0	5(33.2%)	0
+ 100,000	12(80%)	3(20%)	10 (66.8%)	2(13.4%)
<b>TOTAL</b>	<b>15(100%)</b>	<b>15(100%)</b>	<b>15(100%)</b>	<b>15(100%)</b>

FUENTE: REPORTE DE UROCULTIVOS. LABORATORIO UMF 94 AÑO 2004-2005

En el cuadro 3 se representa los resultados de la remisión y la recurrencia de la BA posterior al tratamiento.

En el de ampicilina con remisión de 12(39.9%) y recurrencia de 3(10.02%) En el de amoxicilina con remisión de 13(43.3%) y recurrencia de 2(6.68%).

La determinación estadística con la prueba de ji cuadrada con corrección de Pirie y Hamden reportó un valor 0.2242, dato que se ubica en una p de 0.50, con lo cual se acepta la Ho., ya que no se tienen elementos estadísticamente suficientes para rechazarla. Es decir el tratamiento corto con amoxicilina en las embarazadas con bacteriuria asintomática tiene igual efectividad que el manejo con ampicilina.

**CUADRO 3 REMISION DE LA BACTERIURIA ASINTOMATICA  
POSTRATAMIENTO**

<b>FARMACO</b>	<b>REMISION</b>	<b>RECURRENCIA</b>	<b>TOTAL</b>
AMOXICILINA	13(43.3%)	2(6.68%)	15(49.98%)
AMPICILINA	12(39.9%)	3(10.02%)	15(49.9%)
<b>TOTAL</b>	<b>25(83.2%)</b>	<b>5(16.70%)</b>	<b>30(100%)</b>

FUENTE: ESTUDIOS DE UROCULTIVO DEL LABORATORIO DE LA UMF # 94  
JI CUADRADA CON CORRECCION DE PIRIE Y HAMDEM DE 0. 2242 (P 0.50)

Se aprecia en el cuadro no. 4 la distribución de las participantes de acuerdo al trimestre de gestación y fármaco prescrito:

En el primer trimestre 5(16.6%) grupo de ampicilina y 2(6.6%) con amoxicilina; en el segundo trimestre 3(9.99%) con ampicilina y 7(23.3%) con amoxicilina; y en el tercer trimestre 7 (23.3%) grupo de ampicilina y 6 (19.9%) de amoxicilina.

**CUADRO 4. TRIMESTRE DE GESTACIÓN Y REMISION DE LA BACTERIURIA**

<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<b>AMPICILINA</b>	<b>AMOXICILINA</b>	<b>TOTAL</b>
1ER TRIMESTRE (1 a 12 SDG)	5 (16.6%)	2(6.6%)	7(23.2%)
2DO TRIEMSTRE (13 a 24 SDG)	3(9.99%)	7(23.3%)	10(33.3%)
3ER TRIMESTRE (25 a 40 SDG)	7(23.3%)	6(19.9%)	13(43.2%)
<b>TOTAL</b>	<b>15(49.89%)</b>	<b>15(49.8%)</b>	<b>30 (100%)</b>

SDG= Semanas de Gestación

FUENTE: UROCULTIVO REALIZADO EN LABORATORIO DE LA UMF 94. AÑO 2004-2005

En el cuadro no. 5 muestra los datos reportados con relación a la remisión de BA, de acuerdo al trimestre gestacional que cursaban las participantes.

En el se observa que en el grupo manejado con ampicilina se obtuvo: en 1er trimestre 3(10%) pacientes con remisión y 2(6.6%) sin remisión; en el 2° trimestre 3(10%), todas con remisión; y en 3er. Trimestre 6(20%) con remisión y 1(3.3%) sin remisión.

En las participantes del grupo manejado con amoxicilina: 1er trimestre 2(6.6%) todas con remisión; 2° trimestre 5(16.6%) con remisión y, 2(6.6%) sin remisión; y 3er trimestre 6(20%) todas con remisión de la BA.

Con una remisión global para ampicilina de 12(40%) y de 13(43%) para amoxicilina, no siendo factible aplicar estadístico propuesto por empate en la distribución de los datos en varias casillas, no siendo posible la verificación de la influencia de la variable confusora en los resultados.

**CUADRO 5. REMISION DE BA SEGÚN TRIMESTRE DE GESTACION.**

EDAD GESTACIONAL	AMPICILINA		AMOXICILINA		TOTAL
	REMISION DE LA BA	SIN REMISION DE BA	REMISION DE LA BA	SIN REMISION DE BA	
1ER TRIMESTRE	3(10%)	2(6.6%)	2(6.6%)	0(0%)	7(23.2%)
2DO TRIMESTRE	3(10%)	0(0%)	5(16.6)	2(6.6%)	10 (33.2%)
3ER TRIMESTRE	6(20%)	1(3.3%)	6(20%)	0(0%)	13 (43.2%)
<b>TOTAL</b>	<b>12(40%)</b>	<b>3(9.9%)</b>	<b>13(43.25)</b>	<b>2(6.6%)</b>	<b>30 (100%)</b>

FUENTE: UROCULTIVO REPORTADO POR LABORATORIO DE LA UMF 94. AÑO 2004-2005.

El micro-organismo que se reporto como aislado en el urocultivo fue E. Coli; en el grupo tratado con ampicilina se observó en 13(86.6%) pacientes; y en el grupo manejado con amoxicilina se encontró en 12(80%)

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los estudios de laboratorio revisados la muestra representó el 14.6%, dato que puede ser considerado para una búsqueda epidemiológica intencionada a posteriori, ya que la literatura mundial reporta la BA en 4 a 7% y en el IMSS de 1 a 10%.

El promedio de edad fue de 24.6 +/- 0.549 en el grupo de ampicilina y de 25.8 +/- 0.549 en el grupo de amoxicilina.

Coincidiendo con lo observado por Cunningham<sup>(1)</sup> y DeCherney<sup>(2)</sup> en éste estudio la BA presenta un porcentaje mas bajo en el rango de menores de 21 años de edad, e igualmente en el de 22 a 34 años se eleva, siendo éste último el rango de edad, también con mayor reporte de BA en ésta investigación.

El trimestre de gestación con mayor número de participantes que cursaron con BA fue el tercero, hecho que se encuentra en estudios similares como el de Geraldino en 1999.

En un estudio que se realizo en el IMSS se observo que el 25% de las bacteriurias asintomáticas se presentar en el tercer trimestre de embarazo. Es conveniente en este trabajo tomar con reserva la influencia del periodo gestacional con la presencia de BA, ya que por el comportamiento de los datos y su distribución no permitió verificar estadísticamente la influencia de ello en la remisión de la misma, y aun sin considerar el fármaco prescrito, existen otros factores que pueden ser atribuibles al resultado y que la literatura marca como seria las modificaciones de retorno y salida de los fluidos vesicales por la compresión de ésta; lo cual no fue objeto de éste estudio.

El dato de remisión, al igual que de recidiva es muy prometedor y semejante en ambos fármacos, aunque porcentualmente el grupo con amoxicilina reporta un valor mayor de remisión, por la determinación de la significancia estadística entre éstos puede decirse que ambos tienen la misma eficacia.

El resultado del EGO y urocultivo postratamiento confirma la anterior aseveración, basado en el porcentaje de recidiva en ambos grupos, considerando ésta ultima como se cita en San Martín<sup>(16)</sup> que esto se considera encontrar el mismo germen causal en un urocultivo en un lapso no mayor de 14 días, lo cual fue aplicado como criterio de control en el presente trabajo.

El resultado del examen general de orina en ambos grupos reportan negativización muy favorable, lo cual se confirma con la realización del urocultivo recordando que éste ultimo es quien se considera como el estándar de oro para establecer una verdadera remisión de la BA, estudio que respalda trabajos respecto a BA como el de Fiorelli<sup>(3)</sup>; en el presente trabajo además se realiza la

cuantificación de u.f.c.b. desde 20 mil, que de acuerdo a Ahued<sup>(5)</sup> se justificaría éste número de colonias reportadas para iniciar manejo farmacológico considerando que las pacientes se encuentran en estado de gravidez.

En éste estudio, el microorganismo aislado que se reporta en el urocultivo fue E.Coli en 86.6% en el grupo de ampicilina y 80% en el grupo de amoxicilina; lo cual coincide con lo observado por Ahued<sup>(5)</sup> y Norbert<sup>(21)</sup> en diversos estudios epidemiológicos, ya que en ellos se documenta este mismo agente entre el 80 % a 90% de las infecciones del tracto urinario durante el embarazo.

El valor obtenido con la aplicación del estadístico de Chi cuadrada, indica que no hay diferencia estadísticamente significativa entre el grupo manejado con ampicilina y el manejado con amoxicilina, de tal manera que ambos tienen la misma efectividad en el tratamiento corto de la bacteriuria asintomática en la embarazada; y la influencia del trimestre en que se encontraban las pacientes porcentualmente también reportan una distribución semejante , por lo que no son computables para la aplicación del otro estadístico.

## CONCLUSIONES

La investigación permitió determinar la efectividad del tratamiento corto de la amoxicilina comparado con la ampicilina de la bacteriuria asintomática (BA) en la paciente embarazada; observando los datos de remisión y recurrencia de acuerdo con el fármaco respectivo.

Con la determinación estadística de los datos al no obtener diferencia significativa, se establece de primera intención que el tratamiento corto con amoxicilina o ampicilina tienen igual efectividad en el manejo de la paciente embarazada portadora de bacteriuria asintomática (BA), independientemente del trimestre gestacional que curse.

Ambos fármacos (ampicilina y amoxicilina) se encuentran en cuadro básico de medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social, pueden ser prescritos por el Médico familiar y con los resultados obtenidos, al igual que en otras investigaciones ya citadas, se respalda el uso de cualquiera de éstos medicamentos.

El manejo farmacológico por periodo corto (tres días) puede ser considerado como una alternativa que se demostró efectiva, y puede favorecer terminar el tratamiento.

No se informó ninguna complicación así como ningún evento adverso en ambos grupos de medicamentos.

En este estudio se evidencia que la infección de BA durante la gestación es una patología frecuente, aun siendo asintomática, haciéndose necesario estar alerta en el diagnóstico y manejo oportuno, y vigilar evolución de la misma por las complicaciones potenciales a desarrollar como: infección de vías urinarias y Pielonefritis.

## SUGERENCIAS

Insistir en el Médico Familiar la pertinencia de realización de urocultivo en toda embarazada aun en la referida asintomática, cuyo reporte de EGO se establezca denominado como patológico (leucocituro y/o bacteriuria), con la recuperación inmediata de la paciente por el equipo de salud.

La determinación de urocultivo especialmente a este grupo de población (pacientes gestantes) favorecería la acción anticipatoria verdadera que el Médico Familiar debe de brindar en la consulta prenatal; además de a largo plazo evitaría complicaciones al binomio madre – hijo.

Es necesaria la realización de un estudio con un número mayor de participantes, así como el seguimiento por mayor tiempo ya que la recurrencia de la BA se ha reportado su incremento al avance de la gestación.

Considerar para la prescripción farmacológica que la efectividad es aparentemente igual para ambos medicamentos, ambos fármacos está contemplada su existencia en cuadro básico del IMSS, sin embargo la utilización de la amoxicilina está supeditado en primer nivel a la dotación requerida en pro-forma.

La propuesta al médico familiar es precisamente su utilización, si no tanto por la eficacia ya que se observó sin diferencia estadísticamente significativa en relación a la ampicilina, considerando la resistencia que puede desarrollarse si se utiliza siempre el mismo fármaco.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cunningham. Williams Obstetricia. Enfermedades renales y de las vías urinarias. 20a edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid España. 1998. 1045-1051.
2. Decherney A. Diagnóstico y Tratamiento Ginecoobstétricos. Trastornos cardiacos, hematológicos, pulmonares, renales y del aparato urinario durante el embarazo. 7ª edición. Editorial Manual Moderno. México DF 1994; 573-575.
3. Fioreli A. Complicaciones médicas en el embarazo. Infección de vías urinarias en el embarazo. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México DF 1996. 252-257.
4. Autor Anónimo. Infecciones de vías urinarias Guía diagnóstico-terapéutica. Revista Médica IMSS. 1998; 36(4):293-305.
5. Ahued R. Ginecología y obstetricia aplicadas. 2ª edición. Editorial Manual Moderno. México DF. 2003; 501-502.
6. Pereira W. Manejo de las infecciones urinarias comunitarias del adulto. Infectología Guías de Tratamiento Manual de Infección Urinaria. Impresores Asociados SA Uruguay. 1999; 1-5.
7. Abarzúa F. Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. Rev Chil Obstet Ginecol 2002; 67(3): 226-231
8. Esperón L. Fármaco economía: costo- efectividad para el cuidado de la salud. Revista Médica IMSS 199; 37 (3):193-199.
9. Munich G. Fundamentos de Administración. 5ta edición. Ed. Trillas. México DF. 1990. 25-26.
10. Núñez M. La economía y la salud condenadas a entenderse economía de la salud. Medicina Integral. Junio 2000; 36(1): 61-63.
11. Norma oficial mexicana, NOM-007-SSA2-1993, Atención a la mujer durante el embarazo, parto y puerperio a recién nacidos. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio. Viernes 6 de enero de 1995. 19-41.
12. XXXVII Jornada Bio-Intec. Montalvo M. Incidencia de Bacteriuria Asintomática en 50 Pacientes que Asisten a Consultas Ginecológicas en el Centro Médico UCE en el Período Febrero/Abril 1999.

13. XXXVII Jornada Bio-Intec. Geraldino L. Incidencia de las Infecciones de Vías Urinarias en adolescentes Embarazadas del Hospital Materno Infantil San Lorenzo de Las Minas en el Período Marzo/Abril 1999.
14. Lorie C. Genitourinary Infections and Their Association with Preterm Labor. American Family Physician. Volume 65, Number2, January 15, 2002.
15. [http://rubenbrizuela.americas.tripod.com/antibioticos\\_2003.htm](http://rubenbrizuela.americas.tripod.com/antibioticos_2003.htm)
16. San Martín C. Elaboración de una guía para el tratamiento empírico de las Infecciones del tracto urinario en pacientes gestantes y puérperas. Farmacia Hospitalaria. 1998. 22(4) La Fe Valencia
17. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico de Salud Unidad de Medicina Familiar 94, año 2004.
18. Issalbech K. Infecciones de las vías urinarias y pielonefritis. Harrison Principios de Medicina Interna. 13ª ED. McGraw-Hill Interamericana. Madrid España. 1994. 639-644.
19. Neri C. Ginecología y obstetricia de México. Uroginecología. Volumen 70 suplemento 1, 2002. 33-34
20. Boletín de información terapéutica para la APS. Guía para la práctica clínica Infecciones del tracto Urinario. Boletín No.12 Enero-febrero 2001 ISNN: a. 1608-7518.
21. Norbert G. Medicina Clínica en Obstetricia. Editorial Panamericana. Chicago Illinois. 1992. 728-732.
22. Scott J. Tratado de Obstetricia y Ginecología. 8ª edición. McGraw-Hill Interamericana. Philadelphia. 1999. 361.
23. Normas y procedimientos de Ginecología y obstetricia. INPER. Instituto Nacional de Perinatología. México. año.2002.
24. Guía diagnóstico-terapéutica. Atención prenatal en medicina familiar. Coordinación de educación médica. Dirección de prestaciones médicas. Rev. Med IMSS Octubre 1998; 36:45-60.
25. Arriaga M. frecuencia de colicina y hemolisinas en escherichia coli aisladas

de pacientes embarazadas con infección de vías urinarias, sintomática y asintomática. Ginecología y Obstetricia de México. Volumen 68, Julio 2000.

26. Prais D. Bacteril susceptibility to oral antibiotics in community acquired urianry tract infection. *Obstet Gynecol* 1998; 92:77-82.
27. Jaimes E y cols. Infección urinaria durante la gestación: bacteriuria asintomática. *Ginecol Obst Méx* 1988; 56:116-121.
28. Calderón Jaimes E y cols. Prevención de la infección urinaria durante la gestación en pacientes con bacteriuria asintomática. *Ginecol obst méx* 1989; 57:90-96.
29. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Agentes antimicrobianos 8ª edición. Panamericana. México DF. 1991.1048-1050.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION I Y II DEL DF.  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 94  
JEFATURA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.

Anexo 1

Consultorio No. \_\_\_\_\_

Turno No. \_\_\_\_\_

DOCTOR (A):

Agradeciendo de antemano su participación en esta estudio de investigación, le solicito de la manera más atenta tenga a bien proporcionarnos los datos de sus pacientes que Usted permite se integren a dicho estudio y se le pueda realizar su seguimiento y evaluación.

Fecha	Fármaco Prescrito	Nombre de la Paciente	Número de afiliación
	<b>Amoxicilina</b>		
	<b>Amoxicilina</b>		
	<b>Ampicilina</b>		
	<b>Ampicilina</b>		

NOTA:

El médico residente responsable de la investigación Dra. Mirna Serrano Santillán, regularmente acudirá a su consultorio y horario laboral con la finalidad de recabar estos datos.

En caso de salir de periodo vacacional, curso u otra actividad que le obligue dejar su consultorio, le pediría sea entregada esta hoja con la Señorita Secretaria de Enseñanza.

Anexo 2

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 DELEGACION I Y II DEL DF.  
 UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 94  
 JEFATURA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA  
 CONCENTRADO DE DATOS.

No	Nombre	Afiliación	Cons	Turno	Edad	Estado civil	Escolaridad	Ocupación	Sem gest	Fech. ini	EGO*	Ti ra*	Urocultivo*	Fárma- co	F. cont	EGO*	Uro*	Rem+/-	Recu+/-	Comp.+/-	
1																					
2																					
3																					
4																					
5																					
6																					
7																					
8																					
9																					
10																					
11																					
12																					
13																					
14																					
15																					
16																					
17																					
18																					
19																					
20																					
21																					
22																					
23																					
24																					
25																					
26																					
27																					
28																					
29																					
30																					
31																					
32																					
33																					
34																					
35																					
36																					
37																					
38																					
39																					
40																					
41																					
42																					
43																					
44																					
45																					
46																					
47																					
48																					

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION I Y II DEL DF.  
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 94  
JEFATURA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN.

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **Efectividad del Tratamiento corto entre Amoxicilina y Ampicilina en embarazadas con Bacteriuria Asintomática atendidas en la UMF. 94** registrado ante el Comité Local de Investigación médica con el número **3515-04-05-2** el objetivo de este estudio es evaluar la efectividad entre el tratamiento corto con amoxicilina y ampicilina en embarazadas con bacteriuria asintomática

Se me ha explicado que en caso de tener un examen general de orina con reporte de bacterias aunque no tenga síntomas urinarios, mi participación consistirá en realizarme un estudio especial llamado urocultivo en el laboratorio de ésta Unidad y acudir con los resultados al Médico Familiar para que determine el tratamiento; así mismo posterior a terminar el medicamento deberé practicarme otro urocultivo de control y cita nuevamente con mi médico familiar.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

Riesgos: Ninguna, ya que estudios sobre los medicamentos que puedo recibir en caso de confirmar una infección en la orina, han demostrado que no afectan ni a mi producto ni a mi persona.

Inconvenientes: Inversión de tiempo para acudir a las citas con mi médico familiar y realización de las indicaciones que él mismo me señale.

Beneficios: Se me informó que el tratamiento oportuno y adecuado va a evitar que puede desarrollar una infección grave o alguna complicación durante el embarazo.

El investigador principal solo valorará los datos registrados por mi Médico Familiar y no intervendrá en ningún momento en mi atención, se ha comprometido a darme información sobre los datos que este relacionado con este estudio, así como responder a cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto

El investigador me ha dado seguridades de que no se me identificarán en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre, matrícula y firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo  
Lugar y Fecha: \_\_\_\_\_