

35
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

DIAGNOSTICO DE INFECCION DE VIAS
URINARIAS EN MUJERES EMBARAZADAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA
P R E S E N T A :

EVA NATERAS VALDES

DIRECTOR: DR. ERNESTO CALDERON JAIMES



MEXICO, 1988

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

C O N T E N I D O

	Pag.
INTRODUCCION	1
GENERALIDADES.....	4
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	14
DISCUSION	36
CONCLUSIONES	41
ABREVIATURAS	44
BIBLIOGRAFIA	45

I N T R O D U C C I O N

Las infecciones de vías urinarias (IVU) constituyen uno de los principales problemas de salud, resultado de la interacción de factores propios del huésped y/o de los agentes patógenos (3).

Por lo general estas infecciones son de tipo ascendente provocadas por microorganismos introducidos a través de la uretra, son más comunes en mujeres que en hombres debido a factores anatómicos como una uretra corta y a su cercanía con el ano, existiendo de esta forma mayor riesgo de contaminación (5). Otros factores que predisponen a la adquisición de IVU son: la masturbación sexual, la etapa sexual activa, productos alcalinizan la orina, la diabetes mellitus, la instrumentación uretral (cateterización), los embarazos frecuentes y la edad (reportándose un 5% durante la edad reproductiva y más del 10% después de la menopausia), etc. (2,3,4,10,18,34).

La gestación por sí misma no incrementa la incidencia de estas infecciones; existen alteraciones tales como la dilatación ureteral secundaria a cambios hormonales, o la presión mecánica ejercida por el útero grávido, que incrementan el desarrollo de infección aguda (19).

La bacteriuria asintomática durante el embarazo puede llevar al desarrollo de pielonefritis aguda (frecuente durante el tercer trimestre) si no es tratada (19), por lo cual es una causa común de hospitalización; además puede llevar a complicaciones graves como la insuficiencia de múltiples órganos y sistemas, con deterioro del feto como consecuencia de la endotoxemia resultante de la pielonefritis (14).

Las complicaciones secundarias a una bacteriuria asintomática no tratada pueden ser parto pretérmino, retardo en el crecimiento, bajo peso al nacimiento y se refiere que la IVU durante el embarazo es una de las seis causas más importantes de muerte prenatal del producto (6,35). Debido a esto se vio la importancia de realizar este trabajo.

El tratamiento de la IVU en mujeres embarazadas debe hacerse tomando en cuenta la toxicidad para el feto. En etapas tempranas del embarazo se han utilizado fármacos como sulfonamidos, nitrofurantoina e ampicilina; en el 2o. trimestre se utiliza trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y cefalosporinas. Los aminoglucósidos solo se utilizan en casos excepcionales (infecciones graves) (3, 15).

El uso de una terapia antimicrobiana por corto tiempo para el tratamiento de bacteriuria asintomática ha

sido bien aceptado con una erradicación efectiva de los microorganismos. Se está utilizando también una sola dosis de antimicrobianos, (amoxicilina y amoxicilina-clavulanate en mujeres embarazadas) también con buenos resultados. Para el tratamiento de bacteriuria asintomática durante el embarazo se ha utilizado una sola dosis de ampicilina, probenimida, cefalexina, nitrofurantoina ó sulfisoxazol con buenos resultados y una baja proporción de recurrencias.(7,12).

GENERALIDADES

Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia de las infecciones de vías urinarias son bacterias de la flora normal del tracto digestivo como Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, algunas veces Pseudomonas, Aerobacter, Streptococcus del grupo B y D (25,30). Otros microorganismos que pueden ocasionar IVU son los Staphylococcus como S. aureus, S. epidermidis y S. saprophyticus (20,24,29,37).

La morbilidad de estas infecciones se relaciona con los factores que condicionan la patogenicidad bacteriana.

E. coli. El Ag K actúa como un factor de adherencia, es también antifagocítico. Se han aislado más cepas con Ag K de pacientes con IVU que de cepas aisladas de heces ó de pacientes con bacteremia. Los pilis o fimbrias juegan un papel importante en la adherencia de E. coli a las células uroepiteliales. El Ag somático O es antifagocítico. Las cepas hemolíticas son frecuentemente aisladas de pacientes con IVU, y algunos datos experimentales sugieren que las cepas hemolíticas pueden estar asociadas con más enfermedades de riñón que las no hemolíticas (33).

Proteus se presenta comunmente en pacientes con agra-
malidades funcionales del tracto urinario ó de los meca-
nismos de defensa ó que han padecido anteriormente IVU.
La producción de ureasa es uno de los factores que aumen-
tan la patogenicidad de Proteus. Esta enzima hidroliza la
urea en CO_2 y NH_4^+ . El amonio liberado alcaliniza la orina
(normal pH=6.5) provocando el rompimiento del epitelio uri-
nario, la penetración del microorganismo y daño al tejido.
Las sales de calcio y magnesio son precipitadas por el pH
alcalino, y así la infección puede contribuir a la produc-
ción de cálculos renales. Experimentalmente, los Proteus
muertos, los que retienen ureasa, causan daño al riñón.
La adherencia es un factor importante en la patogenicidad
de Proteus (33).

Klebsiella. La cápsula (Ag K) es antifagocítica cons-
tituyendo un factor que aumenta la patogenicidad de este
microorganismo. Se ha observado que las cepas fimbriadas
causan inflamación del tejido y úlceras por ruptura del
mismo. Aunque también cepas no fimbriadas son capaces de
adherirse y causar daño (33).

Además de estos mecanismos de patogenicidad se ha
visto que las bacterias móviles son capaces de desplazar-
se en contra de una corriente líquida logrando llegar a
sitios más altos e infectar (33).

Los mecanismos de patogenicidad de los estafilococo-

cos son extremadamente complejos existiendo un interjuego de factores tales como la producción de toxinas (hemolisinas, leucocidinas), enzimas (coagulasa, catalasa), la presencia de proteína A, etc., esto ocurre principalmente con S. aureus. En S. epidermidis el factor importante es la adherencia a las células. Los mecanismos de patogenicidad de S. saprophyticus todavía no se conocen totalmente (20,33).

La IUU puede involucrar uno o más sitios del tracto urinario como la uretra, la vejiga o incluso llegar hasta riñón (3). La uretra es la puerta de entrada más frecuente para estas infecciones, la cual puede ascender y llegar a producir una infección renal potencialmente grave (5).

El diagnóstico de bacteriuria se basa en los cultivos cuantitativos de orina; generalmente una cuenta bacteriana de 100 000 (10^5) o más organismos por ml. de orina tomada por la técnica de "charro medio" indican infección. Los cultivos con cuenta bacteriana menor a 10^5 indican probable contaminación por flora uretral; los cultivos subsiguientes serán probablemente estériles o mostrarán un pequeño número de microorganismos (14,16,17,34).

El tratamiento de las IUU se hace más difícil debido al abuso de antibióticos de amplio espectro proporcio

nados para infecciones benignas (resfriados comunes, gastroenteritis, etc.) y ha llevado inevitablemente a la aparición de un mayor número de bacterias resistentes (19).

Los microorganismos pueden desarrollar resistencia a la acción de los antimicrobianos a través de diferentes mecanismos (cromosómica o extracromosómica por plásmidos: transducción o conjugación); uno de los cuales es la enzima β -lactamasa (mediada por plásmidos), la cual inactiva a las penicilinas y sus derivados rompiendo el anillo β -lactámico (32).

Una de las formas para conocer la utilidad de los agentes antimicrobianos contra las bacterias es a través de las pruebas de sensibilidad usando un pánel de agentes contra microorganismos aislados de cultivos en el laboratorio. Se utilizan con mayor frecuencia las pruebas de difusión con disco y las de dilución en caldo o en agar.

La técnica de difusión con disco (Bauer-Kirby) se realiza colocando los discos de papel filtro impregnados con el antimicrobiano específico, en cantidades estandarizadas y de acuerdo al diámetro de inhibición, del crecimiento sobre una placa de agar. La prueba de dilución en caldo fue de las primeras en desarrollarse y consiste en una serie de tubos que contienen caldo inoculado con el germen y diversas diluciones del antimicrobia-

no. Después de la incubación se examinan para comprobar el desarrollo bacteriano.

Todas estas pruebas tienen ventajas y desventajas. El método de Bauer-Kirby no es aplicable a microorganismos de desarrollo lento, ya que en una incubación prolongada el antimicrobiano puede llegar a deteriorarse y producir lecturas imprecisas. Para antimicrobianos de difusión lenta, los resultados pueden no ser fidedignos, se deben usar controles. La concentración del mismo en el sitio de infección puede ser completamente distinta. Pese a estas limitaciones la técnica de Bauer-Kirby representa un avance, ya que provee resultados estandarizados, comparables entre los distintos laboratorios y es el método más sencillo de realizar.

En la técnica de dilución en agar se pueden analizar de 32 a 36 microorganismos, el costo es relativamente bajo, se pueden utilizar 36 más microorganismos de reactividad conocida por lo que se somete cada placa a un estricto control de calidad y los resultados se pueden interpretar como valores de Concentración inhibitoria mínima (CIM) en $\mu\text{g/ml}$. Estas son las ventajas que presenta la técnica de dilución en agar. Las desventajas son: no todos los laboratorios disponen del material necesario y el procedimiento es más elaborado (17,26).

O B J E T I V O S

Aislar e identificar los microorganismos causantes de infecciones de vías urinarias en mujeres embarazadas.

Determinar la incidencia de bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas.

Determinar la concentración inhibitoria mínima y el porcentaje de resistencia de los microorganismos aislados.

MATERIAL Y METODOS

MUESTRAS.

Se realizaron 395 urocultivos de mujeres embarazadas de consulta externa y pacientes hospitalizadas atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología de enero a junio de 1987. El criterio para incluirlas en el estudio fue un urocultivo mostrando un desarrollo de 10^5 o más unidades formadoras de colonias/ml (16). Las muestras fueron colectadas por el método de chorro medio (23).

Inmediatamente después de la colección de la muestra se tomó una alícuota de 0.1ml de orina directamente del frasco y se distribuyó gota a gota sobre cada placa de agar (Agar sangre y Agar MacConkey), posteriormente se estiró en varias direcciones con una asa de platino. Se incubó de 18 a 24hrs. a 37°C , se observó el crecimiento y se procedió al conteo de las unidades formadoras de colonias (UFC). En caso de no haber crecimiento en este tiempo se dejó incubando hasta 48hrs, dándolo como negativo si no ocurría dicho crecimiento ó el conteo de UFC/ml era menor a 10^5 . Si en los cultivos existían 2 ó más tipos de colonias se reportó como contaminada y se pidió el envío de una nueva muestra, se re-

pitió la prueba con la finalidad de encontrar el microorganismo causante ó averiguar si se trataba de una mezcla de microorganismos.

IDENTIFICACION.

Se excluyeron del estudio los bacilos Gram + (difteroides y lactobacilos).

La identificación de los bacilos Gram - se hizo por medio de pruebas bioquímicas: Kligler (fermentación de glucosa y lactosa, producción de H₂S), LIA (descarboxilación de la lisina), MIO (movilidad, producción de indol, descarboxilación de la ornitina), Producción de ureasa, Utilización de citrato y malonato. A los cocos Gram + se les realizó la prueba de catalasa, coagulasa, DNAsa y resistencia a la novobiocina (para la identificación de estafilococos). Si la prueba de la catalasa resultaba negativa se procedía a cultivar en Agar sangre de carnero (5%) para determinar el tipo de hemólisis, se realizó aglutinación con látex para identificar el grupo de estreptococo (Lancefield 1950). En caso de encontrar Streptococcus del grupo D se realizó la prueba de bilis esculina y el crecimiento en caldo con cloruro de sodio al 6.5% para identificar enterococos.

A los microorganismos identificados (excepto enterococos) se les realizó la prueba de β -lactamasa por el método yodométrico y se procedió de la siguiente manera: Se preparó una suspensión del desarrollo bacteriano (de 18 a 24hrs. de incubación) en una mezcla de penicilina (10 000 U de penicilina/ml), ajustando a 10^9 células. Se incubó 1hr. a temperatura ambiente, se añadieron 2 gotas de almidón indicador y se mezcló; se añadió una gota pequeña de solución de yodo y se mezcló. La aparición de una coloración azul y su persistencia durante 10min. indicó una prueba negativa. Cuando se obtuvo una decoloración del medio se consideró como positiva la prueba.

También se realizaron pruebas de sensibilidad a los siguientes antimicrobianos ampicilina, cefalotina, gentamicina, amikacina, tobramicina, trimetoprim (TMP), trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y nitrofurantoína por el método de dilución en placa. Para la prueba de Bauer-Kirby se probaron los mismos antimicrobianos excepto nitrofurantoína.

El método de dilución en placa nos permitió determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) y consistió en lo siguiente: Se hicieron diluciones al doble de los antimicrobianos (de 128 a 0.25 μ g/ml), se tomaron 2ml de cada dilución colocandolos en las placas de Petri y

se agregaron 18ml de agar Mueller-Hinton (Bioxon), se agitó y se dejó solidificar. Se hizo una suspensión bacteriana en medio líquido BHI (Bioxon) a una concentración de 10^8 organismos/ml utilizando el estándar No. 5 de MacFarland (comparación de turbidez), se tomó 1ml de esta suspensión y se agregó a 9ml de medio BHI quedando 10^7 organismos/ml. Se inoculó aproximadamente 10^4 organismos/ml con un replicador tipo Steers sobre la superficie de las placas, cada placa se inoculó con 32 cepas, 2 de las cuales fueron de referencia E. coli ATCC 25922 y S. aureus ATCC 25923. Se incubaron a $37^\circ\text{C}/18\text{hrs.}$ y se procedió a la interpretación, considerando como sensibles a los microorganismos que no presentaron crecimiento en el sitio de inoculación.

El procedimiento para la prueba de sensibilidad de Bauer-Kirby fue el siguiente: se hicieron placas con 25 ml de agar Mueller-Hinton cada una. Se hicieron suspensiones bacterianas en medio líquido BHI (Bioxon) a una concentración de 10^8 organismos/ml (utilizando el estándar No. 5 de MacFarland), se sumergió un hisopo estéril en la suspensión bacteriana y se inoculó la superficie del agar estrizando en varias direcciones, se dejó secar y se colocaron los discos (impregnados con el antimicrobiano) sobre la superficie del agar. Se incubó a $37^\circ\text{C}/18\text{hrs.}$ y se midió la zona de inhibición de crecimiento.

R E S U L T A D O S

La edad promedio de las mujeres embarazadas fue de 26 años (16 a 40 años), el promedio de edad gestacional fue de 37.6 semanas (26.6 a 42.1 semanas). La mayoría de los recién nacidos tenían el peso adecuado a su edad gestacional.

De los 395 urocultivos 71 fueron positivos con una cuenta $\geq 10^5$ UFC/ml. Los microorganismos identificados fueron 49 E. coli, 6 Klebsiella, 5 Proteus, 6 Staphylococcus y 5 enterococos distribuidos como se observa en la Tabla 1.

Tabla 1. Agentes etiológicos en 71 mujeres embarazadas con IVU.		
Microorganismo	Número	%
<u>E. coli</u>	49	69
<u>K. ozanae</u>	3	4.2
<u>K. pneumoniae</u>	2	2.8
<u>K. oxytoca</u>	1	1.4
<u>P. Morganii</u>	3	4.2
<u>P. mirabilis</u>	2	2.8
<u>S. aureus</u>	2	2.8
<u>S. epidermidis</u>	3	4.2
<u>S. saprophyticus</u>	1	1.4
<u>Strep. faecalis</u>	5	7.1

El 5.1% de la población estudiada cursó con bacteriuria asintomática (E. coli 4.0%, Klebsiella 0.3%, Protéus 0.3%, enterococos 0.5%). Tres de las pacientes (0.8%) desarrollaron pielonefritis aguda durante el segundo y tercer trimestre de gestación.

En las Tablas 2 a 6 se muestra la CIM₅₀, CIM₉₀ y el porcentaje de resistencia de los diferentes patógenos urinarios a 8 antimicrobianos frecuentemente utilizados para el tratamiento de infecciones urinarias en mujeres embarazadas.

La Tabla 2 muestra una alta resistencia a ampicilina y cefalotina de Escherichia coli. La resistencia es menor a los aminoglucósidos; la sensibilidad a TMP y a TMP-SMX es baja, con una resistencia de 35 y 23% respectivamente. E. coli no mostró resistencia a nitrofurantoina. También se muestra en las Figs. 1a y 1b.

Tabla 2. Concentración inhibitoria mínima y comparación del % de resistencia de E. coli

Antimicrobiano	Valor de corte $\mu\text{g/ml}$	CIM ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	CIM ₉₀ $\mu\text{g/ml}$	%R	%R (B-K)
Tobramicina	4	0.5	2	12	10.2
Gentamicina	8	0.5	1	4	2.04
Amikacina	16	1	2	2	2.04
Amoxicilina	32	>128	>128	65	44.9
Cefalotina	8	16	32	71	40.8
TMP	32	8	>128	35	35.9
TMP-SMX	128	8	>128	28	35.9
Nitrofurantoina	64	16	64	0	NP

B-K Bauer-Kirby
 NP No probado

Tabulación de datos para la Fig.										
Concentra- ción	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	128	>128
Anti- microbiano										
Amikacina		4	20	Cantidad de cepas inhibidas						
		4	24	Cantidad acumulada de cepas inhibidas						
		8	79	Porcentaje acumulado de cepas inhibidas						

Concentración en $\mu\text{g/ml}$

NOTA : INTERPRETACION DE DATOS.

		Tabulación de datos para las Figs. 1a y 1b.										
Concentración		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Anti-microbiano												
Tobramicina	15	24	4	5								1
	17	39	43	48								49
	30	79	87	97								100
Gentamicina	16	21	10						1			1
	16	37	47						48			49
	32	63	95						97			100
Amikacina		4	20	22	2						1	
		4	24	46	48						49	
		8	79	93	97						100	
Cefalotina					2	2		26	7		1	1
					2	14		40	47		48	49
					4	28		81	95		97	100
Ampicilina				4	9	2			1	1	2	30
				4	13	15			16	17	19	49
				8	26	30			32	34	38	100
Tet						25	3	4		1	1	15
						25	28	32		33	34	49
						51	57	65		67	69	100
Tet-SmX						25	3	4		3		14
						25	28	32		35		49
						51	57	65		71		100
Nitrofurantoina						11		27	3	8		
						11		38	41	49		
						22		77	83	100		

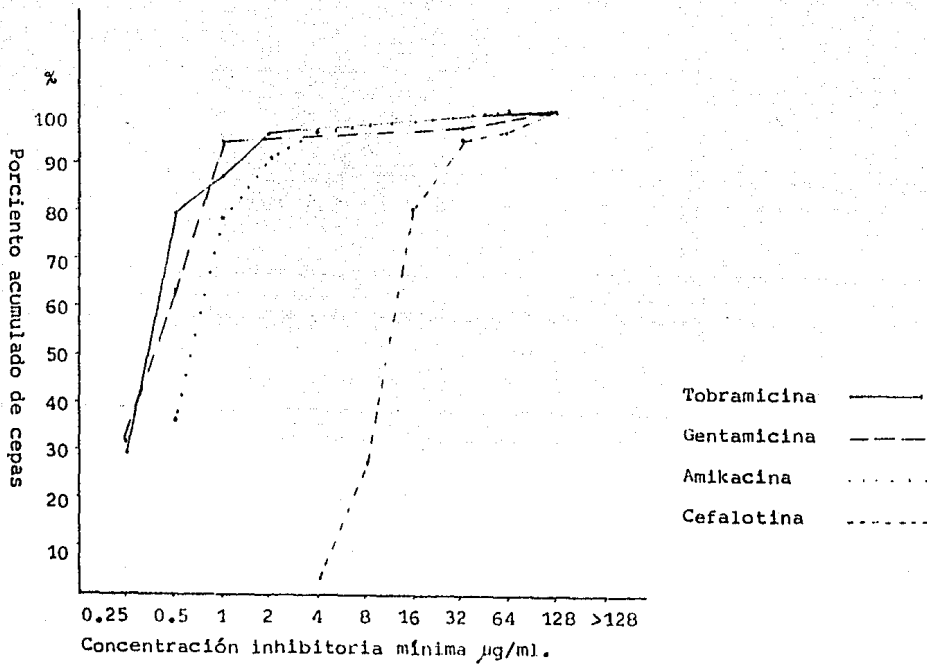


Fig. 1a Sensibilidad in vitro de 49 cepas de *E. coli* a 4 antimicrobianos.

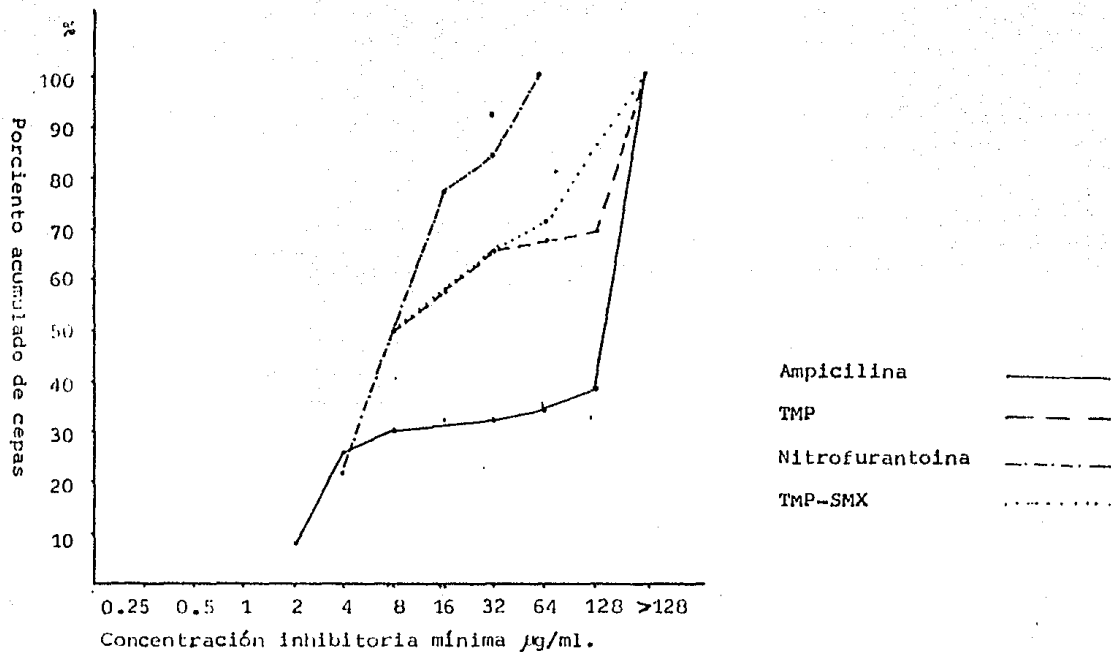


Fig. 1b Sensibilidad in vitro de 49 cepas de *E. coli* a 4 antimicrobianos.

Tabla 3. Concentración inhibitoria mínima y comparación del % de resistencia de Klebsiella

Antimicrobiano	Valor de corte $\mu\text{g/ml}$	CIM_{50} $\mu\text{g/ml}$	CIM_{90} $\mu\text{g/ml}$	%R	%R (B-K)
Tobramicina	4	0.5	64	33	16
Gentamicina	8	0.5	32	33	16
Amikacina	16	2	32	16	16
Ampicilina	32	>128	>128	83	100
Cefalotina	8	16	128	83	33
TMP	32	64	128	66	50
TMP-SMX	128	64	128	0	33
Nitrofurantoina	64	32	64	0	NP

B-K Bauer-Kirby
 NP No probado

En la Tabla 3 podemos observar una gran resistencia de Klebsiella a ampicilina, cefalotina y TMP. La resistencia a los aminoglucósidos es menor en amikacina. No se observó resistencia a TMP-SMX y nitrofurantoina. Observar Figs. 2a y 2b.

		Tabulación de datos para las Figs. 2a y 2b										
Concentración		0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Anti-microbiano												
Tobramicina	1	2	1					1			1	
	1	3	4					5			6	
	16	50	66					83			100	
Gentamicina	1	2	1					1	1			
	1	3	4					5	6			
	16	50	66					83	100			
Amikacina			2	2	1			1				
			2	4	5			6				
			33	66	83			100				
Cefalotina							1	3	1	1		
							1	4	5	6		
							16	66	83	100		
Ampicilina									1			5
									1			6
									16			100
TMP							1	1	1	3		
							1	2	3	6		
							16	33	50	100		
TMP-SMX							1	1	1	3		
							1	2	3	6		
							16	33	50	100		
Nitrofurantoina								1	3	2		
								1	4	6		
								16	66	100		

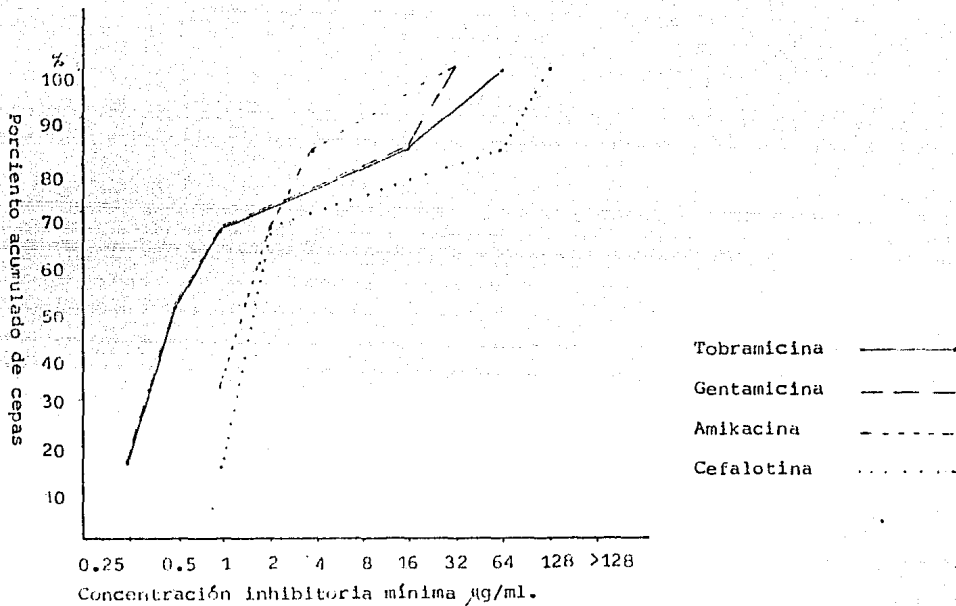


Fig. 2a Sensibilidad in vitro de 6 cepas de Klebsiella a 4 antimicrobianos

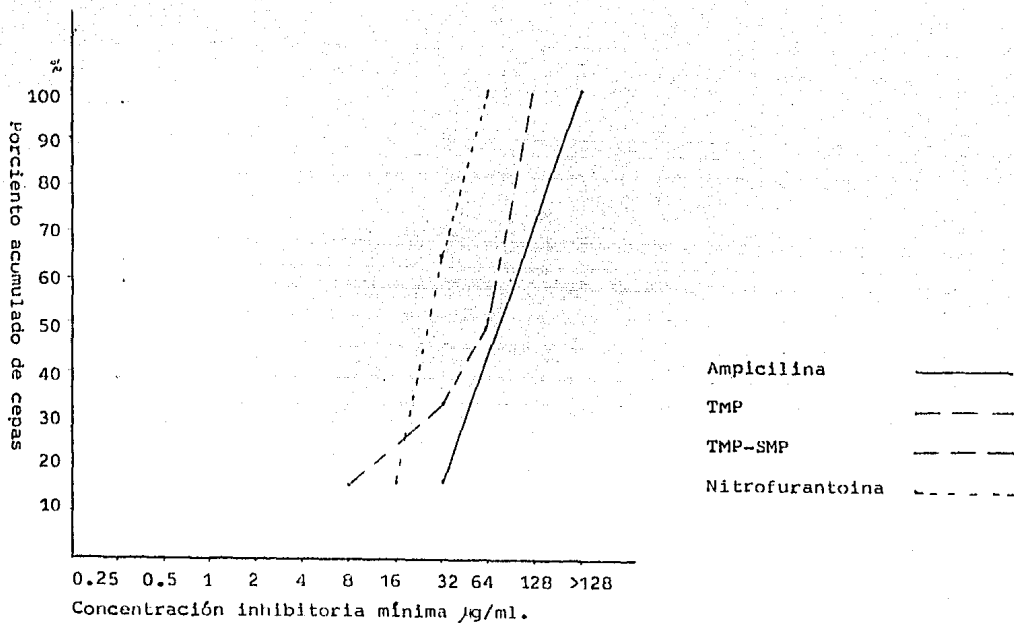


Fig. 2b Sensibilidad in vitro de 6 cepas de Klebsiella a 4 antimicrobianos.

Tabla 4. Concentración inhibitoria mínima y comparación del % de resistencia de Proteus

Antimicrobiano	Valor de corte $\mu\text{g/ml}$	CIM ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	CIM ₉₀ $\mu\text{g/ml}$	%R	%R (B-K)
Tobramicina	4	0.5	32	20	0
Gentamicina	8	0.5	0.5	0	0
Amikacina	16	1	1	0	0
Ampicilina	32	1	>128	20	0
Cefalotina	8	16	32	80	0
TMP	32	32	>256	20	20
TMP-SMX	128	16	>128	20	0
Nitrofurantoina	64	64	64	0	NP

3-K Bauer-Kirby
 NP No probado

La resistencia a cefalotina por Proteus (Tabla 4 y Figs. 3a y 3b) es muy alta (80%), con gentamicina, amikacina y nitrofurantoina no se observó resistencia. Para los demás antimicrobianos la resistencia es baja.

Tabulación de datos para las Figs. 3a y 3b

Concentración / Anti-microbiano	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Tobramicina	2 2 40	2 4 80							1 5 100		
Gentamicina	1 1 20	4 5 100									
Amikacina		1 1 20	3 4 80		1 5 100						
Cefalotina		1 1 20					3 4 80	1 5 100			
Ampicilina			3 3 60		1 4 80						1 5 100
TMP						2 2 40		2 4 80			1 5 100
TMP-SMX						2 2 40	2 4 80				1 5 100
Nitrofurantoina					2 2 40				3 5 100		

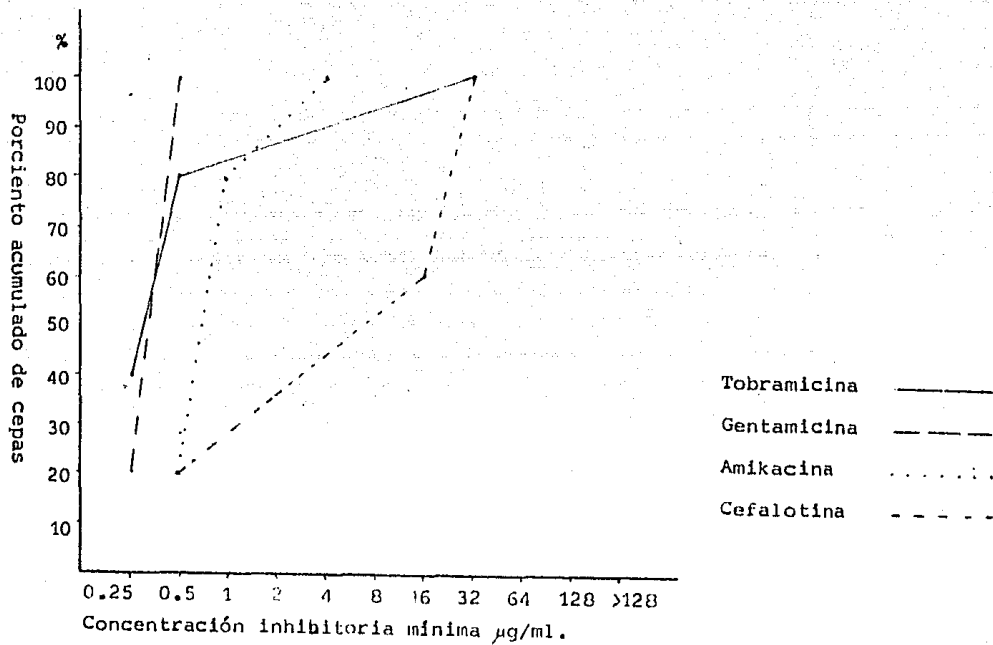


Fig. 3a Sensibilidad in vitro de 5 cepas de Proteus a 4 antimicrobianos.

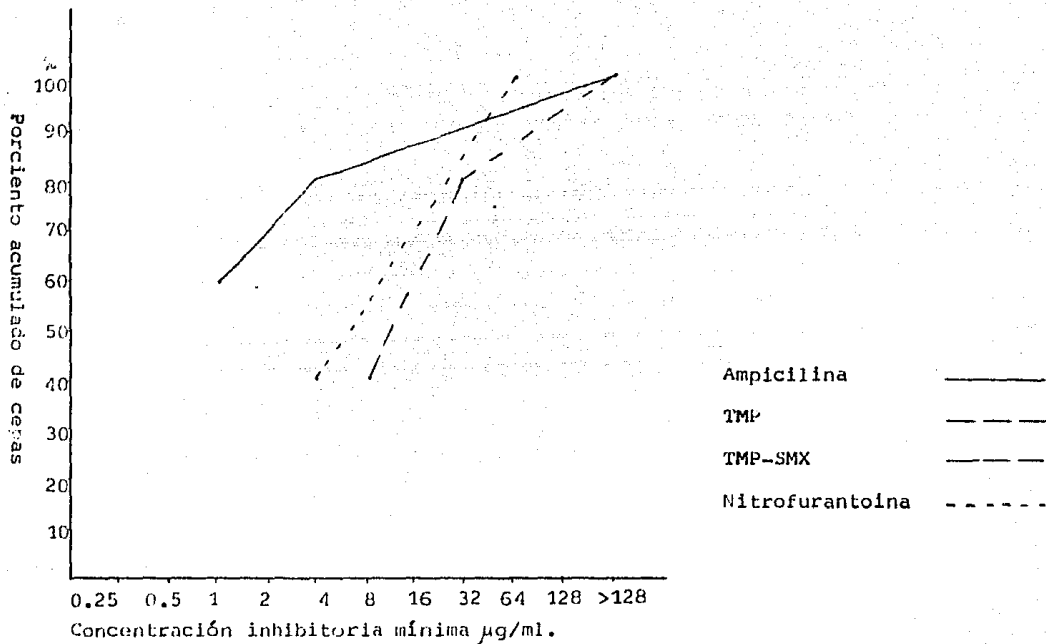


Fig. 3b Sensibilidad in vitro de 5 cepas de Proteus a 4 antimicrobianos.

Las Tablas 5 y 6 muestran una baja sensibilidad del género Staphylococcus a cefalotina, para los otros 6 antimicrobianos la resistencia es baja o nula. En las Figs. 4a, 4b y 5 también se puede observar esto.

Tabla 5. Concentración inhibitoria mínima y comparación del % de resistencia de S. epidermidis*

Antimicrobiano	Valor de corte $\mu\text{g/ml}$	CIM ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	CIM ₉₀ $\mu\text{g/ml}$	%R	%R(B-K)
Tobramicina	4	0.5	1	0	0
Gentamicina	8	0.25	8	0	25
Amikacina	16	0.5	128	25	25
Ampicilina	32	2	8	0	0
Cefalotina	8	16	32	100	25
TMP-SMX	128	2	4	0	0
Nitrofurantoina	64	16	16	0	NP

B-K Bauer-Kirby

NP No probado

*Uno de los microorganismos identificados es S. sapro
phyticus y es el que mostró resistencia a gentamicina
amikacina y cefalotina por el método de Bauer-Kirby.

Tabulación de datos para las Figs. 4a y 4b

Concentración / Anti-microbiano	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Tobramicina		2 2 50	2 4 100								
Gentamicina	2 2 50		1 3 75			1 4 100					
Amikacina	1 1 25	2 3 75								1 4 100	
Cefalotina							3 3 75	1 4 100			
Ampicilina				2 2 50	1 3 75	1 4 100					
TMP-SMX				3 3 75	1 4 100						
Nitrofurantolna							1 1 25	3 4 100			

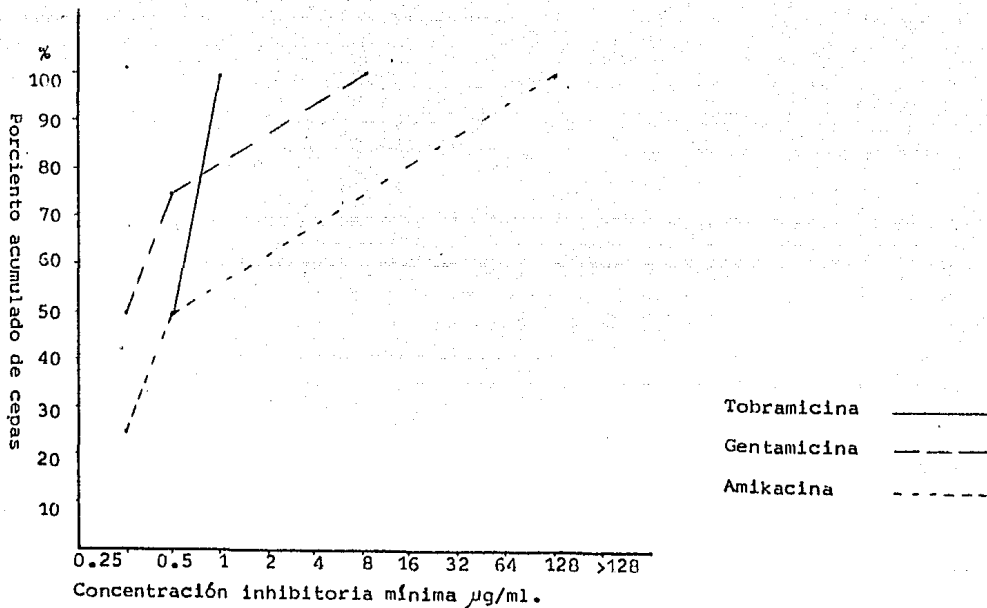


Fig. 4a Sensibilidad in vitro de 4 cepas de *S. epidermidis* a 3 antimicrobianos.

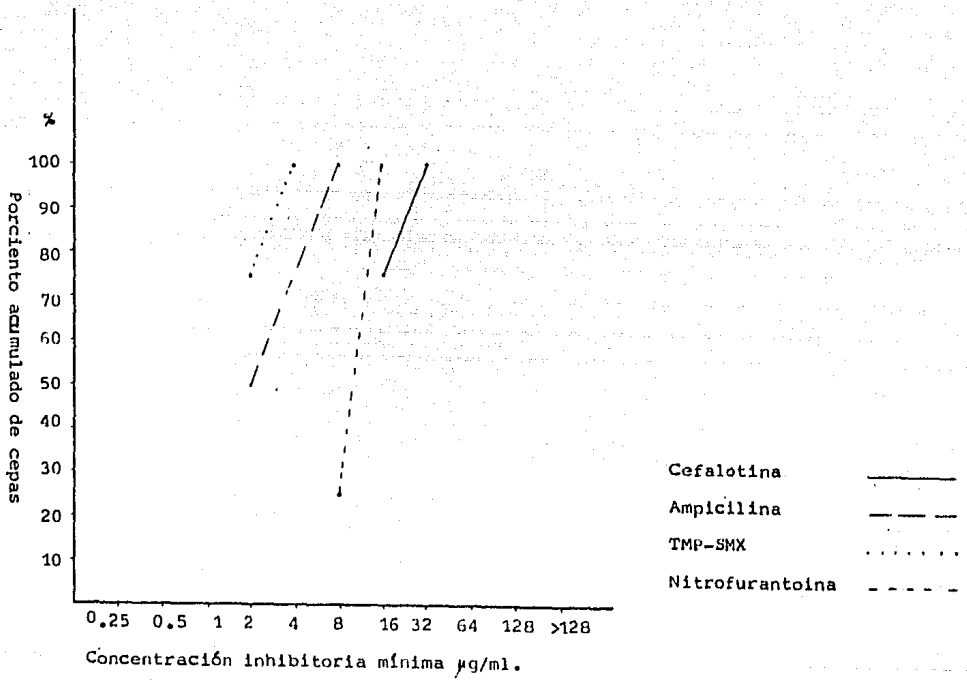


Fig.4b Sensibilidad in vitro de 4 cepas de *S. epidermidis* a 4 antimicrobianos.

Tabla 6. Concentración inhibitoria mínima y comparación del % de resistencia de S. aureus

Antimicrobiano	Valor de corte $\mu\text{g/ml}$	CIM ₅₀ $\mu\text{g/ml}$	CIM ₉₀ $\mu\text{g/ml}$	%R	%R(B-K)
Tobramicina	4	0.5	0.5	0	0
Gentamicina	8	0.25	0.5	0	0
Amikacina	16	1	2	0	0
Amoxicilina	32	4	32	0	0
Cefalotina	8	16	16	100	0
TMP-SMX	128	8	32	0	0
Nitrofurantoina	64	16	16	0	NP
B-K Bauer-Kirby					
NP No probado					

Sólo observamos resistencia a cefalotina.

Tabulación de datos para la Fig. 5

Concentración	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
Anti-microbiano											
Tobramicina		2 2 100									
Gentamicina	1 1 50	1 2 100						•			
Amikacina			1 1 50	1 2 100							
Cefalotina							2 2 100				
Ampicilina						1 1 50		1 2 100			
TMP-SMX						1 1 50		1 2 100			
Nitrofurantoina								2 2 100			

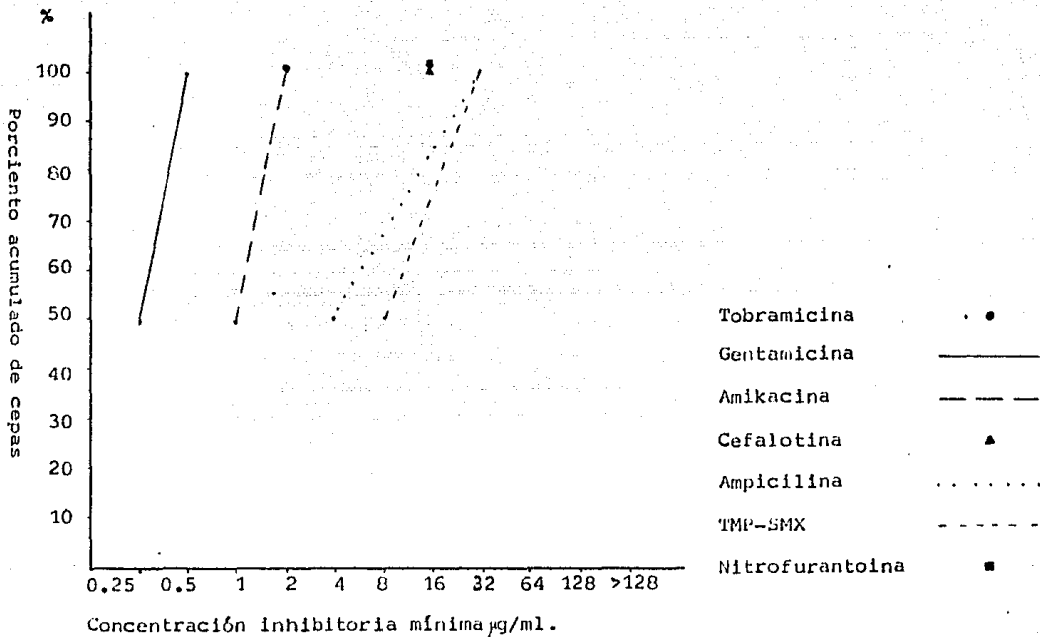


Fig. 5 Sensibilidad in vitro de 2 cepas de S. aureus a 7 antimicrobianos.

La incidencia de la enzima β -lactamasa en E. coli fue de 81.6%, Klebsiella 83%, Proteus 60% y Staphylococcus 83%.

Se encontró 1 (0.3%) paciente con infección recurrente, el microorganismo causante fue E. coli.

D I S C U S I O N

En nuestro estudio encontramos que la edad promedio de las pacientes fue de 26 años lo cual es similar a lo referido en la literatura (26).

Los efectos adversos atribuidos a la bacteriuria sintomática o asintomática y a la pielonefritis no tratadas como parto pretérmino, retardo en el crecimiento o bajo peso al nacimiento no fueron encontrados en este trabajo, probablemente por ser muy pequeño el número de pacientes estudiadas, sin embargo es necesario tener en cuenta que pueden presentarse, debiendo diagnosticarse en forma temprana si una mujer cursa con bacteriuria asintomática (25,27).

Al igual que en otros estudios (3,31) los patógenos urinarios más comunes que identificamos pertenecen a la familia Enterobacteriaceae (84.5%), siendo el más importante Escherichia coli (69%) y después Klebsiella y Proteus en menor proporción. Staphylococcus saprophyticus fue causa de solo el 1.4% de IVU en la población estudiada, la cual es mucho menor a la reportada por otros autores que es del 7 al 26% (20,24,29). Se refiere que Streptococcus del Grupo B causa el 2% de IVU (28), lo cual no pudimos comprobar en nuestro estudio.

La prevalencia de bacteriuria asintomática que encontramos fue de 5.1%, la cual está de acuerdo con la reportada por Hankins (16) y McGrady (26) que va del 2 al 7%. No se encontró una relación entre bacteriuria sintomática o asintomática y el número de UFC/ml, por lo cual no se debe tomar en cuenta para diagnosticar una u otra.

En las pruebas de sensibilidad encontramos que la resistencia de la familia Enterobacteriaceae al trimetoprim fue mayor a la reportada en la literatura referida en 12% y 15% por E. coli (27). En nuestro estudio E. coli mostró una resistencia de 35%, la cual es mayor a la mencionada anteriormente, esto podría explicarse por la presencia de transposones capaces de discriminarse entre plásmidos y cromosomas en los miembros de la familia Enterobacteriaceae(27).

Todos los microorganismos probados muestran una menor resistencia al utilizar trimetoprim combinado con sulfametoxazol, lo que tiene una relación con lo reportado en la literatura (27), encontrando para E. coli 56% de resistencia, para Proteus y Klebsiella la resistencia es muy alta con un 63 y 64% respectivamente; sin embargo nosotros encontramos una resistencia menor (E. coli 28%, Klebsiella 0% y Proteus 20%).

Todos los microorganismos mostraron una baja resistencia a los aminoglucósidos, lo cual puede proporcionar una guía para el tratamiento de IVU utilizando dosis bajas y evitar o disminuir los efectos adversos (nefrotóxicos y ototóxicos) que provocan estos (11,13).

La resistencia a nitrofurantoina reportada por Skold (32) para E. coli de 5%, para Klebsiella de 4% y para Proteus de 85% no fue comprobada en nuestro estudio ya que no encontramos resistencia por ninguno de los patógenos urinarios identificados ya que fueron inhibidos a concentraciones ≤ 64 g/ml, lo que indica que son más pequeñas en comparación a los niveles encontrados en orina de $200 \mu\text{g/ml}$ o mayores.

Encontramos una gran resistencia a ampicilina y cefalotina por las enterobacterias y solo a cefalotina por los Staphylococcus ya que fueron inhibidos a concentraciones muy por encima del valor de corte (niveles encontrados en suero) y es mayor a la reportada por Fair (de 24%) y Fenton (de 16%) (11,12).

Las pruebas de sensibilidad con disco están diseñadas principalmente para reflejar niveles de sensibilidad o resistencia a antimicrobianos hallados en suero. Todos los agentes antimicrobianos son probados para esperar niveles en suero excepto nitrofurantoina, una droga que virtualmente no es detectable en suero, sin embargo los

niveles que alcanza en orina son muy elevados (11,22). En estas pruebas existen factores que pueden alterarlas a pesar de la estandarización del método, como la inoculación de las placas (si no es uniforme, la medición del halo de inhibición no se hace correctamente), la difusión del antimicrobiano en el agar (si no difunde puede dar falsa resistencia y viceversa) y puede proporcionar resultados atípicos como en el caso de *Proteus* debido a la producción de swarmin (17). En el método de dilución en placa no influyen los anteriores factores por lo que pueden ser más confiables los resultados obtenidos. Además se obtiene la CIM que el médico puede utilizar para seleccionar el antimicrobiano más adecuado.

En nuestro estudio encontramos discrepancias entre la resistencia calculada por el método de dilución en placa y la prueba de Bauer-Kirby, la más notoria es para cefalotina con 40.8% y 71% (Tabla 2). Estas discrepancias también fueron comentadas por Price en su trabajo (30).

Comprobamos que existe una gran relación entre la presencia de la enzima β -lactamasa y la resistencia a los derivados de la penicilina (ampicilina y cefalotina) de los patógenos urinarios y a pesar de no tener un número importante de cepas podemos observar el comportamiento de estos microorganismos frente a antimicrobia-

nos frecuentemente utilizados en el tratamiento de IVU (7,30).

Aunque la muestra estudiada fue pequeña, se encontró una recurrencia de IVU de 0.3%, la cual es menor a la reportada por Leveno referida en 16% (21,23).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

C O N C L U S I O N E S

1. Los microorganismos que con mayor frecuencia son aislados e identificados como causantes de infecciones de vías urinarias pertenecen a la familia Enterobacteriaceae y de estos el patógeno urinario más común es E. coli.
2. Se deben tomar en cuenta los Staphylococcus y los enterococos como patógenos urinarios.
3. La incidencia de bacteriuria asintomática en mujeres embarazadas fue de 5.1%. La detección de la misma debe hacerse en forma temprana evitando así posibles complicaciones.
4. La determinación de la concentración inhibitoria mínima es necesaria para evaluar la resistencia de los microorganismos causantes de infección urinaria.
5. La concentración inhibitoria mínima puede utilizarse como guía para el tratamiento de infección urinaria.

6. El método de Bauer-Kirby no es el método más adecuado para evaluar la sensibilidad de patógenos urinarios, pero puede ser de utilidad en un medio donde no se pueda efectuar la prueba de dilución en placa.
7. La resistencia de las bacterias involucradas en infecciones urinarias va en aumento, por lo que debe evaluarse la indicación precisa y la dosis del medicamento que se va a administrar a un paciente, tomando en cuenta los posibles efectos adversos sobre el feto.
8. La nitrofurantoina es una buena opción para el tratamiento de IVU, ya que los microorganismos no muestran resistencia a dicho antimicrobiano, en comparación con la ampicilina a la que los microorganismos son altamente resistentes y es frecuentemente utilizada.
9. La prueba de β -lactamasa es importante para determinar la resistencia de los microorganismos a los derivados de la penicilina por lo que se debe realizar en forma cotidiana en los laboratorios clínicos.

10. El tratamiento de IVU debe proporcionarse, de ser posible, con el conocimiento del resultado de las pruebas de sensibilidad para evitar la proliferación de cepas resistentes.

A B R E V I A T U R A S

- BHI Infusión cerebro corazón
- CIM Concentración inhibitoria mínima
- IVU Infección de vías urinarias
- UFC Unidades formadoras de colonias
- TMP Trimetoprim
- TMP-SMX Trimetoprim- sulfametoxazol
- $\mu\text{g/ml}$ microgramos por mililitro

B I B L I O G R A F I A

1. Araj, Heling I. Antibiogram of urinary tract isolates in Kuwait. Scand J Infect Dis 1986;18:447-450.
2. Bergman A, Sathia N. Urodynamics: Effect of urinary tract infections on urethral and bladder function Obstet Gynecol 1985;66:366-371.
3. Calderón JE. Conceptos clínicos de infectología. Ba. ed. Ed. Francisco Méndez Cervantes. México 1983, p. 263-276.
4. Carlett RC. Infecciones de vías urinarias. Mundo Médico 1986;13:59-69.
5. Cumitech No. 2. Laboratory diagnosis of urinary tract infections. 1975 (Abril).
6. Gardner A. Urinary tract infection during pregnancy and sudden unexpected infant death. Lancet 1985;31:495.
7. Gasser CT, Larsen HC, Madsen NP. Amoxicillin/clavulanate in urinary tract infection. Urol 1987;29:111-114.
8. Giltrap C, Levano J. Renal infection and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1981;141:709-716.

9. González E. Prevalencia de bacteriuria en diferentes grupos de la población. Rev Chil Pediatr 1983; 54:286-290.
10. González S, Torales T, Gómez B. Infectología clínica. 2a. ed. Ed. Trillas. México 1984, p. 426-496.
11. Fair WR, Fair III WR. Clinical value of sensitivity determinations in treating urinary tract infections. Urol 1982;19:555-569.
12. Fenton S, Fenton W, Reller B, Laurer A, Byyny L. Single-dose amoxicillin therapy with follow-up urine culture. Am J Med 1982;73:808-813.
13. Hamilton M, Liffe I. Antimicrobial resistance in coagulase-negative Staphylococci. J Med Microb 1985;19:217-226.
14. Hankins GD, Whalley P. Infecciones agudas de vías urinarias durante el embarazo. Clin Obstet Ginecol 1985;2:329-345.
15. Harris CR, Larry C, Gilstrap III LC, Fretty A. Single-dose antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. Obstet Gynecol 1982; 59:546-548.
16. Kass EH. Bacteriuria and pielonephritis of pregnancy

cy. Arch Intern Med 1960;105:194.

17. Koneman EU, Allen SD, Dowel VR, Sommers MH. Diagn-
nóstica microbiológica: Texto y atlas color. 3a. ed
Ed. Médica Panamericana. Argentina 1983, p. 25, 266
386-394.
18. Kosinn PJ, Goldbreg PK, Raymond GR. Bacteriuria: Co-
lonization or infection. JAMA 1985;253:1878-1879.
19. Kunin CR. Detection, prevention and management of
urinary tract infections. 2a. ed. Ed. Lea & Feibe-
ger. Filadelfia 1974, p. 38-39.
20. Kwan M. Staphylococcus saprophyticus as a cause of
urinary tract infections. J Clin Microb 1982;16:
427-431.
21. Lenke RR. Pyelonephritis in pregnancy: a prospecti-
ve randomized trial to prevent recurrent disease
evaluating suppressive therapy with nitrofurantoin
and close surveillance. Am J Obstet Gynecol 1983;
146:953-957.
22. Lennette EH, Balows A, Hausler WR Jr. Manual of
Clinical Microbiology. Washington, D.C. 1985.
23. Levens J, Harris E. Bladder versus renal bacteriu-
ria during pregnancy: Recurrence after treatment.

- Am J Obstet Gynecol 1981;139:403-406.
24. Lewis FJ, Brake BS. Urinary tract infection due coagulase-negative Staphylococcus. Am J Clin Pathol 1982;77:736-739.
 25. MacDonald, Catz. Summary of workshop on maternal genitourinary infections and the outcome of pregnancy. J Infect Dis 1983;147:596-605.
 26. McGrady A, Daling R, Peterson R. Maternal urinary tract infection and adverse fetal outcomes. Am J Epidemiol 1985;121:377-381.
 27. Menon R, Roberts V. Comparison of slow-release Trimethoprim with co-trimoxazole efficacy and selection of resistance in the Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 1986;18:415-420.
 28. Møller M, Thomsen AC. Rupture of fetal membranes and prematurity delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. Lancet 1984;1:69-70.
 29. Pead L, Maxwell R, Morris J. Staphylococcus saprophyticus as a urinary pathogen: a six year prospective survey. Br Med J 1985;291:1157-1159.

30. Price, Flournoy. Comparison of antimicrobial susceptibility patterns among coagulase-negative staphylococci. Antimicrobial Agent Chemother 1982;21:436-440.
31. Reid G, In vitro attachment of E.coli to human uroepithelial cells: variation in receptivity during the menstrual cycle and pregnancy. J Infect Dis 1983; 148:412-421.
32. Skold, Baethius. Correlation of drug utilization data for Trimethoprim in defined population with patterns of resistance among bacteria causing urinary tract infection. Scand J Infect Dis 1986;18: 451-455.
33. Slack JM, Snyder IS. Bacteria & Human disease. Ed. Year Book Medical Publishers, Inc. USA 1978, p. 273-285.
34. Stark P, Maki G. Bacteriuria in catheterized patient. What quantitative level of bacteriuria is relevant? N Engl J Med 1984;311:560-564.
35. Urinary tract infection during pregnancy. Lancet 1985;27:190-192.

36. Van Dorsten P, Bannister R. Office diagnosis of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 1986;155:777-780.
37. Youmans GP, Paterson PY, Sommers HM. Infectología clínica. 2a. ed. Ed. Nueva Editorial Interamericana. México 1984, p. 504-520.