

Trabajos Originales

REEVALUACION DE LA SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE PATOGENOS URINARIOS EN EL EMBARAZO*

Drs. *Fernando Abarzúa C.*¹, *Claudia Zajer*,¹ *Bernardita Donoso**, *Cristián Belmar J.*¹, *Juan Pablo Riveros**, *Pedro González B.*¹, *Enrique Oyarzún E.*¹

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología. Pontificia Universidad Católica de Chile

*Interno de Medicina

RESUMEN

La infección urinaria es la patología infecciosa más frecuente en el embarazo. Puede producir graves consecuencias para la madre y el feto.

El presente trabajo muestra la frecuencia de los distintos cuadros clínicos, agentes involucrados, antimicrobianos utilizados en el tratamiento, y sensibilidad de los agentes a dichas drogas, durante el período entre marzo y diciembre de 2001. Se comparan dichos resultados con lo publicado por nuestro centro en 1988.

Destaca la disminución en la incidencia de pielonefritis aguda y la aparición en los microorganismos de resistencia significativa a la cefazolina en el último período.

PALABRAS CLAVES: ***Infección urinaria, sensibilidad antibiótica***

SUMMARY

Urinary tract infection is the most common infectious disease during pregnancy with serious consequences for mother and fetus.

The present report shows clinical presentation, bacterial agents involved, treatment used and antibacterial sensitivity, from march to december 2001, and compares this with our own report of 1988.

Remarkable is a decreasing incidence of pyelonephritis in the last period and increasing bacterial resistance to cefazolina in the last period.

KEY WORDS: ***Urinary infection, antibiotic sensitivity***

INTRODUCCION

La infección urinaria constituye una de las infecciones bacterianas más frecuentes durante la gestación (1-4).

El compromiso infeccioso del tracto urinario durante el embarazo puede asociarse a complicaciones maternas y perinatales. La bacteriuria asin-

tomática no tratada por ejemplo puede evolucionar a pielonefritis aguda (25% de los casos vs 3-4% de las que sí se tratan) (3-5). La pielonefritis aguda, por su parte, puede asociarse a insuficiencia renal aguda, sepsis-*shock* séptico (4) y parto prematuro (12-13).

Desde el punto de vista microbiológico existen al menos dos aspectos que son importantes de

*Trabajo recibido en julio de 2002 y aceptado para publicación por el Comité Editor en agosto de 2002.

revisar periódicamente con relación al control de una población de embarazadas. El primero es qué microorganismos están más frecuentemente involucrados en el cuadro. En este sentido la literatura nacional y extranjera es bastante coincidente, y además constante a través del tiempo. Las enterobacteráceas son el grupo más importante. Dentro de ellas *Escherichia coli* se describe en más del 80% de los casos. Además se encuentra a *Klebsiella*, *proteus*, enterobacter, etc. Existen además, otros agentes que siguen en frecuencia, como *Streptococcus* grupo B y *Staphylococcus coagulasa* negativo (1, 3, 8).

El otro aspecto relevante a tener en consideración, y que ha demostrado ser bastante más dinámico que el primero dice relación con la sensibilidad a los diferentes antimicrobianos que se podrían utilizar en las embarazadas para tratar esta patología. La sensibilidad a antibiótico puede diferir de un centro a otro, y, lo que es más importante, puede cambiar a través del tiempo en una misma población, a través de diferentes mecanismos de resistencia que se comentarán más adelante. Este punto tiene gran importancia en la elección del esquema terapéutico cuando se inicia en forma empírica el tratamiento en espera del cultivo (cistitis aguda y pielonefritis aguda).

El año 1988, nuestro centro publicó su experiencia en infección urinaria y embarazo. Describió la frecuencia de los distintos cuadros clínicos, agentes involucrados, 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) (1).

El presente trabajo describe las características de los episodios de infección urinaria en embarazadas de nuestro centro en la actualidad, haciendo énfasis en la susceptibilidad antimicrobiana y se compara con la experiencia publicada previamente.

PACIENTES Y METODO

En el período comprendido entre marzo y diciembre de 2001 se revisan las fichas de las pacientes que controlaban su embarazo en el policlínico de obstetricia del Hospital Clínico de la P. Universidad Católica de Chile, y que presentaron al menos un episodio de infección urinaria durante su embarazo. Se obtienen los datos en 111 pacientes.

Se analizan las características clínicas de las pacientes, el tipo de infección urinaria, agente cau-

sal, antimicrobianos utilizados, susceptibilidad antimicrobiana y recaídas.

En relación con el procesamiento de las muestras de orina, ésta se obtuvo de orina de segundo chorro, se sembró con asa calibrada, en agar sangre y MacConkey, con técnica cuantitativa. La susceptibilidad antimicrobiana se analizó a través de concentración inhibitoria mínima (CIM), de acuerdo a la normativa de NCCLS; a las cepas se les estudió sensibilidad a ampicilina, cefazolina, gentamicina, cotrimoxazol y nitrofurantoína.

Se comparan los resultados con los obtenidos en la experiencia publicada en 1988, en nuestro mismo centro.

RESULTADOS

En el período estudiado se identificaron 111 pacientes embarazadas que presentaron al menos un episodio de infección urinaria. El rango de edad de las pacientes fue de 17 a 40 años, con un promedio de 28 años. En relación al cuadro clínico que presentaban, el más frecuente fue la bacteriuria asintomática (56 pacientes, 50,45%), seguida de infección urinaria baja (43 pacientes, 38,73%) y, en tercer lugar, pielonefritis aguda (12 pacientes, 10,81%) (Tabla I). En el trabajo de 1988, no se diferenció entre cistitis y bacteriuria asintomática, entre las ITUs bajas. Teniendo esa consideración, al comparar ambos destaca que hubo 26,3% de pielonefritis aguda en 1988, comparado con 10,8% en la experiencia actual (Tabla I).

En cuanto a los microorganismos, en el año 2001 el más frecuente fue *E. coli*, encontrado en 85 pacientes, con un 76,57%, seguido del *Streptococcus agalactiae* (grupo B) 12 pacientes, con un 10,81%, y en tercer lugar *Streptococcus* grupo D (enterococo), 6 pacientes, con un 5,4%. En las 12 pacientes con pielonefritis aguda el único agente aislado fue *E. coli*. En 1988, *Escherichia coli* también era el principal agente causal de infección urinaria (80%). En la primera experiencia, los cuatro primeros lugares fueron ocupados por bacilos gram

Tabla I
CUADRO CLINICO. UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE. PERIODOS 1988 Y 2001

	Año 1988	Año 2001
Bacteriuria asintomática	—	50,4%
ITU baja*	73,7%	38,7%
ITU alta	26,3%	10,8%

*Incluye bacteriuria asintomática y cistitis.

(-). Actualmente las cocáceas gram (+) ocupan el segundo y tercer lugar (*Streptococcus* grupo B y enterococo) (Tabla II).

En relación con la resistencia antimicrobiana *in vitro* de las cepas estudiadas (Tabla III), en el período actual 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). En 1988 la resistencia *in vitro* a cotrimoxazol fue de 20,1% (22/109 pacientes).

Nitrofurantoína presenta 9,6% (9/93) de cepas resistentes, 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.

En el primer período no hubo resistencia *in vitro* a cefalosporinas (0%). En el segundo grupo, luego de 14 años de utilización frecuente de este fármaco como primera elección, se encontró una resistencia de 8%, y 11% de sensibilidad intermedia.

Para el análisis del antibiótico de primera elección, se dispuso del dato en 94 pacientes en el período 2001 (Tabla IV). El antibiótico más utilizado fue una cefalosporina de primera generación (cefazolina, cefradina o cefadroxilo), en 58,5% de los casos (55 pacientes). Le siguió nitrofurantoína con 26 pacientes (27,6%). En 2,2% (2 pacientes, ambas con pielonefritis), se utilizó un aminoglicósido. No hubo utilización de cotrimoxazol en este período. En 9 pacientes (9,5%) se utilizó ampicilina como droga de primera elección, en 4 de las cuáles se trataba de ITU por *Streptococcus* grupo B o Enterococo, microorganismo reconocidamente sensibles a la droga. Las 5 restantes correspondieron a *E. coli*, 2 de ellos correspondieron a bacteriuria

Tabla II

MICROORGANISMO CAUSAL. UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE. PERIODOS 1988 Y 2001

	Año 1988	Año 2001
<i>Escherichia coli</i>	80%	76,5%
<i>Streptococco</i> grupo B	0%	10,8%
Enterococo	0%	5,4%
<i>Staphylococco coagulasa</i> (-)	0%	3,6%
<i>Enterobacter</i>	4%	1,8%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10%	1,8%
<i>Proteus mirabilis</i>	6%	0%

Tabla III

RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE UROPATOGENOS. UNIVERSIDAD CATOLICA DE CHILE

	Año 1988		Año 2001	
	Resistente	Intermedio	Resistente	Intermedio
Ampicilina	35%	0%	32,6%	0,9%
Cefazolina	0%	0%	8%	11%
Gentamicina	0%	33%	3,4%	0%
Cotrimoxazol	20,1%	0%	31,8%	0%
Nitrofurantoína	8,1%	0%	9,6%	0%

asintomática; por lo tanto, el médico conocía la sensibilidad antimicrobiana al iniciar el tratamiento, pero en las 3 restantes se indicó en forma empírica sin conocer el antibiograma. En todas ellas la evolución fue satisfactoria.

En 1988, el antimicrobiano más usado fue ampicilina, tanto en ITU alta como baja. Los antimicrobianos para uso como primera elección que siguieron en frecuencia, fueron nitrofurantoína y cotrimoxazol en ITU bajas y gentamicina en pielonefritis aguda.

Como se explicó anteriormente, dado que en el primer período se encontró 35% de resistencia a ampicilina, la norma posterior dejó como primera elección a las cefalosporinas de primera generación. La resistencia actual a ampicilina no se ha modificado significativamente (32%). Sólo en 9,5% de los casos se utilizó dicho fármaco como primera elección en el período 2001.

En el segundo período hubo 7 pacientes que presentaron recaídas del cuadro (6,3%) (Tabla V). Cinco de ellas correspondieron a bacteriuria asintomática. El agente causal fue *Escherichia coli*, en 4 pacientes y en un caso *Klebsiella pneumoniae*. La tasa de recaída en bacteriuria asintomática fue de 8,9% (5 de 56 pacientes). El antimicrobiano utilizado en el primer episodio fue cefradina en 3 de las 5 pacientes.

Tabla IV

ELECCION DEL ANTIMICROBIANO. UNIVERSIDAD CATOLICA. PERIODOS 1988 Y 2001

	Año 1988	Año 2001
Cefalosporina 1ª generación	4,5%	58,5%
Nitrofurantoína	15%	27,6%
Ampicilina	70%	9,5%
Aminoglicósido	1,8%	2,2%
Cotrimoxazol	9%	0%

Tabla V
RECAIDAS Y REINFECCIONES. AÑO 2001

	<i>Bacteri- uria asint</i>	<i>ITU baja</i>	<i>Pielone- fritis ag.</i>	<i>Total</i>
Recaídas	5 (8,9%)	1 (2,3%)	1 (8,3%)	7 (6,3%)
Reinfecciones	2 (3,6%)	2 (4,65%)	0 (0%)	4 (3,6%)

Las otras dos pacientes con recaída correspondieron a una con ITU baja y otra con pielonefritis aguda, ambas por *E. coli*.

Hubo 4 pacientes que presentaron un segundo episodio de ITU (alejado del primero) durante el embarazo (4/111: 3,6%).

DISCUSION

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, cefuroximo, y otros (4, 7, 8). La tasa de cura después de diferentes tratamientos fluctúa entre 70 y 100% (4, 7, 8).

De acuerdo a la evidencia disponible, no hay datos suficientes que permitan hacer una recomendación "universal" para el tratamiento de la ITU en el embarazo, tanto en lo que se refiere a la elección del agente, como a la duración y vía de administración (4). Por ello es que resulta de vital importancia el desarrollo de estudios prospectivos, controlados y metodológicamente adecuados, que nos permitan responder estas interrogantes. Por otra parte, los diferentes centros deben periódicamente, revisar sus resultados en términos de resistencia antimicrobiana *in vitro* de los uropatógenos que se encuentran en su población, la respuesta clínica

(fracaso primario, recaídas, reinfecciones) y los efectos adversos a drogas.

La resistencia que surge clínicamente a los agentes antimicrobianos es generalmente debida a la selección de cepas resistentes en el ambiente, o debido al intercambio de material genético entre diferentes especies. La forma por la cual la mayoría de los organismos se hace resistente es el intercambio de DNA. Para ello, las especies gramnegativas (a la cual pertenecen los agentes más frecuentemente involucrados en ITU, como *E. coli*) pueden hacerse resistentes a través de conjugación (apareamiento de organismos), con transferencia de DNA de un miembro a otro, el cual puede ocurrir tanto entre especies como dentro de ellas. El material genético de DNA transferido, llamado plasmidio, se replica en cada división celular así como el cromosoma. Un plasmidio puede contener un factor R de resistencia, y un microorganismo que contiene este factor produce enzimas que degradan o modifican los antibióticos. Los *tramposones* o "jumping genes" son otra causa de transferencia de resistencia bacteriana. Este segmento de material genético que confiere resistencia antibiótica puede alternar entre los cromosomas y los plasmidios. Ciertos mecanismos específicos de resistencia a determinadas clases de antibióticos puede ser también el resultado de mutaciones en el DNA cromosomal (un evento poco frecuente) o ser adquirido por los métodos recién mencionados (14).

En nuestra experiencia, desde el punto de vista clínico, la bacteriuria asintomática es el cuadro más frecuente. Esto está de acuerdo con la literatura. La evidencia hoy disponible es categórica en que la búsqueda universal de bacteriuria en las embarazadas, idea que compartimos plenamente, reduce significativamente el riesgo de desarrollo de pielonefritis, y por lo tanto de la aparición de insuficiencia renal y *shock* séptico derivado de este cuadro. Existe, además, una reducción significativa desde el punto de vista estadístico, del riesgo de parto

Tabla VI
COMPARACION ENTRE POBLACION, UNIV. CATOLICA Y OTRO CENTRO DE LA R. METROPOLITANA

	UC Año 1988		UC Año 2001		Santa Borja Año 2000	
	Resistente	Intermedio	Resistente	Intermedio	Resistente	Intermedio
Ampicilina	35%	0%	32,6%	0,9%	38,6%	—
Cefazolina	0%	0%	8%	11%	13,7%	—
Gentamicina	0%	33%	3,4%	0%	1,0%	—
Cotrimoxazol	29,1%	0%	31,8%	0%	30,7%	—
Nitrofurantoína	8,1%	0%	9,6%	0%	1,0%	—

prematureo y bajo peso al nacer, cuando los pacientes con bacteriuria asintomática reciben tratamiento adecuado (4, 5, 13).

Entre los dos períodos estudiados se observó una reducción de la frecuencia de pielonefritis aguda desde un 26% a un 10,8%, que puede estar en relación con la solicitud de urocultivo a todas las embarazadas al ingreso a control prenatal, tratamiento oportuno de las bacteriurias y solicitud de urocultivo de control postratamiento.

Escherichia coli es el agente más frecuente en ambos períodos, lo que coincide con otras experiencias nacionales y extranjeras (1-3, 9, 10). El segundo agente en frecuencia es *Streptococcus* grupo B (10,8%) que a su vez es el agente más frecuente en sepsis neonatal precoz, adquirida por el recién nacido desde su madre colonizada, de acuerdo a la experiencia de nuestro centro, coincidente con la del extranjero (15-17).

La resistencia persistentemente alta a ampicilina (sobre el 30%) en ambos períodos concordante con otras publicaciones del medio nacional (2), permite recomendar la no utilización de este antibiótico en forma empírica para ITU. Nos parece adecuado su uso frente a la demostración en el urocultivo de agentes reconocidamente sensibles, como *Streptococcus* grupo B y enterococo, como se hizo en la mitad de las pacientes de nuestra serie en que se optó por esta alternativa. Cotrimoxazol también muestra resistencia mayor al 30%, lo que sumado a los problemas que presenta su uso en el primer trimestre y al final del tercero, indica la conveniencia de evitar también este antimicrobiano.

Gentamicina, aminoglicósido, continúa siendo un antimicrobiano muy efectivo en ITU con una muy baja tasa de resistencia. Dado que su uso es exclusivamente parenteral, no lo utilizamos en pacientes ambulatoria. Lo administramos por vía intravenosa, con dosis ajustada por el peso de la paciente, en intervalos cada 24 horas, para reducir el riesgo de nefrotoxicidad (18). En nuestro centro es el antibiótico de segunda elección en casos de pielonefritis aguda.

Nitrofurantoína, antibiótico con larga tradición en nuestro país, continúa con una sensibilidad bastante adecuada en nuestro medio (mayor al 90%). Si bien tiene la limitación de la tolerancia gástrica, es un agente útil para infecciones urinarias bajas.

Las cefalosporinas, agentes betalactámicos, se han convertido en elementos de gran aplicación en la práctica clínica. Son de baja toxicidad, y útiles en gran cantidad de infecciones. En infección urinaria se han utilizado preferentemente las cefalosporinas

de primera generación, tanto por vía oral como parenteral. Son de excreción renal, útiles en infecciones altas y bajas. También existe experiencia en embarazo con cefalosporinas de segunda y tercera generación (2, 4). En el primer período de nuestra experiencia (1988), la sensibilidad *in vitro* de las cefalosporinas de primera generación era de 100%. A partir de esos resultados se inició su uso en nuestro centro. Catorce años después, con un amplio uso de estos agentes, tanto por nosotros como en general por diferentes centros, la resistencia es de 11%, coincidiendo con lo publicado por el Dr. Ovalle (13%) en una experiencia contemporánea con la nuestra, y también de la región metropolitana (2). En la experiencia de este autor las cefalosporinas de segunda generación muestran una sensibilidad de 99%, lo cual las coloca como alternativa de tratamiento si continuase el aumento de resistencia a las de primera generación.

La alta eficacia clínica y microbiología del tratamiento efectuado en nuestro centro, 93,7%, esta de acuerdo con la literatura internacional (4-6) y permite decir que la terapia hoy ofrecida es adecuada, aunque siempre susceptible de mejorarse.

BIBLIOGRAFIA

1. González P, Correa R, Montiel F y cols: Tratamiento de la infección urinaria durante el embarazo: experiencia en 110 pacientes. Rev Méd Chile 1988; 116: 895-900.
2. Ovalle A, Martínez MA, Wolff M y cols: Estudio prospectivo, randomizado, comparativo de la eficacia, seguridad y costos de cefuroxima vs cefradina en la pielonefritis aguda del embarazo. Rev Méd Chile 2000; 128: 749-57.
3. Gilstrap L, Ramin S: Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28(3): 581-92.
4. Vásquez JC, Villar J: Treatment for symptomatic urinary tract infections during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
5. Smail F: Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
6. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM, Roganti A: Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1. Oxford: Update Software, 2001.
7. Stein GE: Single-dose treatment of acute cystitis with fosfomicin tromethamine. Ann Pharmacother 1998; 32: 215-19.
8. Van Dorsten J, Lenke R, Schiffrin B: Pyelonephritis in pregnancy: the role of in-hospital management and

- nitrofurantoin suppression. *J Reprod Med* 1987; 32: 895-900.
9. Vivaldi E, González E, Conejeros M y cols: Bacteriuria, infección urinaria y pielonefritis. Análisis crítico de los resultados obtenidos entre los años 1958-1978. *Rev Méd Chile* 1979; 107: 1032-35.
 10. Ovalle A, Silva O, Herrera R, González O, Marín J: Antecedentes mórbidos de riesgo y predicción de la infección genitourinaria durante el embarazo. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1989; 54(6): 341-47.
 11. Ovalle A, González P, Roa J y Marín J: Infecciones génito-urinarias y cerclaje en el aborto espontáneo del segundo trimestre y parto prematuro recurrente. *REV CHIL OBSTET GINECOL* 1988; 53(3): 162-71.
 12. Romero R, Mazor M: Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol North Am* 1988; 2: 537-65.
 13. Romero R, Oyarzún E y cols: Meta-analysis of the relationships between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 577-82.
 14. Abarca K, García P, Vial P: Mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. En: *Microbiología Clínica*. Ediciones Universidad Católica de Chile, 1ª ed, 2001.
 15. Decreasing incidence of perinatal group B Streptococcal diseases. United States, 1993-1995. *CDC MMWR* 1997; 46(21): 473-77.
 16. Brozanski B, Sweet R: Effect of screening based prevention policy on prevalence of early-onset group B streptococcal sepsis. *Obstet Gynecol* 2000; 95(4): 496-501.
 17. Tapia JL, Ventura-Juncá P: Infecciones bacterianas. *Manual de Neonatología*. Cap. 25. Editorial Mediterráneo, 2000.
 18. Barza M, Ionnidis J, Capperelli J: Meta-analysis: a single dose of aminoglycosides is as effective as multiple daily dosing with less nephrotoxicity. *BMJ* 1996; 312: 338-45.
-