

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO

RED BIBLIOTECARIA MATÍAS

DERECHOS DE PUBLICACIÓN

Basados en

El Reglamento de Graduación de la Universidad Dr. José Matías Delgado

Capítulo VI, Art. 46

“Los documentos finales de investigación serán propiedad de la Universidad para fines de divulgación”

Publicado bajo la licencia Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual de Creative Commons
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/>



Se permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra siempre que se especifique el autor y el nombre de la publicación y sin objetivos comerciales, y también se permite crear obras derivadas, siempre que sean distribuidas bajo esta misma licencia

Para cualquier otro uso se debe solicitar el permiso a la Universidad

UUMD
07MED
R223 m
2005
Ej. 1

05-1027945

**UNIVERSIDAD DR. JOSE MATIAS DELGADO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
"DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ"
ESCUELA DE MEDICINA**



**"MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS
Y RESPUESTA A ANTIBIÓTICOS EN LA POBLACIÓN DE
JAYAQUE DURANTE JUNIO - OCTUBRE 2004"**

**TESIS DOCTORAL
PARA OPTAR AL TÍTULO DE:
DOCTOR EN MEDICINA**

PRESENTADO POR:

BR. ALFREDO ANTONIO RASCÓN RAMÍREZ

U. J.M.D. BIBLIOTECA



1027945

LA LIBERTAD, EL SALVADOR, FEBRERO 2005.

AUTORIDADES

**UNIVERSIDAD DR. JOSE MATIAS DELGADO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
"DR. LUIS EDMUNDO VASQUEZ"
ESCUELA DE MEDICINA**

RECTOR

DR. DAVID ESCOBAR GALINDO

VICE-RECTOR

LIC. CARLOS QUINTANILLA SCHMIDT

DECANO

DR. JUAN JOSE FERNÁNDEZ

VICE-DECANO

DR. JULIO CESAR RUIZ

SECRETARIO

DR. JOSE ROBERTO FERNÁNDEZ

ASESORA

DRA. LEONOR MURILLO DE LINARES

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso por brindarme la fortaleza,
sabiduría y conocimiento.

A mis padres, hermanos y novia, gracias por su apoyo
incondicional y sus valiosos consejos.

A mi asesora, gracias por guiarme y
apoyarme en este proyecto.

A Lic. González, gracias por capacitarme
en las técnicas microbiológicas que
utilice para elaborar este proyecto.

A todo el personal de la Unidad
de Salud de Jayaque.

A todos los pacientes.

INDICE



Autoridades	i
Agradecimientos	ii
Índice	iii
Resumen	iv
I. Planteamiento del Problema	1
II. Justificación e Importancia	4
III. Antecedentes	6
IV. Objetivos	10
V. Marco Teórico-Conceptual	11
VI. Sistema de Hipótesis	57
VII. Metodología	58
VIII. Resultados	67
IX. Discusión	86
X. Conclusiones	95
XI. Recomendaciones	98
XII. Bibliografía	100
XIII. Anexos	103

MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS Y RESPUESTA A ANTIBIÓTICOS EN LA POBLACIÓN DE JAYAQUE DURANTE JUNIO – OCTUBRE 2004.

Linares M, Leonor⁽¹⁾; Rascón R, Alfredo⁽²⁾

Palabras claves: Urocultivo, Resistencia *In Vitro*, respuesta clínica, multirresistencia.

Introducción: Para el año 2003 en El Salvador, las infecciones de vías urinarias representaron un 4.17% (3ª causa) del total de consultas. La gran mayoría de estas no fueron confirmadas por urocultivo, debido a que muchos centros de salud no cuenta con el servicio de bacteriología; sin embargo, los pacientes recibieron antibióticoterapia.

Objetivo: Determinar la prevalencia de infección de vías urinarias en una población con sintomatología urinaria, conocer los uropatógenos más usuales y en las cepas aisladas determinar el patrón de Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos disponibles en el cuadro básico de medicamentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, que son los utilizados para el manejo ambulatorio inicial de esta patología.

Diseño: Estudio tipo analítico, prospectivo; realizado en el período de Junio a Octubre de 2004 en la Unidad de Salud de Jayaque, La Libertad. Las personas estudiadas fueron pacientes del sexo masculino o femenino con edades comprendidas entre los 12 y 75 años de edad y que refirieron signos o síntomas positivos a infección aguda de las vías urinarias. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, lactancia, secreción uretral, automedicación con antibióticos en la semana previa, hipersensibilidad a los antibióticos en estudio, retraso mental y rehusarse a participar en el estudio.

Resultados: Se analizaron 53 muestras de orina, de las cuales 25 (47%) presentaron crecimiento bacteriano $\geq 100\ 000$ Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de un solo microorganismo. El principal agente bacteriano aislado de las muestras de orina de los pacientes con cultivo positivo fue la *Escherichia coli* en 17 (68%). Se encontraron tasas de Resistencia de 88% para Amoxicilina y Nitrofurantoína; 48% para Trimetropin-Sulfametoxazol y 44% para Ciprofloxacina. De las 17 cepas de *Escherichia coli* aisladas, 16 (94%) fueron multirresistentes: 2 a Amoxicilina, Nitrofurantoin o Ciprofloxacina; 4 a Amoxicilina y Nitrofurantoina; 5 a Amoxicilina, Nitrofurantoina y Trimetropin-Sulfametoxazol y 5 a los 4 antibióticos. Solo una cepa fue sensibles a todos los antibióticos.

Conclusiones: Las tasas de resistencia *In Vitro* de todas las cepas aisladas para los 4 antibióticos en estudio muestran un notable y alarmante incremento en relación a otros estudios publicados. La respuesta desfavorable a la terapia con Amoxicilina y su alta tasa de resistencia lo hace inapropiado para el manejo empírico de las infecciones de vías urinarias. La mayoría de pacientes que recibieron Trimetropin-Sulfametoxazol o Ciprofloxacina tuvieron respuesta adecuada a la terapia y a pesar del aumento en sus tasas de resistencia *In Vitro* aún son efectivos en el tratamiento empírico de estas infecciones. El surgimiento de cepas de *Escherichia coli* multirresistente es alarmante ya que en el futuro limitará el número de antibióticos disponibles para tratar las infecciones causadas por estas bacterias.

(1) Jefa del Departamento de Microbiología de la Escuela de Medicina de la Universidad Dr. José Matías Delgado.

(2) Egresado de Doctorado en Medicina de la Universidad Dr. José Matías Delgado.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección de vías urinarias es una de las causas de morbilidad más importantes del humano, en todo el mundo⁽¹⁻³⁾. En El Salvador, de acuerdo a estadísticas del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, para el año 2003 las infecciones de vías urinarias representaron un 4.17% (3ª causa) del total de consultas, siendo responsables de 369,056 visitas a consultorios externos y de emergencia por dicha patología en el país⁽¹²⁾. En la mayoría de los casos el diagnóstico se realizó por clínica y hallazgos en el general de orina.

En Estados Unidos se estima que cada año un 11% de las mujeres se les diagnosticará una infección del tracto urinario; además se calcula que la probabilidad de que una mujer a lo largo de su vida desarrolle una infección de las vías urinarias es aproximadamente de un 60%. Anualmente en Estados Unidos la cistitis aguda es responsable de 3.6 millones de visitas médicas, principalmente para mujeres entre 18 – 75 años, siendo responsables de un costo directo de \$1.6 Billones⁽⁷⁾.

La magnitud global de las infecciones de vías urinarias puede ser estimada por el número de visitas al consultorio del médico, que puede ser tan alto como de 6 a 8 millones por año en Estados Unidos (la mayoría cistitis) y también por los ingresos hospitalarios estimados en más de 100,000 por año (la mayoría pielonefritis)⁽⁷⁾.

Luego de un episodio inicial de infección hasta un 25 – 50% de las mujeres pueden experimentar una recurrencia esporádica dentro del mismo año; y un 3 – 5% de las mujeres pueden presentar episodios recurrentes de infección de vías urinarias en los años siguientes⁽⁷⁻⁹⁾.

En la Unidad de Salud del Municipio de Jayaque, La Libertad, las consultas por infección de vías urinarias de acuerdo al registro diario de consultas para los años 2001, 2002 y 2003 fueron 322 (2.⁶⁴%), 347 (2.⁷⁹%) y 398 (3.⁰⁹%) respectivamente.

La gran mayoría de estas no fueron confirmadas por urocultivo, debido a que la Unidad no cuenta con servicio de bacteriología; sin embargo, todos los pacientes recibieron tratamiento con antibióticos, aunque este fue empírico y prescrito en base a la experiencia del médico tratante. En ninguno de los casos hubo seguimiento.

En muchas ocasiones el manejo de las infecciones de vías urinarias puede ser difícil por la alta y creciente tasa de resistencia a los antibióticos que poseen algunas bacterias frecuentemente implicadas en dicha patología y algunos de los regímenes empíricos están mostrando tasas de recurrencia altas⁽²³⁻²⁵⁾.

Ha sido demostrado que muchos pacientes con infección de vías urinarias no tratadas o inadecuadamente tratadas pueden llegar a presentar daño renal y evolucionar a hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica o sepsis, patologías de mayor gravedad; que ponen en peligro la vida del paciente⁽¹⁻⁷⁾. Lo anterior enfatiza la importancia del problema.

En nuestro país, disponemos de algunos estudios, realizados por médicos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social y por Egresados de Licenciatura en Laboratorio Clínico de la Universidad de El Salvador, los cuales muestran que la bacteria *Escherichia coli* es el agente más usual de infección de vías urinarias tanto en el ambiente hospitalario como en la comunidad, mostrando una frecuencia que oscila del 50 al 70%⁽³¹⁻³⁴⁾.

El Perfil de Sensibilidad y Resistencia en el país, a los diversos antibióticos de los uropatógenos más frecuentes en nuestro medio muestran tasas de Resistencia a los antibióticos de: 87.⁵⁰% para Ampicilina, 45.⁶⁰ – 69.⁵⁶% para Trimetropin-Sulfametoxazol, 32.⁹⁰ – 61.¹⁰% para Nitrofurantoína y 11 – 20% para Ciprofloxacina⁽³¹⁻³⁸⁾. Vale la pena recalcar que estos datos se refieren en su mayoría a cepas hospitalarias, debido a que solo uno de los estudios consultados realizados en el país con cepas comunitarias, investigó la sensibilidad y resistencia a los antibióticos y solo lo hizo para Nitrofurantoína, Gentamicina y Amikacina; mostrando un tasa de resistencia considerablemente más baja que la mostrada por las cepas hospitalarias (*Ver tabla A*).

Es importante mencionar que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social compra medicamentos genéricos, los cuales pueden mostrar diferencias importantes en sus características de Biodisponibilidad, Farmacodinamia y Farmacocinética con los antibióticos originales.

El presente estudio pretende determinar ¿Cuál es la prevalencia de los agentes bacterianos aerobios responsables de las Infecciones de Vías Urinarias en la población usuaria de la Unidad de Salud de Jayaque y cuales son sus respectivos patrones de sensibilidad y resistencia a los antibióticos disponibles en el cuadro básico de medicamentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, que son los utilizados para el manejo ambulatorio inicial de las Infecciones de Vías Urinarias?

II. JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA

Según estadísticas del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, en El Salvador las infecciones de vías urinarias representaron la 3ª causa de consulta médica para el año 2003 y la 5ª causa para los años 2002 y 2001 siendo responsables de 369,056, 374,590 y 284,955 consultas respectivamente en consultorios externos y de emergencia. De estas el 15 - 16% fueron consultas subsecuentes (que pudieron ser debidas a falla en el tratamiento inicial, recaídas o recurrencias)⁽¹²⁾. Para el año 2003 el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social gastó en compra de antibióticos un aproximado de \$ 12 Millones, lo cual representa un poco más del 10 % del presupuesto asignado a esa Cartera de Estado. En la Unidad de Salud del Municipio de Jayaque para el año 2003, de acuerdo al Kardex de Farmacia, el gasto en Antimicrobianos en general ascendió a \$5,477.²⁹.

Siendo las infecciones de vías urinarias un problema creciente de salud pública y de gran magnitud, es indispensable conocerlo a cabalidad para brindar un manejo adecuado e integral al problema; además es sumamente importante evitar hacer mal uso de los antibióticos, ya que al prescribirlos de forma indiscriminada y a veces sin una indicación clara, se favorece la generación de bacterias multirresistentes. Lo antes mencionado se debe con frecuencia a la falta de información sobre el problema por parte del médico, aunado a la ausencia de regulación para el uso de los antibióticos por parte de las autoridades locales y a la carencia de programas de vigilancia de resistencia a los antimicrobianos. En este contexto se hace indispensable identificar las bacterias aerobias que más frecuentemente son causa de infecciones de vías urinarias en nuestra población, y principalmente conocer sus características de Sensibilidad y Resistencia a los antibióticos disponibles en las

unidades de primer nivel de atención, que son utilizados para el manejo ambulatorio empírico de las infecciones de vías urinarias.

La información brindada por esta investigación será de suma utilidad e importancia ya que permitirá conocer los agentes bacterianos más comunes responsables de las infecciones de vías urinarias en una población, lo cual podemos suponer que algo similar está sucediendo en el resto del país. La evaluación *In Vitro* de los patrones de Sensibilidad y Resistencia a los antibióticos actualmente disponibles, utilizados para el manejo empírico inicial de las infecciones urinarias y la determinación de si continúan siendo efectivos contra las bacterias más comunes y si existe concordancia entre la respuesta clínica del paciente y los resultados obtenidos *In Vitro*, serán conocimientos de mucho valor para definir lineamientos sobre el manejo inicial de estas infecciones, sobretodo para los médicos que trabajan en el interior del país, en donde los recursos de laboratorio con que se cuentan son muy limitados.



III. ANTECEDENTES

La distribución de las infecciones del tracto urinario es mundial; puede presentarse a cualquier edad, aunque es mayor su incidencia durante la lactancia, la etapa sexual activa de la mujer y durante el embarazo⁽¹⁻³⁾. Internacionalmente se menciona a la enterobacteria *Escherichia coli* como el patógeno causal más frecuente de las infecciones de vías urinarias, variando entre 70 – 90% en los diferentes estudios publicados. Se conoce que la resistencia a los antimicrobianos de los agentes causantes de infecciones de vías urinarias es cada vez más común y es motivo de profunda preocupación; muchos patógenos son ahora multirresistentes, siendo las infecciones por éstos microorganismos particularmente difíciles de tratar^(1-8, 23-25).

En el Reino Unido, donde se mantiene una vigilancia constante sobre el apareamiento de resistencia a los antimicrobianos, para el año 1999 publicaron que aproximadamente el 50% de los patógenos responsables de infecciones del aparato urinario adquiridas en la comunidad eran resistentes a la Amoxicilina, considerando a dicho antimicrobiano inapropiado para el tratamiento empírico de estas infecciones; la resistencia de esas bacterias al Trimetropin-Sulfametoxazol y la Nitrofurantoína fue de 30 y 15% respectivamente²⁸⁾.

En Estados Unidos el Dr. Stamm y cols. publicaron en Febrero de 1999 un estudio en el cual analizaron la resistencia a los antimicrobianos de las bacterias aisladas de 4,342 muestras de orina de mujeres, por 5 años consecutivos de 1992 a 1996. Ellos encontraron un aumento significativo en la prevalencia de la resistencia a la Amoxicilina y al Trimetropin-Sulfametoxazol; pasando de ser del 29% en 1992 a 36% en 1996 para la Amoxicilina y del 12% en 1992 a 18% en 1996 para el Trimetropin-Sulfametoxazol;

además mencionan que la resistencia a la Nitrofurantoína y a la Ciprofloxacina se mantuvieron inferiores al 10% para todas las muestras estudiadas⁽²⁹⁾.

En Argentina, la Organización Panamericana de la Salud puso en marcha un programa para la vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos, dicho programa se desarrolló desde Enero 1995 hasta Diciembre 1996 e incluyó 23 laboratorios de Instituciones públicas y privadas. Ellos utilizaron el método de difusión en agar de Kirby-Bauer para determinar la sensibilidad a los antimicrobianos siguiendo las recomendaciones del Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS) de los Estados Unidos⁽³⁰⁾. Estudiaron 11,909 muestras de orina de pacientes ambulatorios que adolecían de infección en el aparato urinario y encontraron que la tasa de resistencia al Trimetropin-Sulfametoxazol fue del 31% para cepas de *Escherichia coli*, 27% para cepas de *Klebsiella pneumoniae* y 25% para cepas de *Proteus mirabilis*; las tasas de resistencia a la Nitrofurantoína encontradas son de 5% para cepas de *Escherichia coli* y 50% para cepas de *Klebsiella pneumoniae*⁽³⁰⁾.

En 1991, se llevó a cabo un estudio descriptivo en pacientes diabéticos ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Médico-Quirúrgico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, cuya principal causa de ingreso fue infección de vías urinarias. El estudio tuvo una duración de 20 semanas e incluyó 31 pacientes. En dicho estudio se demostró que el principal agente bacteriano aislado fue la *Escherichia coli* (70.⁹⁶%) seguido de las bacterias *Klebsiella pneumoniae* (9.⁶⁸%), *Stafilococo epidermidis* (6.⁴⁵%) y *Proteus mirabilis* (3.⁴³%). En ese mismo estudio se estableció una resistencia antimicrobiana considerable de 100% para Penicilina, 87.⁵% para Ampicilina, 80% para Acido Nalidíxico, 69.⁵% para Trimetropin-Sulfametoxazol y 61% para Nitrofurantoína. Para los siguientes

antibióticos, la mayoría de las bacterias mostró baja resistencia, de 19% para Ceftriaxona, 20% para Ciprofloxacina, 24% para Cefotaxina, 43% para Gentamicina y 45% para Amikacina⁽³¹⁾. El estudio no incluyó la determinación de Sensibilidad para Amoxicilina.

Durante el período de Enero a Abril del año 1995, en el Hospital de Maternidad, se realizó un estudio sobre las infecciones de vías urinarias en las mujeres embarazadas que consultaron en este centro de atención. El estudio incluyó 88 muestras de orina y se demostró que el principal agente responsable de estas infecciones fue la bacteria Escherichia coli (60.2%), seguido de Staphylococcus coagulasa negativa (10.2%), Enterobacter agglomerans (6%) y Serratia marcencens (3.4%). Además se demostró que la Escherichia coli (principal agente causal) exhibía una multiresistencia antimicrobiana considerable y alarmante de 88% para Ampicilina, 42% para Gentamicina, 36% para Cloranfenicol, 46.5% para Trimetropin-Sulfametoxazol, 32.9% para Nitrofurantoína y 11% para Ciprofloxacina⁽³²⁾.

En Agosto del año 1999 se analizaron las muestras de orina de 70 pacientes que fueron referidos de la consulta externa del Hospital San Juan de Dios de San Miguel para realizárseles urocultivo y antibiograma. En este estudio encontró que la principal bacteria causal sigue siendo la Escherichia coli (54.3%), seguido de Klebsiella spp (12.8%), Staphylococcus coagulasa negativa (9%) y Enterobacter aerogenes (5.7%); además se demostraron tasas de resistencia antimicrobiana de 32.8% para Nitrofurantoína, 21.5% para Gentamicina, 10.52% para Cefotaxima, 2.63% para Ceftriaxona y 10% para Amikacina⁽³³⁾.

Durante Agosto-Octubre del año 2000, se analizaron 54 urocultivos positivos realizados en el Laboratorio Clínico de la Unidad de Salud Barrios de San Salvador; en dicho estudio se encontró que la principal bacteria aislada fue la *Escherichia coli* (72%), seguido de *Klebsiella spp* (10%), *Enterobacter spp* (6%) y *Pseudomona spp* (6%). Además en este estudio se correlacionó los hallazgos en el examen general de orina con los resultados del Urocultivo. Encontraron que los parámetros más frecuentes en el grupo con urocultivo positivo fueron: nitritos (89%), piuria > 10 leu x C (93%) y bacteriuria abundante (89%). En este estudio no se investigó la sensibilidad y resistencia a los antibióticos⁽³⁴⁾.

TABLA A. FRECUENCIA DE UROPATÓGENOS EN EL SALVADOR

Estudio-Año	N	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Stafilococo epidermidis</i>	<i>Pseudomona spp</i>
HMQ-ISSS 1991	31	70.96%	9.68%	3.23%	6.45%	3.23%
H. Maternidad 1997	88	60.20%	---	1.1%	10.20%	---
H. San Miguel 1999	70	54.30%	12.80%	1.4%	9%	2.8%
Unidad Barrios 2000	54	72%	10%	4%	---	6%

TABLA B. TASA DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA EN EL SALVADOR

Estudio-Año	Ampicilina	TMP-SMX	Nitrofuranos	Ciprofloxacina	Gentamicina	Amikacina
HMQ* 1991	87.50%	69%	61%	20%	42%	44%
HNM* 1997	88%	46.50%	33%	11%	42%	---
HSJD* 1999	---	---	33%	---	21.50%	10%

* HMQ: Hospital Médico Quirúrgico; HNM: Hospital Nacional de Maternidad; HSJD: Hospital San Juan de Dios San Miguel

En general, se puede apreciar que la prevalencia de los uropatógenos en Hospitales de diferentes ciudades del país se mantienen con ligeras variantes. Los resultados de la resistencia a los antimicrobianos es más heterogénea, pero siempre muestran que el problema es serio y hace imperativo implementar estrategias para disminuirla⁽³¹⁻³⁴⁾.

IV. OBJETIVOS

A. GENERALES

- Determinar la prevalencia de Infección de Vías Urinarias confirmada por urocultivo, en una población con sintomatología urinaria en la comunidad de Jayaque.
- Determinar en las cepas aisladas el patrón de Sensibilidad y Resistencia a los Antimicrobianos disponibles en Cuadro Básico de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, que son los utilizados para el manejo ambulatorio inicial de esta patología.

B. ESPECÍFICOS

1. Identificar las bacterias aerobias causantes de las infecciones de vías urinarias en la Comunidad del Jayaque.
2. Reconocer algunos de los factores de riesgo asociados a las infecciones de vías urinarias en la población de estudio.
3. Establecer los patrones de Sensibilidad y Resistencia *In Vitro* a los antimicrobianos: Amoxicilina, Trimetropin-Sulfametoxazol, Ciprofloxacina y Nitrofurantoína en las bacterias aisladas.
4. Evaluar la respuesta clínica a la antibioticoterapia empírica inicial.
5. Evaluar la concordancia de la respuesta clínica con los resultados de Sensibilidad y Resistencia obtenidos *In Vitro*.

V. MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL



INTRODUCCIÓN

El tracto urinario consiste en: los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra. Desde el punto de vista anatómico las infecciones agudas de las vías urinarias pueden subdividirse en 2 grandes categorías: la infección de las vías inferiores (uretritis, cistitis y prostatitis) y la infección de las vías superiores (pielonefritis aguda y absceso renal y perinéfrico).⁽¹⁻⁶⁾ Las infecciones en estos diversos puntos pueden producirse de forma conjunta o independiente, y ser asintomáticas o presentar alguno de los síndromes clínicos que se describirán a continuación. Las infecciones de la uretra y la vejiga a menudo se consideran superficiales (mucosas), mientras que la prostatitis, pielonefritis y supuración renal indican invasión tisular.⁽¹⁾

En 1956, Kass popularizó el uso de cultivos cuantitativos para el diagnóstico de infección del tracto urinario.⁽³⁾ Desde el punto de vista microbiológico, existe infección de las vías urinarias cuando se detectan microorganismos patógenos en la orina, la uretra, la vejiga, el riñón o la próstata.⁽¹⁾ En la mayor parte de los casos, el crecimiento de 10^5 microorganismos por mililitro en una muestra de orina adecuadamente recogida "en limpio" a mitad de la micción, indica la existencia de infección.⁽¹⁻⁶⁾ Sin embargo, en algunos casos de infección urinaria verdadera puede faltar la bacteriuria significativa.⁽¹⁾ Sobretodo en los pacientes sintomáticos, un número menor de bacterias (10^2 a 10^4 por mL de orina recogida en mitad de la micción) puede significar infección.⁽¹⁻⁶⁾

Las infecciones que recidivan después del tratamiento antibiótico pueden ser debidas a la persistencia de la misma cepa infectante original o a la reinfección por una nueva cepa.⁽¹⁻⁸⁾

Las infecciones recidivantes por la misma cepa que aparecen en las dos semanas siguientes a la suspensión del tratamiento pueden ser consecuencia de una infección renal o prostática no curada (denominadas *recidivas*) o de una colonización vaginal o intestinal persistente que ocasiona una rápida reinfección de la vejiga.⁽¹⁻⁶⁾

Recibe el nombre de *síndrome uretral agudo* el conjunto de síntomas de disuria, micción imperiosa y polaquiuria no acompañados de bacteriuria significativa.⁽¹⁾ Esta definición carece de precisión anatómica, ya que muchos casos así denominados son en realidad infecciones de la vejiga; además dado que en estos pacientes se suelen identificar los agentes causales, el término de síndrome que implica una causa desconocida, resulta inadecuado.⁽¹⁻⁴⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Desde el punto de vista epidemiológico, las infecciones de las vías urinarias se deben subdividir entre las que acompañan al cateterismo (hospitalarias) y las ajenas al mismo (ambulatorias).⁽¹⁾ En ambos casos, la infección puede ser sintomática o asintomática. Las infecciones agudas son muy frecuentes en los pacientes sin catéter (más en mujeres) y son las responsables de más de 6 millones de consultas anuales en Estados Unidos.⁽¹⁾ Estas infecciones se dan en el 1 al 3% de las jóvenes de edad escolar y después su incidencia aumenta marcadamente al comenzar la actividad sexual en la adolescencia.⁽¹⁾ La inmensa mayoría de las infecciones sintomáticas agudas afecta a las mujeres jóvenes y son raras en

los varones de menos de 50 años.⁽¹⁻⁸⁾ La bacteriuria asintomática es bastante frecuente en las personas de edad avanzada, sean varones o mujeres.^(1-6,14)

Según estadísticas estadounidenses, se estima que al menos un 11% de las mujeres reportan haber presentado un episodio de Infección del Tracto Urinario durante el curso de cualquier año dado; además se calcula que la probabilidad de que una mujer a lo largo de toda su vida tenga una Infección de Tracto Urinario es del 60%.⁽⁷⁾ La magnitud de las infecciones urinarias puede juzgarse por la visita al consultorio del médico, que pueden ser tan altos como de 6,000,000 a 8,000,000 por año en los Estados Unidos (la mayoría cistitis); o por los ingresos hospitalarios, estimados en más de 100,000 al año (la mayoría pielonefritis aguda).⁽¹¹⁾ Hablando de costos, la cistitis aguda en mujeres entre 18 y 75 años de edad es responsable de un costo directo de \$1.6 Billones en los Estados Unidos.⁽⁷⁾ Luego de un episodio de infección inicial, la mayoría de mujeres tienen recurrencias esporádicas y de un 25 a 50% presentarán otra infección dentro del mismo año.⁽⁹⁾

De acuerdo a estadísticas del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, para el año 2003 las infecciones de vías urinarias representaron un 4.17% del total de consultas, siendo responsables de 369,056 visitas a consultorios externos y de emergencia por dicha patología, de las cuales el 15.6% fueron visitas subsecuentes (las cuales pudieron ser debido a fallas en el tratamiento inicial, recaídas o recurrencias –no hay datos-); la tasa de incidencia de las infecciones de vías urinarias para el 80% de nuestra población es de 5,744 por cada 100,000 habitantes.⁽¹²⁾

ETIOLOGÍA

Muchos microorganismos distintos pueden infectar las vías urinarias, pero los agentes más habituales, con gran diferencia, son los bacilos Gram negativos. *Escherichia coli* origina el 80% de las infecciones agudas en los pacientes sin catéter, cálculos ni anomalías anatómicas.⁽¹⁻¹⁰⁾ Otros bacilos Gram negativos, especialmente *Klebsiella* y *Proteus*, dan cuenta de un porcentaje menor de infecciones no complicadas.⁽¹⁾ Las especies de *Proteus* producen gran cantidad de ureasa (actúa sobre la urea para producir amoníaco, haciendo que la orina se vuelva alcalina) y las especies de *Klebsiella* sintetizan cantidades masivas de polisacáridos capsulares y por ello, ambos predisponen a la formación de cálculos y son los agentes que se aíslan más a menudo en los pacientes con litiasis.^(1,3) *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* adquieren una importancia creciente en las infecciones recurrentes y en las asociadas a manipulaciones urológicas, cálculos u obstrucción y son los principales protagonistas en las infecciones hospitalarias asociadas al catéter.⁽¹⁻⁴⁾

Los cocos Gram positivos desempeñan un papel menor en las infecciones de vías urinarias; sin embargo *Staphylococcus saprophyticus*, es un estafilococo coagulasa negativo responsable del 10 al 15% de las infecciones agudas sintomáticas de las vías urinarias en mujeres jóvenes.⁽¹⁻³⁾ Los enterococos y *Staphylococcus aureus* producen infecciones con cálculos renales o sometidos a técnicas instrumentales previas.⁽¹⁾ El aislamiento de *Staphylococcus aureus* en la orina debe despertar la sospecha de una infección bacteriémica del riñón.⁽⁶⁾

Alrededor de un tercio de las mujeres con disuria y polaquiuria presentan un número no significativo de bacterias en los cultivos de orina tomados a mitad de la micción, o bien

cultivos totalmente estériles.⁽¹⁾ Los pacientes con síntomas urinarios agudos, piuria y orina estéril (incluso la obtenida mediante aspiración suprapúbica), los agentes etiológicos importantes son los de transmisión sexual y productores de uretritis, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y virus del herpes simple; estos agentes se encuentran casi siempre en mujeres sexualmente activas con nuevos compañeros sexuales.⁽¹⁻⁴⁾ En los tejidos prostático y renal de pacientes con prostatitis y pielonefritis agudas se han aislado *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*, que probablemente sean también responsables de algunas de estas infecciones.⁽¹⁾

Los virus son causa infrecuente de infección del tracto urinario. Los adenovirus causan cistitis hemorrágica aguda en niños y algunos adultos jóvenes, a menudo en epidemias; otros virus relacionados con infección son los Citomegalovirus, Poliomavirus y Hantavirus.⁽⁵⁾ La colonización de la orina de los pacientes sondados o diabéticos por *Cándida* y otras especies de hongos es frecuente y en ocasiones progresa a una infección invasiva sintomática.⁽²⁾ El protozoo *Trichomonas vaginalis* puede producir uretritis tanto en hombres como en mujeres, pero es considerado más a menudo como una causa de vaginitis.⁽¹⁾ Las infestaciones por *Schistosoma haematobium* provoca inflamación de la vejiga, habitualmente hematuria; los huevos penetran en la pared de la vejiga y en las infestaciones graves, pueden producir intensas reacciones granulomatosas y calcificación de los huevos.⁽⁵⁾ El cáncer de vejiga se relaciona con las infestaciones crónicas, aunque se desconoce su mecanismo.⁽⁵⁾ La obstrucción del uréter como consecuencia de los cambios inflamatorios inducidos por los huevos puede desembocar también en hidronefrosis.⁽⁵⁾

PATOGENIA

Las vías urinarias deben considerarse como una unidad anatómica única, conectada por una columna continua de orina que se extiende desde la uretra hasta el riñón.⁽¹⁾ En la inmensa mayoría de las infecciones, las bacterias llegan a la vejiga a través de la uretra (*ruta ascendente*); a partir de ahí pueden seguir ascendiendo, y es probable que éste sea el camino habitual de la mayor parte de las infecciones del parénquima renal.⁽¹⁻⁵⁾ El introito vaginal y la porción distal de la uretra están normalmente colonizados por difteroides, especies de estreptococos, lactobacilos y especies de estafilococos, pero no por los bacilos Gram negativos intestinales que suelen ocasionar las infecciones de las vías urinarias.⁽¹⁻³⁾

Los microorganismos Gram negativos enterales que residen en el intestino colonizan el introito, la piel periuretral y la porción distal de la uretra antes de los episodios de bacteriuria y durante los mismos.⁽¹⁾ Los factores predisponentes a dicha colonización siguen sin ser bien conocidos, pero probablemente impliquen una alteración de la flora perineal normal, ya sea causada por antibióticos, por otras infecciones genitales o por dispositivos anticonceptivos, especialmente diafragmas y espermicidas.⁽²⁾ Es probable que pequeños números de bacterias periuretrales consigan alcanzar con frecuencia la entrada de la vejiga, proceso facilitado en algunos casos por el masaje uretral durante la cópula.⁽¹⁾ El que se produzca o no infección de la vejiga dependerá de la interacción entre la virulencia de la cepa, el tamaño del inóculo y los mecanismos locales y sistémicos de defensa del huésped.⁽⁸⁾

En circunstancias normales las bacterias que se asientan en la vejiga son eliminadas rápidamente, en parte por los efectos de flujo y dilucionales de la micción, pero también

como consecuencia de las propiedades antibacterianas de la orina y de la mucosa vesical.⁽¹⁾ La orina de la vejiga, debido sobretodo a su elevada concentración de urea y a su alta osmolaridad, inhibe o mata las bacterias en muchas personas normales.⁽³⁾ Las secreciones prostáticas también poseen propiedades antibacterianas. La proteína de Tamm-Horsfall rica en manosa, compite con las bacterias por los receptores celulares específicos, evitando su adhesión a ellos.⁽³⁾ Los polimorfonucleares de la pared de la vejiga también parecen desempeñar un papel en la eliminación de la bacteriuria. No se conoce bien el papel de los anticuerpos elaborados localmente.⁽⁵⁾

La pielonefritis hematógica (*ruta descendente*) se produce casi siempre en pacientes debilitados ya sea por enfermedades crónicas o por tratamientos inmunosupresores.⁽¹⁾ Las infecciones renales metastásicas por estafilococos o candidas pueden ser la consecuencia de una bacteriemia o fungemia diseminadas a partir de focos distantes de infección en huesos, piel, endotelio o cualquier otro lugar.⁽⁶⁾

CIRCUNSTANCIAS QUE INFLUYEN EN LA PATOGENIA

A) SEXO Y ACTIVIDAD SEXUAL.

La uretra femenina es especialmente proclive a la colonización por bacilos Gram negativos del colon, debido a su escasa longitud (unos 4 cms) es menos eficaz como barrera contra la infección.⁽¹⁻⁵⁾ El acto sexual provoca la introducción de bacterias en la vejiga y guarda una relación en el tiempo con la aparición de cistitis, por lo que parece tener importancia en la patogenia de las infecciones urinarias en las mujeres jóvenes.⁽¹⁾ Para mujeres jóvenes con cistitis aguda previa e historia sexual frecuente o reciente; la Odds Ratio para cistitis aguda durante 48 horas posteriores a la cópula sexual es mayor al 60%.⁽⁹⁾ Se ha demostrado que

la micción después del coito reduce el riesgo de cistitis, eliminando las bacterias introducidas durante el acto sexual.⁽¹⁾ La utilización de diafragmas, espermicidas o ambos altera profundamente la flora bacteriana normal del introito, lo que se ha acompañado de aumentos marcados de la colonización vaginal por *E. coli* y del riesgo de infección urinaria.⁽¹⁻⁵⁾

La menopausia produce atrofia genital, dejando más exteriorizado el meato uretral, al mismo tiempo se produce una falta de trofismo hormonal sobre los tejidos parauretrales, dando lugar a cistitis frecuentes; en las mujeres postmenopáusicas se presentan recurrencias 3 a 5 veces por año.⁽¹⁵⁾ También es frecuente, por esta etapa, la relajación del suelo perineal que facilita la producción de prolapsos; el cistocele es la pérdida del ángulo uretrovesical posterior y ocasiona vaciamiento vesical incompleto con aumento de la orina residual que lleva a la aparición de cistitis a repetición, el diagnóstico se establece mediante la exploración con la mujer en posición de litotomía primero en reposo y después durante la realización de un esfuerzo.⁽¹⁵⁾

El riesgo de infecciones urinarias incrementa con la edad, especialmente cuando existen condiciones asociadas como deterioro del vaciamiento vesical y/o pobres hábitos de higiene perineal.⁽⁵⁾ En varones, la prostatitis y obstrucción uretral debida a hipertrofia prostática son importantes factores predisponentes de bacteriuria.⁽¹⁻⁸⁾ La falta de circuncisión se ha identificado como factor de riesgo de infección urinaria en recién nacidos y adultos jóvenes, esto relacionado con la colonización del interior de prepucio y de la uretra con microorganismos fecales.⁽¹⁻³⁾ La homosexualidad también se acompaña de un mayor riesgo de cistitis, probablemente relacionada con el coito anal.⁽¹⁾

Por último, los varones con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y recuentos bajos de células TCD4 presentan mayor riesgo tanto de bacteriuria como de infecciones urinarias sintomáticas.⁽¹⁾



B) EMBARAZO.

Se detectan infecciones urinarias en el 2 al 8% de las mujeres embarazadas.⁽¹⁾ Las infecciones sintomáticas de las vías superiores, en particular son extremadamente frecuentes durante el embarazo; un 20 – 30% de las mujeres gestantes con bacteriuria asintomática desarrollan posteriormente pielonefritis.⁽¹⁾ Esta predisposición a las infecciones de las vías superiores durante el embarazo se debe a cambios anatómicos y hormonales que provocan la disminución del tono y del peristaltismo ureterales y la incompetencia temporal de las válvulas vesicoureterales.⁽¹⁻³⁾ El sondaje de la vejiga durante el parto o después del mismo produce infecciones adicionales. Las infecciones urinarias durante el embarazo, sobretodo las que afectan las vías superiores, pueden hacer que aumente la prevalencia de partos prematuros y de mortalidad del recién nacido.⁽¹⁵⁾

C) OBSTRUCCIÓN.

Cualquier obstáculo al libre flujo de la orina (tumor, estenosis, cálculo o hipertrofia prostática) produce hidronefrosis y una frecuencia mucho mayor de infección de las vías urinarias.⁽¹⁾ Cuando hay una orina residual de más de 2 – 3 ml, es más probable que se produzca infección.⁽⁵⁾ La infección sobreañadida a la obstrucción puede conducir a una rápida destrucción del tejido renal. Por tanto, en presencia de infección es de la máxima importancia reparar las lesiones obstructivas.⁽⁵⁻⁶⁾ Por otra parte, cuando la obstrucción es pequeña y no progresa ni se acompaña de infección, es preciso ser muy cautos a la hora de

intentar la corrección quirúrgica; la introducción de infección en tales casos puede ser más lesiva que una obstrucción menor no corregida que no altere significativamente la función renal.⁽¹⁻⁴⁾

D) DISFUNCIÓN NEUROGENA DE LA VEJIGA.

Los procesos que interfieren con la innervación de la vejiga y provocan la pérdida del control neurológico de la vejiga y de los esfínteres, tales como las lesiones de la médula espinal, paraplejía, tabes dorsal, la esclerosis múltiple, diabetes y otras enfermedades, pueden acompañarse de infección urinaria, que puede iniciarse por el uso de catéteres para drenar la vejiga y está favorecida por la prolongada estasis urinaria de la vejiga.⁽¹⁻⁶⁾ Todas las mujeres con diabetes que requieren tratamiento farmacológico poseen aproximadamente dos veces más riesgo de cistitis que las mujeres no diabéticas.⁽⁸⁾ Un factor sobreañadido es la desmineralización ósea debida a la inmovilización, que produce hipercalciuria, formación de cálculos y uropatía obstructiva.⁽⁶⁾

E) REFLUJO VESICoureTERAL.

Definido como el reflujo de la orina desde la vejiga hasta los uréteres y, en ocasiones hasta la pelvis renal. El reflujo vesicoureteral se produce durante la micción o al elevarse la presión de la vejiga.⁽¹⁻²⁾ En la práctica, existe reflujo vesicoureteral cuando es posible demostrar un movimiento retrógrado del material radioopaco o radioactivo durante la cistouretrografía miccional.⁽¹⁾ El reflujo vesicoureteral es frecuente en los niños con anomalías anatómicas de las vías urinarias y predispone a infecciones ascendentes y lesión renal.⁽⁵⁾ Parece razonable investigar el reflujo en cualquier persona que presente un fallo

inexplicable del crecimiento renal o que tenga cicatrices renales, ya que la infección urinaria por sí sola no constituye una explicación suficiente de estas anomalías.⁽¹⁻³⁾

F) FACTORES DE VIRULENCIA.

Los factores de virulencia bacterianos influyen mucho en la probabilidad de que una determinada cepa, una vez introducida en la vejiga provoque una infección urinaria.⁽¹⁾ La mayor parte de las cepas de *E. coli* que originan infecciones urinarias sintomáticas en los pacientes no cateterizados pertenece a un pequeño número de serogrupos O, K y H específicos, que producen hemolisina y comparten algunos caracteres "uropatógenos".⁽³⁾ La adherencia de las bacterias a las células uroepiteliales es un primer paso decisivo para el comienzo de la infección. Tanto en *E. coli* como en *Proteus*, las fimbrias (apéndices superficiales proteináceos en forma de pelos) sirven de mediadores para la fijación de las bacterias a receptores específicos de las células epiteliales que contienen sustancias como la metil manosa; la unión de las fimbrias a estos receptores es inhibida en presencia de manosa.^(2,3) Los antígenos polisacáridos ácidos de la cápsula (K) se asocian con la capacidad para producir pielonefritis y se sabe que permiten que las cepas de *E. coli* puedan resistir las defensas del huésped por inhibición de la fagocitosis.⁽³⁾

Además las cepas que producen pielonefritis suelen elaborar hemolisina (funcionan como toxinas lesivas para las membranas) y poseen aerobactina (un sideróforo de los consumidores de hierro) y son resistentes a la acción bactericida del suero humano.^(3,5) Sin embargo, en los enfermos con anomalías estructurales o funcionales de las vías urinarias, las infecciones están motivadas por cepas bacterianas carentes de estas propiedades

uropatógenas, lo que implique que dichas propiedades no son necesarias para provocar la infección de unas vías urinarias anómalas.⁽¹⁾

G) FACTORES GENÉTICOS.

Hay cada vez más indicios de los factores genéticos del huésped influyen en la susceptibilidad a la infección urinaria.⁽¹⁾ El número y tipo de receptores de las células uroepiteliales a los que se adhieren las bacterias están, al menos en parte, determinados genéticamente. Muchas de estas estructuras son componentes de los antígenos del grupo sanguíneo y están presentes tanto en los eritrocitos como en las células uroepiteliales.⁽¹⁾

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La posibilidad de cistitis en una mujer con disuria, urgencia urinaria y hematuria macroscópica es aproximadamente el 50%; los síntomas que sugieren vaginitis o cervicitis, tales como irritación o descarga vaginal, reducen la posibilidad de cistitis hasta un 20%.⁽⁹⁾ Una combinación de síntomas específicos como disuria y frecuencia urinaria en ausencia de irritación o descarga vaginal elevan la probabilidad de cistitis mayor al 90%.⁽⁹⁾ Cuando una mujer que ha padecido previamente cistitis, presenta síntomas sugestivos de recurrencia, existe un 84 a 92% de posibilidad de que una infección esté presente.⁽⁹⁾

La presencia de microorganismos patógenos en el tracto urinario induce una respuesta inflamatoria, la cual causa destrucción tisular y un dolor característico como quemante y frecuencia urinaria; el daño al parénquima renal que ocurre en la pielonefritis resulta en dolor en los flancos, fiebre y otros síntomas sistémicos.⁽²⁾ Sin embargo, los signos y síntomas clínicos no son fidedignos para el diagnóstico ni la localización exacta de la

infección urinaria.⁽¹⁻⁶⁾ Muchos pacientes con bacteriuria significativa (incluidos algunos con infección de las vías superiores) son completamente asintomáticos.⁽¹⁾

Dos tercios aproximadamente de los pacientes con bacteriuria significativa y síntomas de cistitis presentan una infección de las vías inferiores, mientras que alrededor de un tercio padecen una infección silenciosa de las vías superiores.⁽¹⁾ Los signos y síntomas de pielonefritis, aunque habitualmente sugestivos, no siempre indican una infección alta.⁽¹⁻²⁾

De las mujeres que presentan disuria y polaquiuria, solo el 60 al 70% tienen bacteriuria significativa.⁽¹⁻³⁾ No existe un examen adecuado para diferenciar si la infección es alta o baja. El recuento del número y tipo de bacterias es un método diagnóstico sumamente importante. Por lo general, el recuento del número de bacterias en las muestras de orina emitidas permite distinguir las contaminaciones de la verdadera bacteriuria; el criterio tradicionalmente utilizado con esta finalidad es el recuento de $\geq 10^5$ colonias bacterianas por mL⁽¹⁻¹⁰⁾ Sin embargo en las mujeres sintomáticas con piuria, un recuento de 10^2 a 10^4 de colonias bacterias de *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus* o *S. saprophyticus* por mL de orina tomada a mitad de la micción suele indicar infección y no contaminación.⁽¹⁻³⁾

En los pacientes sin síntomas, antes de iniciar un tratamiento deben estudiarse bacteriológicamente dos muestras de orina consecutivas y en ambas deben demostrarse 10^5 o más bacterias de una única especie por mL.⁽¹⁶⁾ Asimismo, la bacteriuria de cualquier grado en la orina aspirada mediante punción suprapúbica o una bacteriuria de 10^2 o más bacterias por mL en la orina obtenida mediante sondaje suelen indicar infección.⁽¹⁻³⁾ En algunas circunstancias (tratamiento antibiótico, urea elevada, osmolaridad alta, pH bajo) la

orina inhibe la multiplicación bacteriana, dando lugar a un recuento relativamente bajo de colonias bacterianas en presencia de infección.⁽³⁾ Por este motivo, no deben utilizarse soluciones antisépticas para lavar la región periuretral antes de recoger una muestra de orina.⁽¹⁻⁵⁾

El estudio microscópico de la orina de los pacientes sintomáticos puede ser de gran utilidad diagnóstica. La bacteriuria microscópica, que se valora mejor utilizando la tinción de Gram en orina sin centrifugar, se encuentra en más del 90% de las muestras de pacientes cuyas infecciones se acompañan de unos recuentos de colonias iguales o superiores a 10^5 por mL, y es un hallazgo muy específico.⁽³⁾ La presencia de bacterias en el examen microscópico de la orina es un signo firme de infección, pero su ausencia no excluye el diagnóstico.⁽¹⁾ Es frecuente que las bacterias no puedan detectarse microscópicamente en las infecciones con recuentos de colonias bajos (10^2 a 10^4 /mL).⁽¹⁶⁾

La piuria es un indicador muy sensible de infección de las vías urinarias en los pacientes con síntomas; ya que existe piuria en casi todos los pacientes con infecciones urinarias bacterianas agudas, por lo que su ausencia pone en duda el diagnóstico.⁽³⁾ El método de las “tiras reactivas” para la estearasa leucocitaria es menos sensible que el estudio microscópico para la identificación de la piuria, pero constituye una alternativa útil cuando no es posible la microscopía.⁽¹⁾

La existencia de piuria en ausencia de bacteriuria (piuria estéril) puede indicar infección por bacterias poco habituales, como *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycobacterium tuberculosis* o por hongos.⁽¹⁻⁹⁾



CISTITIS (infección de la vejiga).

Los pacientes con disuria, polaquiuria, micción imperiosa y dolor suprapúbico suelen padecer una cistitis.⁽¹⁾ La orina suele volverse turbia a simple vista (debido a la presencia de células de pus y bacterias), maloliente y en el 30% de los casos aproximadamente, sanguinolenta (hematuria).⁽⁵⁾ En la mayor parte de los casos se detectan leucocitos y bacterias en el examen de la orina no centrifugada.⁽³⁾ En general, la exploración física sólo revela hiperestesia de la uretra o de la zona suprapúbica.⁽¹⁾ Cuando existe lesión genital o secreción vaginal, sobretodo con menos de 10^5 bacterias por mL en el cultivo de la orina, debe pensarse en patógenos causantes de uretritis, vaginitis o cervicitis, como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Tricomonas*, *Cándida* y Virus del Herpes simple.⁽¹⁻⁶⁾ Unas manifestaciones generales acusadas, como fiebre de más de 38.3°C , náuseas y vómitos, así como la hiperestesia en el ángulo costovertebral, suelen indicar una infección renal concomitante; sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no asegura que la infección se limite a la vejiga y la uretra.⁽¹⁻⁴⁾

PIELONEFRITIS AGUDA (infección del parénquima renal).

Los síntomas suelen aparecer rápidamente en unas horas o un día y comprenden fiebre con temperatura $\geq 39.4^{\circ}\text{C}$, escalofríos, náuseas, vómitos y diarrea.⁽¹⁾ Puede o no haber síntomas de cistitis. La exploración física revela hiperestesia marcada a la presión profunda en uno o ambos ángulos costovertebrales o a la palpación abdominal profunda.⁽¹⁻⁴⁾ La mayoría de los pacientes presentan leucocitosis marcada, piuria con cilindros leucocitarios en la orina y bacterias detectables en la tinción de Gram de una muestra de orina no centrifugada.⁽¹⁻⁶⁾

Durante la fase aguda de la enfermedad puede haber hematuria, pero si persiste después de remitir las manifestaciones agudas de la enfermedad se valorará la posibilidad de un cálculo, un tumor o una tuberculosis.⁽¹⁾ Las manifestaciones de pielonefritis aguda suelen remitir con el tratamiento en 48 a 72 horas; sin embargo la bacteriuria o la piuria pueden persistir a pesar de la ausencia de síntomas.⁽³⁾ Si la fiebre y el dolor en flanco persiste 72 horas después de la terapia, se deberán repetir los urocultivos y realizarse una Ultrasonografía o una Tomografía Computarizada en busca de absceso perinéfrico o intrarrenal, anormalidades urológicas u obstrucción.⁽¹⁻⁶⁾

URETRITIS.

Aproximadamente un 30% de las mujeres con disuria, polaquiuria y piuria agudas poseen urocultivos en muestras de orina a mitad de la micción que son negativos o presentan un crecimiento bacteriano no significativo.⁽¹⁾ Clínicamente, no es fácil distinguir a esta de las mujeres que tienen cistitis. En las mujeres cuya enfermedad es de comienzo gradual, sin hematuria ni dolor suprapúbico y con síntomas de más de 7 días de evolución, debe sospecharse una infección por clamidias o gonococos.⁽¹⁻⁶⁾ El antecedente adicional de un cambio reciente de pareja sexual, especialmente si la misma ha padecido recientemente una uretritis gonocócica o por clamidias, debe hacer sospechar una infección de transmisión sexual, al igual que un hallazgo de una cervicitis mucopurulenta.⁽¹⁻³⁾

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA.

Se define como la presencia de $\geq 10^5$ UFC/ml en al menos 2 cultivos de orina de una muestra obtenido de medio chorro por técnica "limpia" en pacientes asintomáticos.⁽¹⁴⁾ La importancia de esta definición es que la bacteriuria asintomática puede estar asociada con

pielonefritis, hipertensión, enfermedad renal o complicaciones durante el embarazo.⁽¹⁻⁴⁾ La prevalencia de bacteriuria asintomática en mujeres saludables entre 18 y 40 años es aproximadamente del 5%, y se incrementa con la edad hasta $\geq 20\%$ en mujeres adultas mayores.⁽¹⁴⁾ El riesgo de desarrollar enfermedad sintomática del tracto urinaria en pacientes con bacteriuria asintomática es del 8%⁽¹⁴⁾ (dentro de la siguiente semana posterior al diagnóstico). Los principales factores de riesgo son: uso reciente de diafragma conteniendo espermicida y cópula sexual reciente.⁽¹⁻¹⁰⁾



COLECCIÓN DE LA MUESTRA

Existen tres técnicas para obtener una muestra de orina: la recogida “limpia” durante la porción media de la micción, el cateterismo vesical y la aspiración suprapúbica.⁽²⁾ Las últimas dos técnicas son invasivas y se utilizan solo en ciertas circunstancias. La técnica más aceptable y utilizada es la de la porción media de la micción, teniendo el cuidado de seguir una técnica “limpia” al recolectar la muestra; para lo cual antes de brindar una muestra de orina debe realizarse lo siguiente: lavado del área vulvar o el pene utilizando solo agua (no utilizar soluciones antisépticas), debe ser la primera orina de la mañana, y recoger la muestra durante la segunda porción de la micción.⁽¹⁶⁾

Los recipientes que se utilizan para almacenar la muestra deben ser estériles y preferentemente de superficie ancha. La orina es un excelente medio de cultivo, por lo cual toda muestra debe ser transportada prontamente al laboratorio y ser procesada en las siguientes 2 horas posterior a su colección; si existe retraso en su transporte o procesamiento, las muestras deben ser refrigeradas a 4°C por un máximo de 24 horas.⁽¹⁶⁾ En el mercado, existen sistemas de preservación disponibles como el ácido bórico, glicerol y

formato de sodio que pueden mantener la población bacteriana estable en la orina a temperatura ambiente por 24 horas. Estos sistemas de preservación no muestran ventajas sobre la refrigeración a 4°C, sin embargo son muy útiles y convenientes para el transporte de muestras de orina desde áreas remotas. ^(2,16)

PRUEBAS EXPLORATORIAS

A) **La tinción de Gram:** es quizá el método más rápido, menos costoso, confiable y probablemente la prueba exploratoria más sensible para identificar aquellas muestras de orina que contienen un número mayor a 10^5 UFC/ml. ⁽³⁾ En la orina no centrifugada, la presencia de al menos un microorganismo observado con el objetivo de inmersión (examinando 20 campos) se correlaciona con bacteriuria significativa ($\geq 10^5$ UFC/ml). ^(2,3) En el Gram del sedimento centrifugado, la presencia de 10 ó más leucocitos por mm^3 , se correlaciona con 10^5 UFC/ml. ⁽³⁾ La sensibilidad y especificidad de estos hallazgos es mayor al 90%. ⁽¹⁾ El número de polimorfonucleares (PMN) excretados por hora, es el mejor indicador del estado del huésped; los pacientes con más de 400,000 PMNs excretados por hora en orina están probablemente infectados y la presencia de más de 8 PMNs/ mm^3 correlaciona bien con esta tasa de excreción y con la presencia de infección. ^(2,3)

B) **Prueba de Griess** para presencia de la enzima *Nitrato Reductasa* (producida por los más comunes patógenos del tracto urinario) ha sido incorporado sobre tiras reactivas, que adicionalmente poseen la prueba para la *Estearasa Leucocitaria*, una enzima producida por los neutrófilos polimorfonucleares. ^(2,3) La reducción del nitrato (componente normal de la orina) a nitrito por la enzima Nitrato Reductasa es un indicador de bacteriuria, tiene una sensibilidad de un 40 a 80% y una especificidad del 92 al 100%; sin embargo hay muchas causas de falsos negativos: dietas pobres en nitratos (legumbres y hortalizas), las

infecciones por estafilococos, enterococos y *Pseudomonas* no producen reducción de nitratos, lo mismo que las muestras diferentes a la primera de la mañana las cuales no han tenido tiempo de permitir la reducción.⁽³⁾ La presencia de la enzima Estearasa Leucocitaria es un indicador de piuria, posee una sensibilidad del 75 al 95% y la especificidad del 94 al 98%.⁽³⁾

C) Existen otras pruebas rápidas basadas en técnicas de bioluminiscencia, de citometría de flujo y turbidimetría tales como: Filtra Check-UTI colorimetric filtration system, UTI screen Bacterial ATP assay, The Urien ID card.^(1-3,15) Dichas técnicas no se detallarán debido a que son poco utilizados y no se encuentran disponibles en nuestro medio.^(3,16)

TÉCNICA DEL CULTIVO DE ORINA

1. Utilice una asa de alambre calibrada en 0.001 ml para inocular; fláméela y no permita que toque ninguna superficie.
2. Mezcle la orina minuciosamente y remueva la tapadera del recipiente; si la orina se colectó en un tubo de diámetro pequeño, la superficie de tensión puede alterar la cantidad de muestra tomada con el asa, por lo tanto debemos considerar el uso de una pipeta cuantitativa si la muestra no puede ser transferida a un recipiente más grande.
3. Introduzca el asa verticalmente dentro de la orina para permitir que ésta se adhiera al asa.
4. Extienda el asa cargada de orina sobre la superficie de la placa de agar. Se utilizará la técnica standard (*Ver anexo 1*).
5. Sin volver a flamear el asa, nuevamente introdúzcala verticalmente en la orina y siembre la muestra una segunda placa de agar. Repita este paso con cada placa de agar.
6. Incube la(s) placa(s) por un período mínimo de 24 horas a 35° - 37°C. Las colonias son contadas en cada placa; el número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) es

multiplicado por 1000 (asa calibrada en 0.001 ml) para determinar el número de microorganismos por mililitro en la muestra original.

7. Reincube las placas sin crecimiento bacteriano o con colonias pequeñas por un tiempo adicional de 24 horas, antes de descargar las placas.

8. Almacene el asa (con el mango hacia abajo) en un tubo de ensayo tapado en posición vertical para prevenir los dobleces, con lo cual el asa perdería su calibración.⁽²⁾

INTERPRETANDO LOS RESULTADO DEL CULTIVO

En personas sanas, el tracto urinario es estéril, aunque la región distal de la uretra está colonizada por organismos comensales, entre los que se incluyen organismo fecales y periuretrales.⁽¹⁶⁾ Como las muestras de orina se recogen habitualmente por micción en un recipiente estéril, es normal que se contaminen con flora periuretral durante su obtención. Sin embargo, la infección puede distinguirse de la contaminación por métodos cuantitativos de cultivo.⁽¹⁻²⁾

Habitualmente la orina infectada colectada por la técnica de muestra “limpia” medio chorro, contiene sólo una única especie bacteriana y contiene más de 10^5 organismos/ml (fuerte indicador de infección); por el contrario, la orina contaminada tiene generalmente menos de 10^4 organismos/ml y contiene a menudo más de una especie bacteriana.⁽¹⁶⁾ La verdadera infección urinaria asociada a recuentos menores a 10^5 UFC/ml puede ocurrir en: infantes y niños, hombres, pacientes cateterizados, personas que recientemente han recibido tratamiento con antimicrobianos, personas que toman grandes cantidades de fluidos, los que tienen síntomas y piuria concomitante, pacientes que adolecen de obstrucción urinaria o padecen de pielonefritis adquirida por expansión hematógica.⁽²⁾ Para el criterio tradicional

de 10^5 UFC/ml del chorro medio de la orina colectada por técnica “limpia”, la especificidad es alta pero la sensibilidad es solo del 50%; reduciendo el umbral a 10^3 UFC/ml en casos de mujeres jóvenes con síntomas de cistitis, se eleva la sensibilidad considerablemente con una mínima reducción de la especificidad.⁽¹⁻⁵⁾

IDENTIFICACIÓN MICROBIOLÓGICA

Las enterobacterias es el grupo más común de bacilos Gram negativos cultivados en el laboratorio y se encuentran entre las bacterias patógenas más comunes, junto con estafilococos y estreptococos.⁽¹⁹⁾

- **COLORACIÓN DE GRAM.** Es una técnica muy útil para entre dos grandes grupos de bacterias, las Gram positivas y Gram negativas; basado en las propiedades físicas y químicas diferentes de estas bacterias (*Ver anexo 2*).⁽¹⁷⁾
- **CULTIVO.** La *E. coli* y la mayor parte de las otras bacterias entéricas forman colonias lisas, circulares, convexas, con bordes bien diferenciados. Las colonias de *Enterobacter* son similares pero un poco más mucoides. Las colonias de *Klebsiella* son grandes, muy mucoides y tienden a confluir cuando la incubación se prolonga. Algunas cepas de *E. coli* producen hemólisis en agar sangre.⁽¹⁹⁾
- **CARACTERÍSTICAS DE CRECIMIENTO** (*ver tabla 1*). Para la diferenciación bioquímica pueden emplearse los patrones de fermentación de los carbohidratos y la actividad de las enzimas descarboxilasas y otras enzimas. Los cultivos sobre medios “diferenciales” con colorantes especiales y carbohidratos (como Eosina-Azul de

Metileno, MacConkey o desoxicolato) distinguen las colonias fermentadoras de lactosa (pigmentada) de las no fermentadoras de lactosa (no pigmentadas) y permite una identificación presunta rápida de las bacterias entéricas.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

TABLA 1		
IDENTIFICACIÓN PRESUNTA RÁPIDA DE BACTERIAS ENTÉRICAS GRAMNEGATIVAS EN ORINA		
Fermentación rápida de lactosa	Fermentación lenta de lactosa	No fermentación de lactosa
<p><u>Escherichia coli:</u> Brillo metálico sobre medio diferencial, dotado de motilidad, colonias no viscosas, aplanadas.</p> <p><u>Enterobacter aerogenes:</u> Colonias elevadas, sin brillo metálico, con frecuencia motiles, crecimiento más viscoso.</p> <p><u>Klebsiella pneumoniae:</u> Muy viscoso, crecimiento mucoide, no motil.</p>	<p>Serratia, Providencia</p>	<p><u>Proteus spp:</u> Swarming sobre agar, hidrólisis rápida de la urea (olor amoniacal).</p> <p><u>Pseudomonas spp:</u> Pigmentos solubles, olor dulzaino, fluorescencia azul-verdosa.</p>

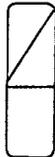
Tomado de Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg, 16ª Edición.

Muchos medios complejos se han diseñado para ayudar a la identificación de las bacterias entéricas; uno de estos medios es el agar de tres azúcares y hierro (TSI, del inglés Triple Sugar Iron -Ver anexo 3-), con frecuencia empleado para diferenciar salmonellas y shiguelas de otros bacilos entéricos gramnegativos en los coprocultivos.⁽¹⁹⁾ El medio contiene 0.1% de glucosa, 1% de sacarosa, 1% de lactosa, sulfato ferroso (para detectar la producción de H₂S), extracto de tejido (sustrato proteínico para crecimiento) y un indicador de pH (rojo fenol).⁽¹⁷⁾ Se vierte en un tubo de ensayo para producir medio con una porción

inclinada y un fondo profundo y se inoculan las bacterias introduciéndolas por picadura hasta el fondo.⁽¹⁸⁾ Si solo se fermenta la glucosa, la parte inclinada y el fondo al principio se tornan amarillos por la pequeña cantidad de ácido producida; conforme los productos de la fermentación son subsecuentemente oxidados a CO₂ y H₂O y liberados y, continúa la descarboxilación oxidativa de las proteínas con formación de aminas, el agar inclinado se torna alcalino (rojo). Cuando fermentan lactosa o sacarosa se produce tanto ácido que el medio inclinado y el fondo permanecen de color amarillo (ácido).⁽¹⁸⁾ Los microorganismos productores de ácido sobre la porción inclinada y ácido y gas (burbujas) en el fondo son otras bacterias entéricas (ver tabla 2).⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

TABLA 2

REACCIONES BASICAS DE LAS ENTEROBACTERIAS TRIPLE SUGAR IRON AGAR

Alk/A gas	Alk/A no gas	A/A gas	Alk/A H ₂ S	A/A H ₂ S	POSIBLES ESPECIES
					
+	+	+	-	-	<i>Escherichia coli</i>
+	+	-	-	-	<i>Serratia spp</i>
+	-	+	-	-	<i>Enterobacter</i>
-	-	-	+	+	<i>Proteus</i>
-	-	-	+	-	<i>Klebsiella</i>

Tomado Diagnostic Microbiology Bailey & Scott's, 9th Edition.

- *PRUEBA DE MOVILIDAD.* (Ver anexo 3) La motilidad es una importante prueba diferencial entre las Enterobacterias y otras bacterias. Por ejemplo: las bacterias del género *Klebsiella* carecen de movilidad, característica que las diferencia del resto de bacterias que sí poseen movilidad (Ver tabla 3). El método más rápido y directo para detectar la motilidad es el examen microscópico (objetivo de inmersión 1000X) de un preparado al fresco de organismos tomados de las colonias aisladas en las placas o caldos incubados a temperatura ambiente por 2 a 4 horas.⁽²⁾

Si observamos un movimiento “útil” y con dirección (es decir, se desplaza) de una o varias bacterias, así como en sentido opuesto al flujo corriente de todas las bacterias dentro del campo, es un indicativo de motilidad. La motilidad debe distinguirse del “movimiento browniano”, el cual involucra a todos los organismos visibles por igual y aparece como un movimiento tembloroso, más que verdadera motilidad.⁽²⁾

La motilidad también puede ser evaluada por el crecimiento bacteriano en Medio Semi-sólido para Motilidad. El medio es preparado en tubos de ensayo con una profundidad de 5 cms o más; se inoculan los microorganismos con una aguja bacteriológica en posición vertical en el centro del agar, introduciéndola a una profundidad de 2 cms y se incuba por 18 – 24 horas a 35°C. La movilidad se pone en evidencia cuando aparece una onda de crecimiento oscuro a partir del sitio de inoculación.⁽²⁾

- *PRUEBA DEL INDOL* (Ver anexo 3). La enzima Triptofanasa degrada el aminoácido Triptófano en peptona y compuestos intermediarios de indol y ácido indolacético. Los microorganismos se hacen crecer en un medio rico en Triptófano.⁽¹⁷⁾ La habilidad de los

organismos para degradar el aminoácido Triptófano puede ser evaluado por la prueba del Indol detectando los productos de la Triptofanasa.⁽¹⁸⁾ Se utiliza reactivo de Kovac (contiene Dimetilaminobenzaldehído).⁽²⁾ La reacción del indol con un aldehído resulta en un producto coloreado final; se observará un anillo de color rosado alrededor de la interfase entre el medio y el reactivo, el cual asciende a la superficie.⁽¹⁷⁾ Las bacterias que presentan prueba de Indol positiva son: *Escherichia coli* y algunas especies de *Klebsiella*, *Proteus* y *Citrobacter*; lo cual las diferencia del grupo *Serratia* y *Enterobacter* (Ver tabla 3).

- **PRUEBA ROJO DE METILO Y VOGES PROSKAUER** (Ver anexo 3). Los organismos que utilizan la glucosa pueden seguir dos vías metabólicas: producir abundante ácido y productos finales como acetato, que es un metabolito intermedio del piruvato; o puede metabolizar componentes del carbono a acetoína y butanediol, los cuales son de un pH más neutro.⁽²⁾ La prueba de Rojo de Metilo y Voges-Proskauer detecta la presencia de los productos finales de estas dos divergentes vías metabólicas. Los tubos de caldo (5 ml por tubo) contienen peptonas, glucosa y buffer (amortiguador) y se incuban con una tapadera floja a 35° - 37°C por un período mínimo de 48 horas.⁽¹⁷⁾

Si los organismos al metabolizar la glucosa siguen la ruta de la fermentación mixta de ácidos se detectará por el cambio de color de rosado a rojo por el indicador Rojo de Metilo (indicando $\text{pH} < 4.5$), tales como: *Escherichia coli* y *Proteus*; pero si siguen la ruta de la fermentación del Butanediol, se producirá un cambio a color rosado (indicando que el pH del medio es > 6), tales como: *Klebsiella* y *Serratia* (Ver tabla 3).⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

- *PRUEBA HIDRÓLISIS DE UREA (Ver anexo 3)*. La habilidad de los organismos para hidrolizar la urea a amonio y CO₂ se determina clásicamente por la inoculación de gran cantidad de microorganismos en un agar que contenga urea (Agar Urea Christensen).⁽¹⁷⁾ Los organismos deben ser dispensados en todo el caldo para un mejor resultado; el medio se incuba a 37°C preferentemente en baño maría o un pequeño incubador. Los organismos fuertemente ureasa-positivos comienzan a producir productos alcalinos, los cuales cambian el indicador rojo fenol de rojo a púrpura en minutos.⁽¹⁸⁾ Los tubos deben ser examinados a los 10 minutos, 30 minutos, 1 hora y varias horas después de la inoculación. Esta prueba es particularmente útil para identificación de *Proteus* y *Providencia spp* (Ver tabla 3).⁽²⁾
- *UTILIZACIÓN DE CITRATO (Ver anexo 3)*. Algunos microorganismos son capaces de utilizar un sólo substrato como única fuente de carbono. La habilidad para utilizar el citrato ayuda a diferenciar a los miembros de la familia de las Enterobacteriaceae, así la *Klebsiella*, *Serratia* y algunas especies de *Proteus* dan la prueba positiva y las diferencia de la *Escherichia coli* que da la prueba negativa (Ver tabla 3).⁽¹⁷⁾

Se utiliza medio Agar Citrato de Simmon y se prepara en tubos de ensayo. La reacción requiere oxígeno, por lo cual los microorganismos son inoculados en la superficie del agar, a lo largo de toda la porción inclinada del agar (bisel); se incuba con el tapón entreabierto a 35°C por 24 horas hasta un máximo de 4 días.⁽¹⁸⁾ El crecimiento del microorganismo en la superficie del bisel y cambio de color del indicador de verde a azul es evidencia de una prueba positiva, indicando que el microorganismo es capaz de crecer y producir acetato y otros productos alcalinos finales. Algunos organismos citrato-positivos son capaces de

utilizar el sustrato sin producir suficiente reacción alcalina para cambiar el indicador de pH.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Un crecimiento abundante en el bisel sin coloración azul, puede indicar una prueba positiva, pero esta debe ser repetida con menos inóculo.⁽²⁾

TABLA 3

PATRONES DE REACCIÓN BIOQUÍMICA EN PRUEBAS PRIMARIAS PARA ENTEROBACTERIAS COMUNES DE IMPORTANCIA CLÍNICA.

PRUEBA	<i>Escherichia</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Proteus</i>	<i>Serratia</i>
Motilidad	±	+	---	+	+
Glucosa	+	+	+	+	+
Sacarosa	±	+	+	±	+
Gas	+	+	±	±	±
Citrato	---	+	+	±	+
Indol	+	---	±	±	---
Rojo de Metilo	+	---	±	+	±
Voges-Proskauer	---	+	+	---	+
Ureasa	---	---	±	+	---
TSI bisel	A	Alc	A	Alc	Alc
TSI fondo	AG	AG	AG	AG	A

Tomado de Microbiología Médica de Jawetz, Melnick y Adelberg, 16ª Edición.

+ la mayor parte de las cepas (≥ 90%); ± variable; --- escasas cepas positivas (≤ 10%)

A = ácido; Alc = alcalino; G = gas.

La *Escherichia coli* ocasiona reacciones positivas para indol, fermentación de manitol y produce gas a partir de glucosa; los aislados a partir de la orina pueden identificarse con rapidez como *E. coli* por hemólisis sobre agar sangre, la morfología típica de las colonias con "brillo" iridiscente sobre un medio diferencial como el agar EMB y la prueba positiva en la mancha de indol.⁽¹⁹⁾ Las especies de *Klebsiella* muestran crecimiento mucoso, grandes cápsulas de polisacáridos, ausencia de motilidad y por lo general dan pruebas

positivas para lisina descarboxilasa y el citrato. La mayor parte de *Enterobacter* dan resultado positivo en las pruebas de motilidad, citrato y ornitina descarboxilasa.⁽¹⁹⁾ La *Serratia* produce DNasa, lipasa y gelatinasa. Las *Klebsiellas*, *Enterobacter* y *Serratia* suelen dar reacciones de Voges-Proskauer positiva. Las especies de *Proteus* se mueven de manera muy activa por medio de flagelos peritrico y dan como resultado Swarming sobre medio sólido, son positivos a ureasa y pueden identificarse por la formación rápida de color rojo en el medio de urea de Christensen.⁽¹⁹⁾

El género *Staphylococcus* contiene al menos 30 especies; las tres de importancia clínica son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus saprophyticus*.⁽¹⁹⁾ El primero es Coagulasa-positivo, que lo diferencia de las otras especies. El *Staphylococcus saprophyticus* es una causa relativamente común de infecciones del aparato urinario en mujeres jóvenes. Los estafilococos son células esféricas de casi 1µm de diámetro dispuestas en grupos irregulares; en líquidos de cultivo también se observan cocos únicos en parejas, tétradas y cadenas.⁽¹⁹⁾

Los estafilococos están desprovistos de motilidad y no forman esporas. Los estafilococos crecen con facilidad sobre casi todos los medios bacteriológicos en condiciones aerobias, crecen con mayor rapidez a 37°C; sobre medios sólidos las colonias son redondas, lisas, prominentes, brillantes, de color gris, amarillo o blanco. Los estafilococos producen catalasa, que los diferencia de los estreptococos, fermentan lentamente muchos carbohidratos y producen ácido pero no gas.⁽¹⁷⁾ En general, el *Staphylococcus saprophyticus* es no pigmentado, no hemolítico y coagulasa-negativo.⁽¹⁸⁾



MÉTODO KIRBY-BAUER

Es una manera muy sencilla de determinar la susceptibilidad de los microorganismos a los antibióticos, consiste en inocular en una placa con agar de Müller Hinton una suspensión de microorganismos y permitir la difusión del antibiótico en el medio de agar. Un disco de papel filtro impregnado con un determinado antibiótico es aplicado en la superficie de la placa de agar conteniendo el microorganismo que va a ser evaluado.⁽²⁾

Como la sustancia es difundida desde el papel filtro hacia el agar, la concentración disminuye en proporción directa a la distancia de difusión. En una particular distancia para cada disco, el antibiótico es diluido hasta un punto en el cual ya no logra inhibir el crecimiento microbiano. La efectividad de un antibiótico en particular queda demostrado por la presencia de zonas de inhibición de crecimiento. Estas zonas de inhibición aparecen como áreas claras alrededor del disco del cual la sustancia con actividad antimicrobiana se difundió. El diámetro de estas zonas puede ser medido con una regla y el resultado de tal experimento constituye el antibiograma.⁽¹⁷⁾

El agar de Müller Hinton se considera el mejor para pruebas rutinarias de susceptibilidad bacteriana por las siguientes razones: a) posee una buena reproducibilidad para las pruebas de susceptibilidad, b) es baja en inhibidores de sulfamidas, Trimetropin y tetraciclina, c) da un crecimiento satisfactorio de la mayoría de los patógenos no exigentes y d) se ha conseguido gran cantidad de datos y experiencia sobre las pruebas de sensibilidad realizadas con este medio.⁽²⁰⁾

La preparación del medio Müller Hinton incluye los siguientes pasos:

1. Deberá prepararse a partir de una base deshidratada comercialmente disponible y siguiendo las instrucciones del fabricante.
2. Inmediatamente después de haberlos autoclavado se deja enfriar a 45 – 50°C en un baño de agua.
3. El medio recién preparado y enfriado se verterá en placas de Petri situadas sobre una superficie horizontal, hasta que se obtenga una profundidad uniforme aproximada de 4 mm; ello corresponde a 25-30 ml para placas con un diámetro de 100 mm.
4. El agar se dejará enfriar a temperatura de la habitación y, a menos que la placa vaya a utilizarse el mismo día, se almacenará en un refrigerador (2 a 8°C).
5. Las placas se utilizarán antes de los 7 días después de su preparación, a menos que se hayan tomado las adecuadas precauciones para minimizar la evaporación, como su introducción en bolsas de plástico.⁽²⁰⁾

El agar debe tener un pH entre 7.2 y 7.4 a temperatura de la habitación y, por lo tanto debe ser investigado después de gelificar el medio. Si el pH es demasiado bajo, ciertas drogas pueden aparecer con pérdida de potencia (ejemplo: aminoglucósidos y macrólidos), mientras que otros agentes pueden mostrar un exceso de actividad (ejemplo: las penicilinas). Si el pH es demasiado alto puede esperarse que se produzcan los efectos opuestos.⁽²⁰⁾

La superficie del agar debe estar húmeda pero no puede haber gotas de humedad sobre el medio ni en la parte interior de la tapa de Petri cuando ésta vaya a ser inoculada. Si existe exceso de humedad en las placas, éstas deben colocarse en incubador (35°C) o bajo la influencia de un flujo laminar a temperatura de habitación y con las tapas entreabiertas, hasta que el exceso de humedad superficial se pierda por evaporación (10-30 minutos).

Para adecuar la densidad del inóculo destinado a una prueba de susceptibilidad, se debe utilizar un patrón de turbidez equivalente al patrón 0.5 de Mc Farland.⁽²⁰⁾ De un cultivo de agar placa se seleccionan al menos de 3 a 5 colonias, bien aisladas, del mismo tipo morfológico; la superficie de cada colonia es tocada con un asa y el cultivo se transfiere a un tubo que contiene de 4 a 5 ml de un caldo adecuado, como el caldo Trypticase soya. El cultivo en caldo es incubado a 35°C hasta que consigue o excede la turbidez del patrón 0.5 Mc Farland (normalmente en 2 a 6 horas).⁽²⁰⁾

Dentro de los 15 minutos después del ajuste de la turbidez de la suspensión del inóculo, se introducirá un hisopo de algodón estéril dentro de la suspensión ajustada; el hisopo debe rotarse varias veces y apretarse firmemente sobre la pared interna del tubo, por encima del nivel del líquido para eliminar el exceso de inóculo del hisopo. La superficie seca del agar Müller Hinton se inocula rallando con el hisopo toda la superficie del agar estéril. La tapa puede dejarse entreabierta de 3 a 5 minutos pero no más de 15 minutos, para permitir que cualquier exceso de humedad superficial se absorba, antes de aplicar los discos.⁽²⁰⁾

La batería predeterminada de discos antimicrobianos se añade sobre la superficie de la placa de agar inoculada. Cada disco debe presionarse para asegurar su completo contacto con la superficie del agar. Tanto si los discos son colocados individualmente o con un aparato dispensador deben distribuirse uniformemente, de modo que no queden más cerca de 24 mm del centro de uno al centro del otro. No deberá colocarse más de 12 discos en las placas de 150 mm, ni más de 5 discos sobre las placas de 100 mm; debido a que algunas drogas difunden casi instantáneamente, ningún disco deber ser recolocado una vez haya tomado contacto con la superficie del agar.

Las placas se colocarán de forma invertida dentro de un incubadora 35°C dentro de los 15 minutos siguientes a la aplicación de los discos.⁽²⁰⁾

Después de 16 a 18 horas de incubación, se examinará cada placa. Si la placa fue inoculada satisfactoriamente y el inóculo fue el correcto, las zonas de inhibición obtenidas serán uniformemente circulares y habrá una confluyente capa de cultivo. Si se observan colonias individuales, significa que el inóculo fue demasiado débil y la prueba debe ser repetida. Se miden los diámetros de las zonas de completa inhibición (determinadas ocularmente –ver tabla 4–), incluyendo el diámetro del disco. Las zonas se miden hasta el milímetro completo más próximo, utilizando un compás, una regla o una plantilla preparada para este propósito, colocada sobre la superficie de la placa de Petri invertida. Los tamaños de las zonas de inhibición se interpretan según valores de referencia y los organismos son informados como sensibles, intermedios o resistentes a los agentes que han sido probados.⁽²⁰⁾

TABLA 4

PATRONES DE INTERPRETACIÓN PARA PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD POR MÉTODO DE DILUCIÓN Y DISCOS DE DIFUSIÓN*

Agente antimicrobiano	MIC (µg/ml)			Diámetro de Zona (mm)		
	Susceptible	Intermedio	Resistente	Susceptible	Intermedio	Resistente
Amoxicilina:						
<i>Staphylococcus</i>	≤ 4/2		≥ 8/4	≥ 20		≤ 19
Otros	≤ 8/4	16/8	≥ 32/16	≥ 18	14 - 17	≤ 13
Trimetropin-Sulfametoxazol	≤ 2/38		≥ 4/76	≥ 16	11 - 15	≤ 10
Ciprofloxacina	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 - 20	≤ 15
Nitrofurantoina	≤ 32	64	≥ 128	≥ 17	15 - 16	≤ 14

* Tomado de Manual of Clinical Microbiology, 7th Edition, American Society for Microbiology

MANEJO INICIAL Y CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS

Muchos autores han recomendado la realización de cultivos de orina y pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos en todos los pacientes con una posible infección de las vías urinarias. Sin embargo, en nuestro medio, debido a los limitados recursos disponibles pareciera más rentable y práctico tratar a todas las mujeres con síntomas característicos de cistitis aguda no complicada, sin realizar un cultivo de orina inicial.⁽¹⁾

Se han utilizado 2 métodos de prevención; el primero: se inicia el tratamiento basado exclusivamente en la historia clínica característica, unos hallazgos típicos en la exploración física o ambas circunstancias; el segundo: las mujeres con signos y síntomas de cistitis aguda y sin factores de complicación son controladas mediante estudio microscópico urinario (o bien con una prueba de estearasa leucocitaria); un resultado positivo de piuria, bacteriuria o ambas proporciona pruebas suficientes de infección que permiten omitir el cultivo de orina y las pruebas de sensibilidad, y se trata a la paciente de forma empírica.⁽¹⁾

No obstante, será preciso realizar un cultivo de orina cuando los síntomas y los hallazgos del examen de la orina ponen en duda el diagnóstico de cistitis. Los cultivos previos al tratamiento y las pruebas de sensibilidad también son fundamentales para el tratamiento de todos los pacientes con sospecha de infecciones de vías superiores y de aquellos con factores de complicación, ya que en estos casos pueden estar implicados varios patógenos y es preferible ajustar el tratamiento antibiótico a cada uno de ellos.⁽¹⁾

TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones de vías urinarias se basa en los siguientes principios:

1. En la mayor parte de los casos se debe realizar, para confirmar el diagnóstico, un cultivo cuantitativo de orina, una tinción de Gram o una prueba diagnóstica rápida alternativa antes de iniciar el tratamiento. Una vez conocidos los resultados del cultivo, se realizarán pruebas de sensibilidad antimicrobiana para orientar el tratamiento.
2. Siempre que sean posibles se identificarán y corregirán los factores que predisponen a la infección, como son la obstrucción y los cálculos.
3. La mejoría de los síntomas clínicos no siempre significa la curación bacteriológica.
4. Una vez completado, cada ciclo de tratamiento se clasificará como fracaso (los síntomas, bacteriuria o ambos, no han sido erradicados durante el tratamiento o en el cultivo tomado inmediatamente después del mismo) o como curativo (desaparición de los síntomas y eliminación de la bacteriuria). Las infecciones recidivantes se clasificarán como de la misma cepa o de distintas cepas y como precoces (aparecidas en las dos semanas siguientes a la terminación del tratamiento) o tardías.
5. En general, las infecciones no complicadas, circunscritas a las vías inferiores, responden a ciclos cortos de tratamiento, mientras que las infecciones de vías superiores exigen tratamientos más prolongados. Después del tratamiento, las recidivas precoces debidas a la misma cepa pueden ser consecuencia de un foco de infección no resuelto situado en las vías superiores, aunque a menudo (sobre todo después de un ciclo terapéutico corto por cistitis) se deben a colonización vaginal persistente más que a una infección recidivante de la vejiga. Las recidivas que aparecen transcurridas más de 2 semanas desde la suspensión del tratamiento casi siempre indican reinfección por una nueva cepa.
6. Las infecciones adquiridas en la comunidad, en especial las infecciones iniciales, suelen ser debidas a cepas sensibles a los antibióticos.

7. En los pacientes con infecciones de repetición, sometidos a manipulaciones instrumentales u hospitalizados recientemente debe sospecharse la presencia de cepas resistentes a los antibióticos.⁽¹⁾

En las cistitis aguda no complicada, más del 80% de las infecciones se deben a *E. coli* y, aunque los patrones de resistencia muestran variaciones geográficas, la mayor parte de las cepas son sensibles a muchos antibióticos.⁽¹⁾ Existen 3 modalidades de tratamiento: dosis única, tratamiento por 3 y por 7 días. Para tratar los episodios agudos no complicados de cistitis aguda se han utilizado con éxito dosis única de Trimetropin-Sulfametoxazol (4 comprimidos de concentración única), Trimetropin aislado (400 mg), sulfamida (2 gr) y la mayor parte de las fluoroquinolonas (norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina).⁽¹⁾

El tratamiento de dosis única con Trimetropin-Sulfametoxazol produce una tasa de erradicación de la infección alrededor del 87% y una tasa de recurrencia del 17%; mientras que la dosis única de Ciprofloxacina produce una tasa de erradicación del 89% y una tasa de recurrencia del 8%.^(11,23) Una sola dosis de 3 gr de Amoxicilina parece producir una tasa más baja de curación que estos otros fármacos.⁽¹⁾ En la mayor parte de las zonas, alrededor de un tercio de las cepas de *E. coli* causantes de cistitis aguda son resistentes a la amoxicilina.^(1,9)

Las ventajas del tratamiento con dosis única son: menor coste, mejor cumplimiento por parte por parte del paciente y menos efectos secundarios; sin embargo, diversos estudios han sugerido que aparecen más recidivas después del tratamiento con dosis única que después de un tratamiento de 3 a 7 días.⁽²³⁾ El tratamiento con dosis única parece ser seguro

y eficaz en las mujeres con cistitis aguda no complicada. El tratamiento con dosis único sólo debe utilizarse en pacientes colaboradores en quienes esté garantizado el seguimiento posterior y en pacientes con síntomas de menos de 7 días de duración.⁽¹⁾

Un ciclo de 3 días de tratamiento con Trimetropin-Sulfametoxazol, Trimetropin, Norfloxacin, Ciprofloxacina u Ofloxacina parece mantener la baja tasa de efectos secundarios del tratamiento de dosis única al tiempo que aumenta su eficacia.⁽¹⁾ El tratamiento por 3 días con Trimetropin-Sulfametoxazol posee una tasa de erradicación del 93%, con Ciprofloxacina la tasa es del 95% y para Amoxicilina la tasa es del 86 al 88%.⁽¹¹⁾ El tratamiento con dosis única y el tratamiento de 3 días no se deben utilizar en las mujeres con síntomas o signos de pielonefritis, anomalías o cálculos urológicos o que hayan tenido infecciones previas por microorganismos resistentes a los antibióticos.⁽¹⁻³⁾

Los varones con infección de las vías urinarias a menudo presentan anomalías urológicas o afección prostática y, por tanto, no son candidatos al tratamiento con dosis única ni al tratamiento de 3 días; en general deben recibir un ciclo de 7 a 14 días.⁽¹⁻⁴⁾ El tratamiento con Trimetropin-Sulfametoxazol por 7 ó más días produce una tasa de erradicación del 94 al 96% y con Ciprofloxacina la tasa es del 96 al 99%.^(11,23-25) Más del 90% de las mujeres tienen un alivio de los síntomas urinarios agudos dentro de las 72 horas después de iniciada la terapia antimicrobiana.^(1,4)

La pielonefritis aguda no complicada, sin datos clínicos de cálculos o enfermedades urológicas se debe, en la mayor parte de los casos a *E. coli*. Suele ser suficiente un ciclo de 14 días con Trimetropin-Sulfametoxazol, una Fluroquinolona, un Aminoglucósico o una

Cefalosporina de 3ª generación. No se deben utilizar Ampicilina o Amoxicilina como tratamiento inicial porque el 20 al 30% de las cepas de *E. coli* son actualmente resistentes a éstos fármacos *In Vitro*.⁽¹⁾ En algunas zonas, más del 20% de las cepas de *E. coli* causantes de pielonefritis aguda son resistentes al Trimetropin-Sulfametoxazol y deben utilizar tratamientos alternativos.⁽¹⁰⁾

En la mayoría de los pacientes probablemente sea aconsejable administrar los antibióticos por vía intravenosa, al menos durante los primeros días de tratamiento, aunque los pacientes con síntomas leves pueden tratarse con un antibiótico oral durante dos semanas.⁽¹⁾ Los pacientes que no responden al tratamiento en 72 horas o que sufren una recidiva después del mismo deben ser evaluados en busca de focos de supuración, cálculos o enfermedad urológica no diagnosticada.⁽⁵⁻⁶⁾ Si los resultados son negativos, se administrará un nuevo tratamiento durante 2 a 6 semanas, con el fin de eliminar un presunto foco en las vías superiores causantes de bacteriuria recidivante.⁽³⁻⁴⁾

Las infecciones urinarias complicadas son aquellas que aparecen en las siguientes situaciones: un contexto de sondaje, manipulación instrumental, anomalías urológicas anatómicas o funcionales, cálculos, obstrucción, inmunosupresión, enfermedad renal o diabetes. Estas son causadas típicamente por bacterias adquiridas en el hospital, tales como *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*. Muchas de estas cepas son resistentes a los antibióticos.⁽¹⁻⁹⁾

Por lo tanto el tratamiento antibiótico empírico ideal debe proporcionar una cobertura de amplio espectro frente a estos patógenos. En los pacientes con síntomas mínimos se puede

administrar tratamiento oral con una Fluroquinolona hasta disponer de los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad.⁽¹⁾

En los pacientes con enfermedad más grave, como los que padecen pielonefritis aguda o sepsis urológica, se procederá a hospitalización y tratamiento por vía parenteral.⁽¹⁾ Las pautas empíricas utilizadas comprenden Imipenem aislado, una Penicilina o Cefalosporina más un Aminoglucósido, Ceftriaxona o Ceftazidima.⁽¹⁾ El tratamiento se debe administrar en general durante 7 a 21 días, y su duración exacta depende de la gravedad de la infección y de la sensibilidad de la cepa causal. Se deben tomar cultivos de seguimiento 2 a 4 semanas después del final del tratamiento para demostrar curación.⁽¹⁻⁵⁾

En el embarazo, la cistitis aguda se puede tratar mediante un ciclo de 3 a 7 días con Amoxicilina, Nitrofurantoína o una Cefalosporina.⁽¹⁾ En todas las mujeres se debe realizar una detección selectiva de bacteriuria asintomática durante el primer trimestre y, si se demuestra bacteriuria, se deben tratar con una de las pautas mencionadas.⁽¹⁾ Después del tratamiento se realizará un cultivo para demostrar la curación, que se repetirá mensualmente hasta el momento del parto.⁽³⁾ La pielonefritis aguda en el embarazo se tratará mediante hospitalización y antibioterapia por vía parenteral, en general con una Cefalosporina o una Penicilina de amplio espectro.⁽¹⁾

En las mujeres que presenten infecciones recidivantes durante el embarazo se administrará profilaxis continua con Nitrofurantoína a dosis baja (50 mg) cada noche hasta el final del embarazo^(1,3)

La bacteriuria asintomática se debe confirmar al menos con dos cultivos positivos antes de administrar tratamiento.⁽¹⁴⁾ Inicialmente se utilizará un ciclo de 7 días con un producto oral al que el microorganismo sea sensible ^(1,3).

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA

A) AMOXICILINA.

Es un bactericida del grupo de los β lactámicos que inhiben el crecimiento bacteriano por interferir con un paso específico en la síntesis de la pared celular. La pared celular está compuesta por un polímero entrecruzado complejo llamado peptidoglucano; este termina en el péptido D-alanil-D-alanina. Las proteínas fijadoras de penicilina (PFP) catalizan la reacción transpeptidasa que remueve la terminal alanina para formar un enlace cruzado con un péptido contiguo, el cual proporciona a la célula su estructura rígida.⁽²¹⁾

La amoxicilina y otros β lactámicos son análogos estructurales del sustrato natural de D-alanil-D-alanina y se unen covalentemente a las PFP en el sitio activo, después de que un antibiótico β lactámico se ha unido a las PFP se inhibe la reacción de transpeptidación, la síntesis de peptidoglucano se bloquea y la célula muere.⁽²¹⁻²²⁾ El mecanismo exacto responsable de la muerte celular no está completamente entendido, pero las autolisinas, enzimas bacterianas que remodelan y rompen la pared celular están involucradas. La resistencia a los antibióticos β lactámicos se debe a uno de los siguientes mecanismos: ⁽²¹⁻²²⁾

- Inactivación del antibiótico por la β lactamasa,
- Modificación del sitio de unión de las proteínas fijadoras de penicilina (PFP),
- Acceso difícil del antimicrobiano al sitio de su unión con las PFP, y
- La presencia de una bomba de egreso.

La producción de β lactamasa es el mecanismo de resistencia más común, al momento se han identificado más de 100 diferentes β lactamasas (o Penicilinasas).⁽²²⁾ Las β lactamasas actúan a través de la hidrólisis enzimática del enlace amino presente en el anillo β lactámico, resultando en la formación del ácido peniciloico y pérdida de la actividad antimicrobiana.⁽²⁶⁾ Algunas como las producidas por *Escherichia coli* están relacionadas con la especificidad del sustrato y con la hidrólisis de las penicilinas pero no con las de las Cefalosporinas; otras β lactamasas como las producidas por *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter* son de un espectro más amplio e hidrolizan tanto a las Cefalosporinas como a las Penicilinas.⁽²¹⁻²²⁾

La alteración en las PFP blanco es responsable de la resistencia del estafilococo a la Metecilina y de la resistencia a la Penicilina en el neumococo; estos microorganismos producen PFP que tienen una baja afinidad para unirse a los antibióticos β lactámicos.⁽²¹⁾ La resistencia producida por el acceso difícil del antimicrobiano al sitio de su unión con la PFP ocurre sólo en el caso de los Gram negativos, debido a la impermeabilidad de la membrana externa presente en las bacterias Gram negativas; la ausencia de canales proteicos o la regulación a la baja de su producción quizá impida o disminuya de manera importante la entrada del antibiótico al espacio intracelular.⁽²¹⁻²²⁾

Los microorganismos Gram negativos también producen un egreso activo, que consiste de componentes proteicos citoplasmáticos y periplasmáticos que transportan de manera eficiente algunos antibióticos β lactámicos del espacio periplasmático a través de la membrana externa.⁽²¹⁾

Algunos estudios recomiendan discontinuar el uso de la Amoxicilina por la alta y creciente resistencia bacteriana, las tasa bajas de curación que posee, alto costo y alta frecuencia de efectos adversos, principalmente gastrointestinales. En algunas áreas de Estados Unidos, hasta un tercio de las bacterias causantes de cistitis aguda no complicada han demostrado resistencia *In Vitro* a la Amoxicilina.⁽⁸⁻¹⁰⁾



B) TRIMETROPIN-SULFAMETOXAZOL.

Es una combinación sinérgica de dos antimicrobianos que al administrarlos de forma conjunta, producen un bloqueo secuencial en la ruta metabólica de la síntesis del ácido tetrahidrofólico, produciendo un aumento marcado de la actividad de ambos fármacos.⁽²¹⁻²²⁾

La Sulfonamida es un análogo estructural del PABA (ácido para-amino benzoico) e inhibe competitivamente a la dihidropteroato sintasa, bloqueando la incorporación del PABA para la síntesis del ácido fólico; el Trimetropin inhibe la dihidrofolato Reductasa evitando la reducción del dihidrofolato en tetrahidrofolato (siendo este último, la forma de folato esencial para las reacciones de transferencia de un solo carbono).⁽²¹⁾ El Trimetropin es un bloqueador selectivo de la dihidrofolato reductasa bacteriana y se necesita 100,000 veces más fármaco para inhibir la reductasa humana.⁽²⁶⁾

Las concentraciones sinérgicas son iguales a las concentraciones inhibitorias mínimas con que cada fármaco actúa de manera independiente; la más eficaz para el mayor número de microorganismos es de 20 partes de Sulfametoxazol por 1 parte de Trimetropin.⁽²²⁾ La resistencia al Trimetropin puede resultar de la permeabilidad celular disminuida, de la sobreproducción de dihidrofolato reductasa, o de la producción de una reductasa alterada con disminución de la fijación del fármaco.⁽²¹⁾

La resistencia puede surgir por mutación, aunque es más común que se deba a reductasas de dihidrofolato resistentes al Trimetropin codificadas por plásmidos.⁽²²⁾ La resistencia a la Sulfonamida puede ocurrir como resultado de mutaciones que producen una sobreproducción de PABA, producción de dihidropteroato sintasa con baja afinidad por la Sulfonamida (a menudo codificada por un plásmido transmisible) ó por pérdida de permeabilidad a las Sulfonamidas.⁽²¹⁾ Estudios recientes en Estados Unidos han mostrado que la tasa de resistencia al Trimetropin-Sulfametoxazol se está expandiendo entre las cepas de *E. coli* aisladas de la orina de mujeres con cistitis aguda y puede hasta del 18%.⁽¹⁰⁾

C) CIPROFLOXACINA.

Pertenece al grupo de las Quinolonas fluoradas, su mecanismo de acción consiste en bloquear la síntesis bacteriana del Ácido Desoxirribonucleico (DNA), inhibiendo la Topoisomerasa bacteriana II (DNA girasa) y la Topoisomerasa IV.⁽²¹⁾ La inhibición de la DNA girasa previene la relajación de DNA súper enrollado positivamente que se requiere para la transcripción normal y para la replicación; mientras que la inhibición de la Topoisomerasa IV probablemente interfiere con la separación del DNA cromosomal replicado a las células hijas respectivas durante la división celular.⁽²¹⁻²²⁾

Durante la terapéutica con fluroquinolonas surgen microorganismos resistentes con frecuencia aproximada de 1 en 10^7 a 10^9 .⁽²²⁾ La resistencia se debe a una o más mutaciones en la región de unión de la Quinolona con la enzima blanco o por un cambio en la permeabilidad del microorganismo.⁽²¹⁾ La DNA girasa es el blanco primario en la *Escherichia coli*, con un único mutante producido por la sustitución aminoácido en la subunidad A de la girasa, la Topoisomerasa IV es un blanco secundario; sin embargo, en

otros microorganismos (estafilococos y estreptococos) la Topoisomerasa IV es el blanco primario.⁽²¹⁾ La resistencia a una Fluroquinolona, sobretodo si es de alto nivel, por lo general origina resistencia cruzada a todos los demás miembros de esta clase.⁽²²⁾ En la mayoría de lugares, la resistencia a las Fluroquinolonas se mantiene menor al 5%.⁽⁸⁻¹⁰⁾

D) NITROFURANTOÍNA.

Es un antiséptico urinario que es bacteriostático y bactericida para muchas bacterias Gram negativas y positivas.⁽²¹⁾ El mecanismo de acción no está bien definido. Una reducción del fármaco a metabolitos fuertemente reactivos, lo cual es producido preferentemente por bacterias susceptibles (poseen las enzimas que reducen la Nitrofurantoína) es su forma activa, daña al Ácido Desoxirribonucleico.⁽²²⁾ La actividad de la Nitrofurantoína aumenta a $\text{pH} \leq 5.5$.⁽²¹⁾ Las bacterias sensibles a fármacos rara vez se tornan resistentes durante la terapéutica; la resistencia clínica al fármaco surge lentamente. Se calcula que menos del 5% de las bacterias aisladas de la orina de mujeres con cistitis aguda no complicada son resistentes a la Nitrofurantoína,⁽⁸⁾ sin embargo se considera que es menos efectiva que el Trimetropin-Sulfametoxazol y las Fluroquinolonas.⁽¹⁾ Casi todas las especies de *Proteus*, *Pseudomonas* y algunas de *Enterobacter* y *Klebsiella* son resistentes.⁽²¹⁻²²⁾

SEGUIMIENTO Y EVALUACIÓN UROLÓGICA

El seguimiento de rutina, que incluye un urocultivo, generalmente es innecesario después del tratamiento para cistitis, incluso en mujeres con recurrencias esporádicas, a menos que los síntomas no disminuyan y no existe motivo para prescribir estudios de imágenes.⁽⁸⁾ La evaluación urológica se debe reservar para casos seleccionados, a saber, en mujeres con

infección recidivante, antecedentes de infecciones en la infancia, cálculos o hematuria indolora o pielonefritis recidivante.⁽¹⁻⁵⁾

La infección urinaria es rara en hombres menores de 50 años; la mayoría de los varones con infección urinaria se consideran portadores de una anomalía urológica subyacente, por lo cual se considera que posee una infección complicada y, por tanto, deben ser sometidos a evaluación urológica.⁽¹⁻⁵⁾ Las excepciones pueden ser varones jóvenes con cistitis de origen sexual, incircuncisos o que padecen SIDA. Las personas de ambos sexos con infección aguda y signos o síntomas que indican una posible obstrucción o cálculo deben ser sometidos a evaluación urológica, por lo general mediante ecografía.⁽¹⁻³⁾

PRONÓSTICO

Los pacientes con cistitis o pielonefritis no complicada, el tratamiento suele lograr la resolución completa de los síntomas. Las infecciones de las vías inferiores en las mujeres tienen interés, principalmente, porque ocasionan molestias, morbilidad, pérdida de horas de trabajo y costes sanitarios importantes. Cuando se producen episodios repetidos de cistitis, casi siempre se trata de reinfecciones (90%), no de recidivas.⁽¹⁾

La pielonefritis aguda no complicada del adulto raramente evoluciona hasta un deterioro funcional renal y una nefropatía crónica.⁽¹⁾ Las infecciones repetidas de las vías superiores a menudo son recidivas y no reinfecciones y deben ser motivo de una investigación activa en busca de cálculos o de una anomalía urológica subyacente.⁽⁵⁾ Si no se encuentra nada, un tratamiento quimioterápico durante 6 semanas puede ser útil para erradicar un foco de infección no resuelto.⁽⁹⁾



Las infecciones urinarias sintomáticas repetidas en niños y adultos con uropatía obstructiva, vejiga neurógena, enfermedad renal estructural o diabetes evolucionan hacia una nefropatía crónica con frecuencia inusitada.^(1,5) En pacientes que refieren infecciones renales o vesicales previas, la Odds ratio o ventaja de oportunidades para desarrollar de Carcinoma de células renales es de 1.9 (con intervalo de confianza del 95% CI: 1.5, 2.5).⁽²⁷⁾

PREVENCIÓN

Las infecciones recurrentes en mujeres por lo demás sanas pueden evitarse con un vaciado de la vejiga a intervalos regulares; esto arrastra las bacterias fuera del tracto urinario y es particularmente importante después del coito.⁽⁹⁾ Existen varias estrategias para prevenir las recurrencias; la profilaxis deberá ser iniciada hasta demostrar la erradicación de la infección activa a través de un urocultivo negativo al menos 1 ó 2 semanas después de discontinuado el tratamiento.^(1,9)

Una estrategia es la *Profilaxis Continua*, útil en aquellos pacientes con infecciones sintomáticas frecuentes (3 ó mas en 12 meses), estos pacientes mejoran con la administración prolongada de antibióticos a dosis baja.^(1,9) La administración diaria o tres veces a la semana de dosis única de Trimetropin-Sulfametoxazol (80/400 mg), Trimetropin aislado (100 mg) o Nitrofurantoína (50 mg) por un período de 6 meses han demostrado ser particularmente eficaz. Estas pautas de tratamiento reducen las recurrencias en un 95% (de 2-3 episodios por año-paciente a 0.1-0.2 episodios año-paciente) y pueden prevenir la pielonefritis.⁽⁹⁾ Son candidatas a esta profilaxis las mujeres que presentas más de dos infecciones cada 6 meses.⁽⁸⁾

Otros pacientes en los que la profilaxis parece tener algún valor son los varones con prostatitis crónica, los pacientes sometidos a prostatectomía (tanto durante la intervención como en el postoperatorio) y las embarazadas con bacteriuria asintomática.⁽⁸⁻⁹⁾

La *Profilaxis Post-coital* es adecuada para aquellas mujeres que refieren una clara relación entre la cópula sexual y cistitis subsecuente.⁽⁹⁾ Se han utilizado con este fin al Trimetropin-Sulfametoxazol, Nitrofurantoína, Ciprofloxacina y otras Fluroquinolonas, una tableta o media tableta después de las relaciones sexuales para evitar episodios de infección sintomática.⁽⁸⁻⁹⁾

Otra estrategia es la *Terapia Iniciada por el Paciente*, basado en que varias mujeres por sí mismas pueden diagnosticar con exactitud un episodio recurrente de cistitis y pueden ser instruidas para iniciar un curso de tres días con un agente antibiótico al inicio de los síntomas.⁽⁹⁾ Estas mujeres también deben ser instruidas para buscar atención médica si los síntomas no resuelven en 48 – 72 horas después de completado el curso con antibiótico. Todos estos regímenes de profilaxis han sido exitosamente utilizados por años sin surgir resistencia a los antibióticos.⁽⁷⁻⁹⁾

En mujeres post-menopáusicas, la administración de estrógenos exógenos previene la cistitis recurrente al revertir la atrofia de la mucosa genitourinaria y restableciendo la flora normal del medio en la vagina.⁽⁸⁻⁹⁾ En un estudio doble ciego, 36 mujeres post-menopáusicas utilizando crema de estrógenos tópicos tuvieron significativamente menos infecciones urinarias documentadas que 24 mujeres asignadas a placebo (un promedio de 0.5 vrs 5.9 infecciones por año-paciente).⁽⁹⁾

VI. SISTEMA DE HIPÓTESIS



Hipótesis de Investigación (Hi)

La prevalencia de especies bacterianas aerobias responsables de las infecciones de vías urinarias en nuestra población y sus respectivos patrones de Sensibilidad y Resistencia a los antimicrobianos: Amoxicilina, Trimetropin-Sulfametoxazol, Ciprofloxacina y Nitrofurantoína son similares en un 90% a los reportados en la Literatura Nacional e Internacional.

Hipótesis Nula (Ho)

La prevalencia de especies bacterianas aerobias responsables de las infecciones de vías urinarias en nuestra población y sus respectivos patrones de Sensibilidad y Resistencia a los antimicrobianos: Amoxicilina, Trimetropin-Sulfametoxazol, Ciprofloxacina y Nitrofurantoína son diferentes en más del 50% a los reportados en la Literatura Nacional e Internacional.

Hipótesis Alternativa (Ha)

La prevalencia de especies bacterianas aerobias responsables de las infecciones de vías urinarias en nuestra población y sus respectivos patrones de Sensibilidad y Resistencia a los antimicrobianos: Amoxicilina, Trimetropin-Sulfametoxazol, Ciprofloxacina y Nitrofurantoína son comparables en un 75% a los reportados en la Literatura Nacional e Internacional.

VII. METODOLOGÍA

Diseño del Estudio

Se llevó a cabo un estudio tipo analítico, prospectivo; en el período de Junio a Octubre de 2004 en la Unidad de Salud del Municipio de Jayaque, La Libertad. Las personas estudiadas fueron pacientes del sexo masculino o femenino con edades comprendidas entre los 12 y 75 años de edad, y que referían signos o síntomas positivos y/o sugestivos de infección aguda de las Vías Urinarias. Los criterios para excluir a un paciente del estudio fueron: embarazo, lactancia, secreción uretral, automedicación con antibióticos en la semana previa, hipersensibilidad a los antibióticos en estudio, retraso mental y rehusarse a participar en el estudio.

Métodos

En la visita inicial, los pacientes fueron entrevistados con la ayuda de un cuestionario estandarizado (ver anexo 4). Todos los pacientes seleccionados para ser incluidos en el estudio fueron capacitados, brindándoles un instructivo básico con los pasos para recolectar una muestra de orina por la técnica de medio chorro, muestra limpia (ver anexo 5). A los que no sabían leer se les explicó verbalmente hasta que comprendieran el propósito de la técnica.

Todos los pacientes recibieron frascos estériles para recolectar la muestra de orina y se les pidió, que el día siguiente a la visita inicial llevaran 2 muestras de orina; una para el Laboratorio de la Unidad de Salud donde se les realizaría el Examen General de Orina y otra para el investigador para realizar el Urocultivo.

Cuando los pacientes entregaron las muestras de orina, se inició la terapia antibiótica empírica, utilizando el medicamento que prescribió el médico tratante en la visita inicial. Se contó con los siguientes antibióticos (genéricos) para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias: Amoxicilina, Trimetropin-Sulfametoxazol, Nitrofurantoína y Ciprofloxacina.

Microbiología

Las muestras de orina fueron sembradas de inmediato. Utilizando un Asa calibrada se tomó 0.001 ml, el cual fue inoculado por el método de Kass⁽²⁾ realizando estrias en la superficie de un medio Agar Eosina-Azul de Metileno (EMB); siguiendo la misma técnica se inoculó también sobre medio Agar Sangre de Carnero (ASC). Por facilidad se utilizaron Cajas de Petri estériles de 2 compartimientos con EMB en un lado y ASC en otro (ver anexo 1). Las placas inoculadas fueron incubadas por 18 – 24 horas a 35° C en la incubadora de la Unidad de Salud o del Laboratorio de Medicina de la Universidad Dr. José Matías Delgado.

Después de 18 – 24 horas se observaron las placas para ver si había crecimiento bacteriano y se contó el número de Unidades Formadoras de Colonias (UFC). En los casos que se observaron $\geq 1,000$ UFC se procedió a realizar siembra en medios diferenciales para identificar la bacteria aislada, tales como: Triple Azúcar y Hierro (TSI), Movilidad, Indol, Rojo de Metilo, Voges Proskauer, Citrato y Urea (ver anexo 3). Para la identificación definitiva de las cepas aisladas se utilizaron las Tablas de Identificación de la Sociedad Americana de Microbiología (ASM)⁽¹⁶⁾.

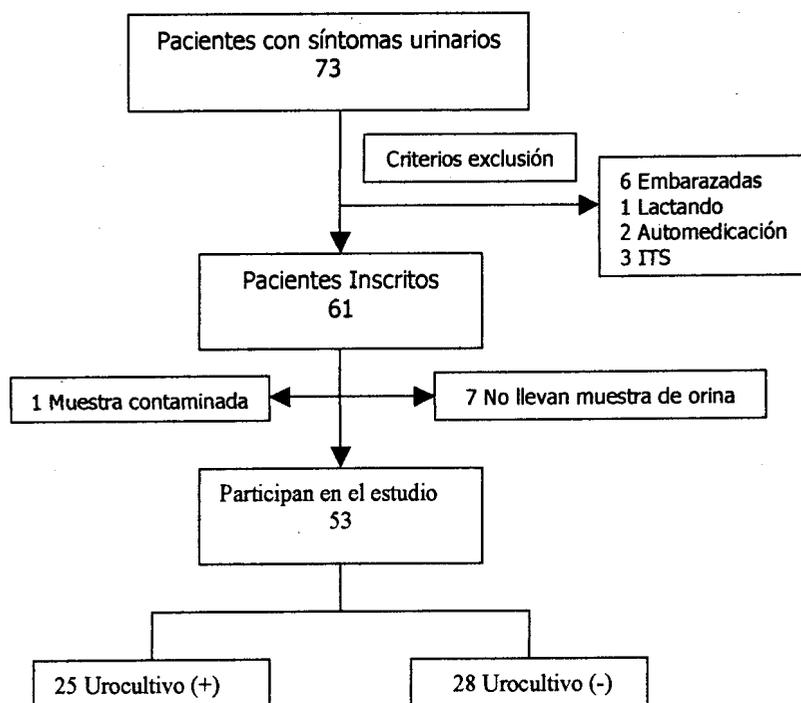
Además se evaluó por el método de Kirby-Bauer⁽²⁰⁾ la Sensibilidad a los 4 antibióticos disponibles para administración oral en la Unidad de Salud. Para esto se utilizaron placas

de Petri estériles de 1 compartimiento conteniendo Agar de Müller Hinton con pH 7.2 y grosor del medio de 4 mm. De cada cepa se prepararon suspensiones bacterianas inoculando de 3 a 5 colonias iguales en caldos de Trypticase Soya (TSB); se incubó a 37° C y se esperó hasta que la turbidez se ajustara al Patrón 0.5 de Mc Farland. Posteriormente utilizando hisopos estériles se inoculó en forma homogénea la suspensión sobre el medio con Agar Müller Hinton y utilizando pinzas estériles se colocaron 4 discos impregnados con los 4 antibióticos en estudio, marca Span Diagnostic®. Las placas inoculadas fueron incubadas en forma invertida a 35° C por 18 a 24 horas. Los halos de inhibición fueron medidos con regla graduada siguiendo los lineamiento del Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico fueron interpretados como: Sensibles, Intermedios o Resistentes⁽²⁰⁾.

Evaluación de los Pacientes en estudio

Durante los 5 meses del estudio se presentaron a la Unidad de Salud de Jayaque 73 pacientes con signos y síntomas positivos y/o sugestivos de Infección Urinaria Aguda, de los cuales 12 no participaron en el estudio por presentar alguno de los criterios de exclusión. Los pacientes inscritos en el estudio y entrevistados fueron 61, de los cuales 7 no llevaron las muestras de orina para el análisis microbiológico y 1 muestra presentó crecimiento de 3 diferentes microorganismos no patógenos, por lo cual se consideró que estaba contaminada debido a mala técnica al momento de colectarla y no se incluyó en el estudio.

Se trabajó con 53 muestras de orina (93% de la muestra calculada), de las cuales 25 (47%) placas presentaron crecimiento bacteriano de un solo microorganismo ≥ 1000 UFC, sin contaminantes y 28 (53%) placas no presentaron crecimiento bacteriano alguno.



Manejo terapéutico de los pacientes

Después de que el clínico diagnosticó la infección de vías urinarias al paciente, el mismo médico prescribió la dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento antimicrobiano respectivo. Para cada caso se utilizó un solo antibiótico. Los esquemas son los que ellos convencionalmente utilizan y se han encontrado descritos en libros de texto como el Manual Washington de Terapéutica Médica y Principios de Medicina Interna de Harrison y se ilustran a continuación:

ANTIMICROBIANO	DOSIS	POSOLOGÍA	DURACIÓN
Amoxicilina	500 mg	1 tableta cada 8 horas	7 días
Trimetropin-Sulfametoxazol	160-800 mg	1 tableta cada 12 horas	7 días
Nitrofurantoína	100 mg	1 cápsula cada 6 horas	7 días
Ciprofloxacina	500 mg	1 tableta cada 12 horas	7 días

Seguimiento de los Pacientes

Los pacientes fueron citados para 2 visitas de seguimiento, la primera a los 3 días y la segunda a los 7 días posteriores al inicio de la antibioticoterapia. Se consideró una Respuesta Clínica Favorable si los signos y síntomas de Infección Urinaria Aguda disminuyeron a los 3 días y desaparecieron a los 7 días de haber iniciado el tratamiento; y se considero Respuesta Clínica Desfavorable si lo antes mencionado no ocurrió.

En la 1ª Visita de seguimiento (3 días después del inicio de la antibioticoterapia) se entregó el resultado del Urocultivo al paciente y se comparó con los hallazgos en el examen general de orina realizado por el Laboratorista Clínico de la Unidad de Salud. Además, se hizo al paciente un corto interrogatorio y examen físico dirigido a evaluar la evolución clínica de la infección y a establecer relación con el resultado del antibiograma para la toma de decisiones. El siguiente cuadro ilustra la clasificación de los pacientes según su respuesta a la terapia y la conducta que se siguió en cada caso.

	Respuesta Clínica	Antibiograma	Conducta a seguir
I	Favorable	Cepa Sensible	Continuar tratamiento
II	Favorable	Cepa Intermedio	Continuar tratamiento
III	Favorable	Resistente	Continuar tratamiento y cultivo control 1 semana pos-tratamiento
IV	Desfavorable	Cepa Resistente	Cambio a Antibiótico con Perfil Sensible/Intermedio y cultivo control
V	Desfavorable	Cepa Multiresistente	Tratamiento con Aminoglucósidos IM y cultivo control pos-tratamiento

En la 2ª visita de seguimiento (7 días después del inicio de la antibioticoterapia) se volvió a evaluar al paciente, realizándole un corto interrogatorio y examen físico dirigido a constatar la desaparición de los signos y síntomas. Además se interrogó al paciente sobre el cumplimiento del tratamiento y para los casos en los que hubo cambio de antibiótico se evaluó si el nuevo tratamiento había producido mejoría.

En casos especiales como los descritos en las categorías III, IV y V, los pacientes fueron citados a una 3ª visita de seguimiento que se realizó una semana después de haber finalizado el tratamiento antibiótico, en la cual se evaluó de nuevo a los pacientes y se les pidió que llevaran una nueva muestra de orina colectada por la misma técnica que la primera, para realizarles un cultivo control y confirmar la erradicación de la infección.

Definición Operacional de las Variables

1. **Edad:** en años cumplidos a la fecha.
2. **Sexo:** masculino o femenino.
3. **Infección de Vías Urinarias:** paciente con signos o síntomas de infección urinaria aguda más un urocultivo con recuento bacteriano $\geq 1,000$ UFC/ml de orina.
4. **Infección de Vías Urinarias previa:** paciente con evidencia en expediente clínico de historia clínica, examen general de orina o urocultivo compatibles con infección de vías urinarias. No se hará diferencia entre recaídas y reinfecciones.
5. **Agente etiológico:** Microorganismo causal responsable de la infección de vías urinarias. Se trabajó solo con bacterias aerobias.
6. **Factores de Riesgo:** Condiciones asociadas que influyen en el apareamiento de una infección de vías urinarias. Se trabajó con los siguientes: actividad sexual reciente (3 ó 4 días antes del inicio de los síntomas urinarios agudos), anticonceptivos como diafragma, espumas o geles espermicidas, menopausia, uretrocele o incontinencia d esfuerzo, ausencia de circuncisión, historia personal de diabetes, urolitiasis o enfermedad renal.
7. **Antibióticoterapia Empírica:** Fármacos antimicrobianos de primera línea para el manejo inicial de las infecciones de vías urinarias basados en estudios que demuestran la



etiología más frecuentes y sus patrones de sensibilidad y resistencia a estos antibióticos de acuerdo al área geográfica. Los antibióticos disponibles en el Cuadro Básico de Medicamentos del MSPAS de El Salvador fueron: Amoxicilina, Nitrofurantoína, Trimetropin-Sulfametoxazol y Ciprofloxacina.

8. Recuento Bacteriano: Número de Unidades Formadoras de Colonias en la placa de Agar multiplicado por 1000 (Asa calibrada en 0.001 ml).

9. Sensibilidad *In Vitro* a los antibióticos: Medida en milímetros del diámetro del halo de inhibición alrededor del disco, compatible con “Sensible” de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico (NCCLS) de la Sociedad Americana de Microbiología (ASM).

10. Intermedio *In Vitro* a los antibióticos: Medida en milímetros del diámetro del halo de inhibición alrededor del disco, compatible con “Intermedio” de acuerdo a los lineamientos establecidos por el NCCLS de la ASM.

11. Resistencia *In Vitro* a los antibióticos: Ausencia o medida en milímetros del diámetro del halo de inhibición del disco, compatible con “Resistente” de acuerdo a los lineamientos establecidos por el NCCLS de la ASM.

12. Multirresistencia *In Vitro*: Ausencia o medida en milímetros del diámetro de los halos de inhibición para 2 ó más discos, compatibles con “Resistentes”, de acuerdo a los lineamientos establecidos por el NCCLS de la ASM.

12. Respuesta Clínica: La progresión de los signos y síntomas se evaluó en 2 momentos. La 1ª visita se realizó a las 72 horas después de iniciado el tratamiento antimicrobiano y se evaluó la disminución de los signos y síntomas. La 2ª visita se realizó al 7º día después de iniciado el tratamiento y se constató la desaparición de los signos y síntomas. Si los signos y síntomas disminuyeron al 3^{er} día y desaparecieron al 7º día se consideró una respuesta clínica favorable al antimicrobiano prescrito, de lo contrario la respuesta clínica se consideró desfavorable.

13. Concordancia Clínico-Laboratorio: Respuesta clínica favorable al antimicrobiano prescrito, el cual también fue efectivo *In Vitro* contra la bacteria responsable de la infección.

VIII. RESULTADOS

El total de muestras de orina recolectadas en la población con sintomatología urinaria aguda que asistió a la Unidad de Salud de Jayaque durante los meses de Junio a Octubre de 2004 fue de 53, que representan el 93% de la muestra calculada, utilizando un nivel de confianza del 95%.

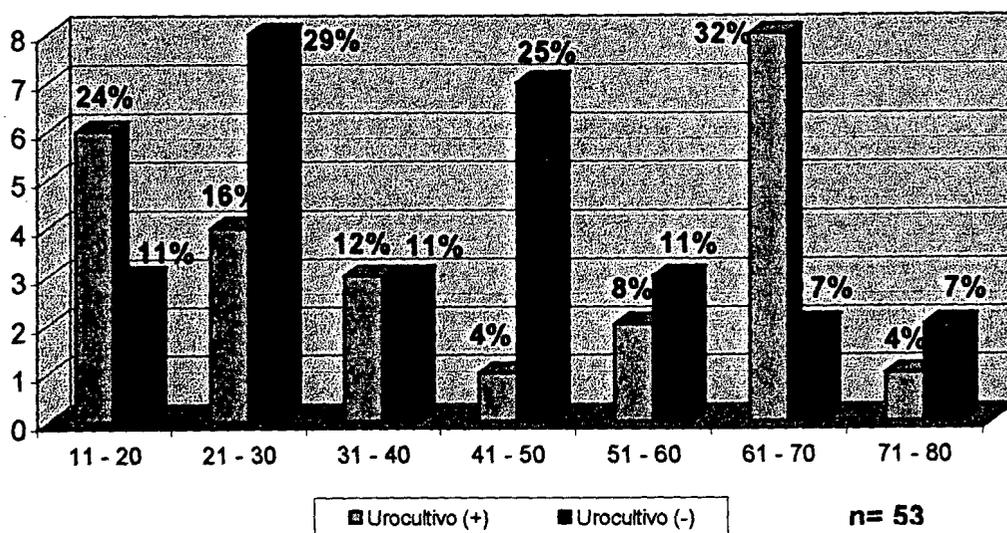
En cuanto a las variables epidemiológicas, del total de muestras recolectadas de pacientes con sintomatología urinaria aguda, 50 (94%) fueron del sexo femenino y 3 (6%) fueron masculinos. De los pacientes con infección urinaria confirmada por cultivo, 24 (96%) fueron del sexo femenino y 1 (4%) fue masculino (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución por Sexo de los pacientes atendidos en la Unidad de Salud de Jayaque.

Variables epidemiológicas	Pacientes con sintomatología urinaria aguda (n= 53)		Pacientes con infección urinaria confirmada por cultivo (n=25)	
	Femenino	50	94%	24
Masculino	3	6%	1	4%
TOTAL	53	100%	25	100%

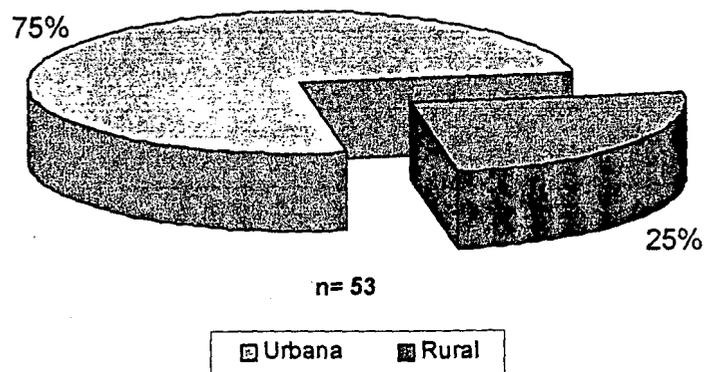
La edad promedio de la población estudiada fue 42 años, siendo la edad mínima 14 años y la máxima 72 años. Los grupos etarios en los que la infección urinaria se presentó con mayor frecuencia fueron los menores de 20 años con 6 casos (24%) y los mayores de 60 años con 9 casos (36%), representando el 60% de las muestras con cultivo positivo. Por otra parte, de los pacientes con manifestaciones sugestivas de infección urinaria y cultivo negativo, el 75% se concentró entre las edades de 21 – 60 años (Gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución por Edades de la Población con Sintomatología Urinaria Aguda atendida en la Unidad de Salud de Jayaque



De toda la población estudiada, 40 (75%) pacientes provenían del área urbana y 13 (35%) del área rural (Gráfico 2).

Gráfico 2. Distribución por Lugar de Procedencia de la Población con Sintomatología Urinaria Aguda atendida en la Unidad de Salud de Jayaque



En cuanto a los antecedentes de infección urinaria, 26 (49%) pacientes refirieron que adolecían sintomatología urinaria por primera vez, de los cuales 14 (26%) fueron confirmados por urocultivo; 27 (51%) pacientes refirieron que habían presentado varios episodios previos de infección urinaria y de ellos 11 (20%) presentaron urocultivo positivo. La historia de episodios previos de infecciones de vías urinarias, se constató en todos esos casos por la revisión de los expedientes clínicos y se buscaron los datos que apoyaran ese antecedente y se contó el número de episodios previos. En 18 (67%) pacientes se encontró evidencia de un solo episodio previo, 7 (26%) pacientes tenían evidencia de 2 a 4 episodios previos y 2 (7%) de 5 ó más episodios previos (Tabla 2).

El tipo de evidencia que apoyaba una infección urinaria previa encontrada en los expedientes clínicos fue: en 5 (19%) de los casos, la historia clínica y los hallazgos en el examen físico encontrados por el médico tratante; en 20 (74%) a los hallazgos del examen general de orina, tales como piuria, hematuria, bacteriuria y presencia de nitritos; y solo en 2 (7%) casos el urocultivo positivo (Tabla 2).

Los factores de riesgo identificados en la población estudiada fueron: Menopausia en 21 (40%) pacientes, uretrocele en 19 (36%), actividad sexual reciente en 16 (30%), Diabetes Mellitus en 8 (15%) y otros factores en 6 (11%). En 3 (5%) pacientes no se logró identificar ningún factor de riesgo. De los pacientes con urocultivo positivo 12 (23%) eran menopausicas, 11 (21%) tenían uretrocele, 11 (21%) refirieron actividad sexual reciente, 3 (5%) adolecían de Diabetes Mellitus y en 1 (2%) caso no se identificó ningún factor de riesgo. En los pacientes en quienes se identificó la actividad sexual como su principal factor de riesgo, la edad promedio fue de 21 años; para los pacientes con Diabetes Mellitus como

su principal factor de riesgo, la edad promedio fue de 46 años; y las pacientes con menopausia y uretrocele como principales factores de riesgo, la edad promedio fue de 63 años (Tabla 3).

Tabla 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a los antecedentes de Infección Urinaria previa en la Población atendida en la Unidad de Salud de Jayaque.

Variables Epidemiológicas	Pacientes con Sintomatología Urinaria aguda	Pacientes con Infección Urinaria confirmada
Antecedentes		
Primera vez	26 (49%)	14 (26%)
Episodios previos	27 (51%)	11 (20%)
Número de Episodios		
1 episodio	18 (67%)	7 (26%)
2 a 4 episodios	7 (26%)	3 (11%)
5 ó más episodios	2 (7%)	1 (3%)
Evidencias		
Historia y examen físico	5 (19%)	2 (7%)
Examen general de orina	20 (74%)	7 (26%)
Urocultivo	2 (7%)	2 (7%)

Tabla 3. Factores de Riesgo identificados en la Población con sintomatología urinaria aguda atendidos en la Unidad de Salud de Jayaque.

Factores de Riesgo	Menopausia	Uretrocele	Actividad sexual	Diabetes Mellitus	Otros*	N/I**
Pacientes con síntomas urinarios agudos	21 (40%)	19 (36%)	16(30%)	8 (15%)	6 (11%)	3 (6%)
Pacientes con urocultivo positivo	12 (23%)	11 (21%)	11 (21%)	3 (6%)	0 (0%)	1 2%)
Edad promedio	63 años	63 años	21 años	46 años	---	---

* Otros incluyen: masa testicular, infertilidad, insuficiencia renal, trichomoniasis, candidiasis vaginal.

** No se identificó ningún factor de riesgo en esta población.

La distribución de los pacientes de acuerdo a la cantidad de factores de riesgo se presenta en la Tabla 4. En 20 (38%) se identificó un solo factor de riesgo; en 16 (30%) de ellos fue la actividad sexual reciente, en 2 (4%) menopausia y en 2 (4%) Diabetes Mellitus. En 19 (36%) casos los pacientes presentaban 2 ó más factores de riesgo; en 13 (25%) casos se asociaron menopausia y uretrocele y en 6 (11%) se asociaron menopausia, uretrocele y Diabetes Mellitus.

Tabla 4. Distribución de los pacientes de acuerdo a la cantidad de Factores de Riesgo identificados en la Población atendida en la Unidad de Salud de Jayaque.

Factores de Riesgo	Pacientes con Síntomas Urinarios agudos	Pacientes con Infección Urinaria confirmada
1 Factor de Riesgo	20 (38%)	12 (23%)
Actividad sexual reciente	16 (30%)	10 (19%)
Diabetes mellitus	2 (4%)	1 (2%)
Menopausia	2 (4%)	1 (2%)
2 ó más Factores de Riesgo	19 (36%)	11 (21%)
Menopausia+Uretrocele	13 (25%)	9 (17%)
Menopausia + Uretrocele + Diabetes	6 (11%)	2 (4%)

La asociación de los factores de riesgo con el número de episodios de infección de vías urinarias se presenta en la Tabla 5. De los pacientes con su primer cuadro de infección urinaria, en 12 (23%) casos se identificó a la actividad sexual reciente como factor de riesgo, en 12 (23%) menopausia, en 11 (21%) uretrocele y en 3 (5%) Diabetes Mellitus. En los pacientes con varios episodios previos de infección de vías urinarias, el factor de riesgo fue en 6 (11%) la actividad sexual reciente, en 8 (15%) menopausia, en 7 (13%) uretrocele y en 5 (9%) Diabetes Mellitus.

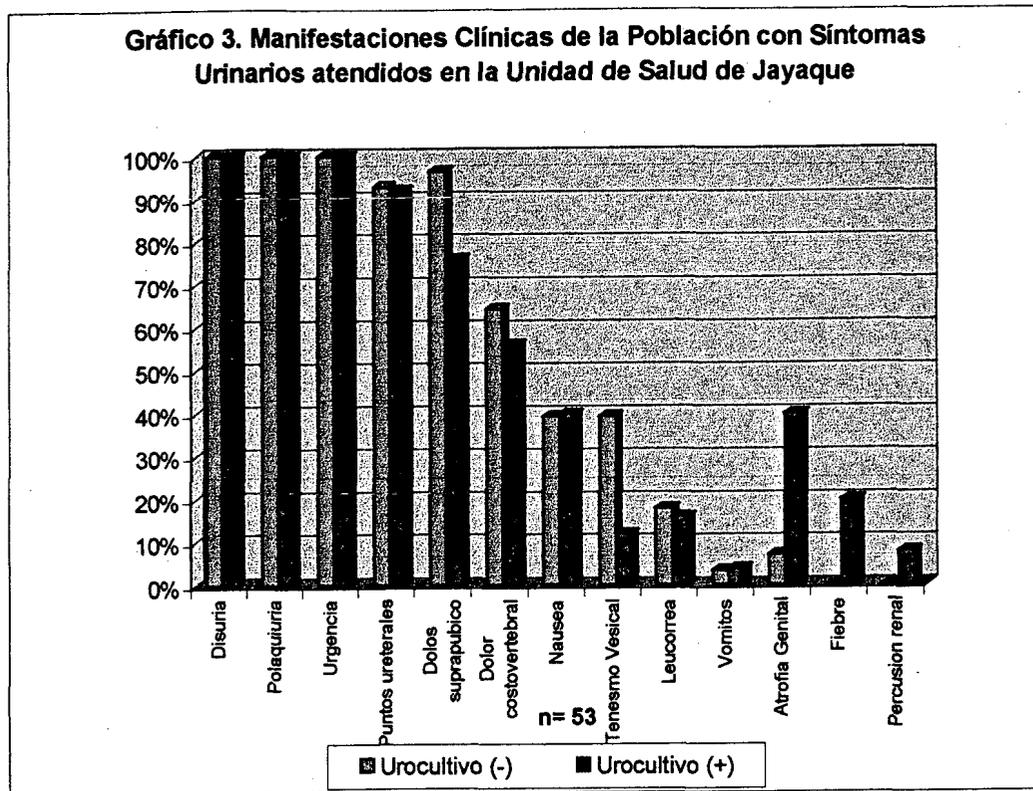
Tabla 5. Distribución de los pacientes de acuerdo al Factor de Riesgo y los Episodios previos de infección urinaria en la Población atendida en la Unidad de Salud de Jayaque.

Factores de Riesgo	Pacientes con Síntomas Urinarios agudos (n = 53)		Pacientes con Infección Urinaria confirmada (n = 25)	
	1er episodio	≥ 2 episodios	1er episodio	≥ 2 episodios
Actividad Sexual	12 (23%)	6 (11%)	8 (15%)	4 (7. ⁵⁰ %)
Menopausia	12 (23%)	8 (15%)	7 (13%)	5 (9%)
Uretrocele	11 (21%)	7 (13%)	6 (11%)	5 (9%)
Diabetes Mellitus	3 (6%)	5 (9%)	0 (0%)	3 (6%)
Otros factores	2 (4%)	4 (7. ⁵⁰ %)	0 (0%)	0 (0%)
No Identificado	1 (2%)	3 (6%)	1 (2%)	0 (0%)

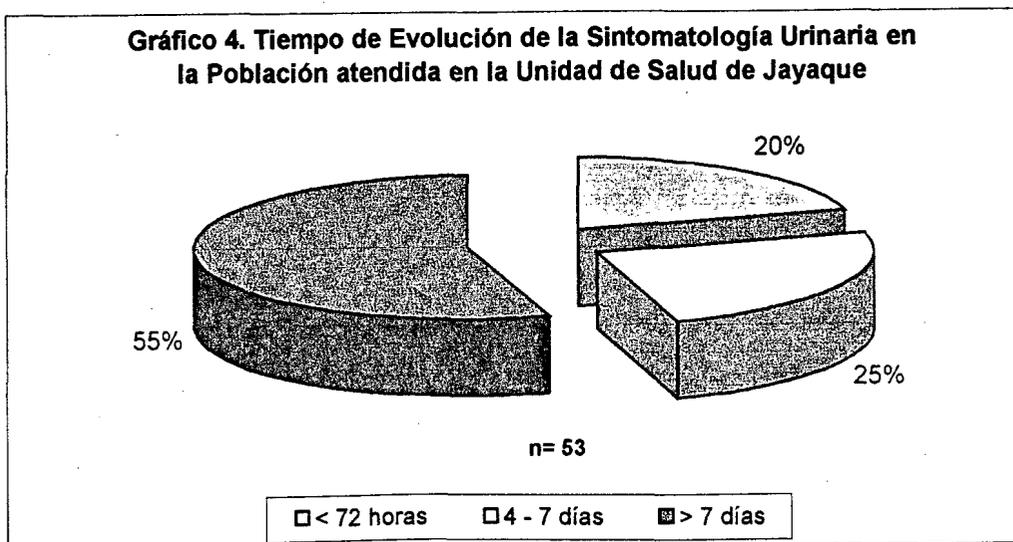
En cuanto a las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados (Gráfica 3); se encontró que todos (100%) presentaron disuria, polaquiuria y urgencia urinaria. Hubo ligeras variaciones en la frecuencia de presentación de algunos signos y síntomas entre los pacientes con Urocultivo positivo o negativo.

Por ejemplo: dolor en puntos ureterales (43% en pacientes con cultivo positivo y 49% en pacientes con cultivo negativo), dolor suprapúbico (36% y 51%), dolor costovertebral (26% y 34%), náuseas (19% y 21%), tenesmo vesical (6% y 21%), leucorrea (7.⁵⁰% y 9%) y vómito (2% y 2%).

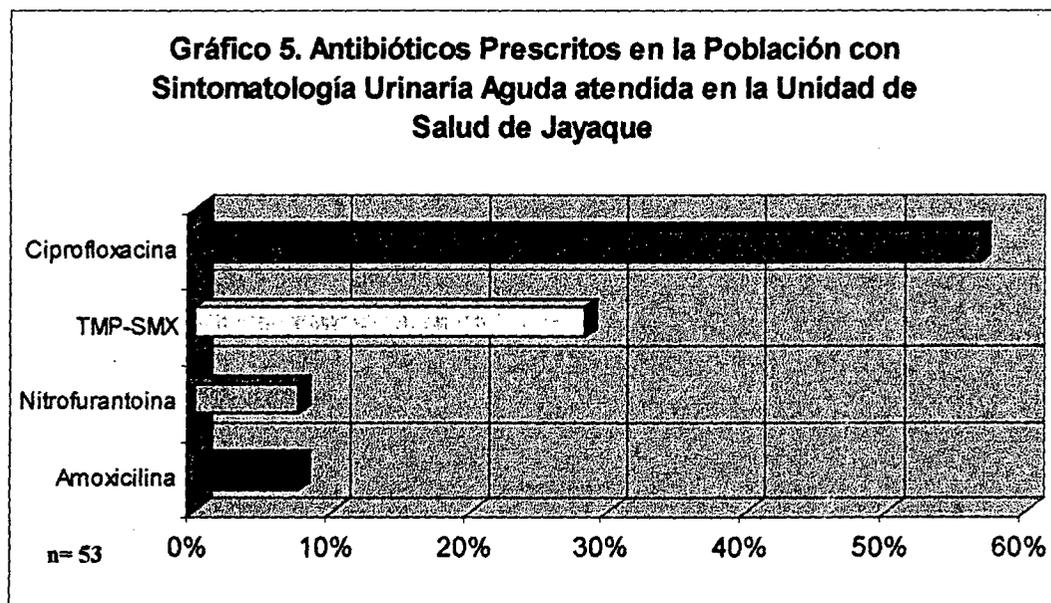
Algunos signos y síntomas se presentaron con más frecuencia en el grupo de pacientes con infección confirmada por cultivo que en aquellos con urocultivo negativo. Por ejemplo: atrofia urogenital (19% y 4%), fiebre (9%, 0%) y dolor a la percusión renal (4% y 0%).



En cuanto a la evolución de los signos y síntomas urinarios (Gráfico 4), 29 (55%) pacientes manifestaron que tenían más de 1 semana con la sintomatología, 13 (25%) referían de 4 a 7 días de evolución y solo 11 (20%) tenían 72 horas o menos de adolecer los síntomas urinarios. No hubo diferencia significativa entre los grupos con cultivo positivo o negativo.



Los antimicrobianos orales disponibles en la Unidad de Salud de Jayaque para el tratamiento empírico de las infecciones de vías urinarias son 4; de los cuales la Ciprofloxacina fue prescrita a 30 (57%) pacientes de la población en estudio, el Trimetropín-Sulfametoxazol fue utilizado en 15 (28%) y, la Nitrofurantoína y Amoxicilina fueron recetadas en 4 (8%) cada uno (Gráfico 5).



La duración del tratamiento en todos los casos fue de 7 días. De acuerdo a los precios del Kardex de Farmacia de la Unidad de Salud de Jayaque, el costo de los tratamientos para 7 días es de \$0.62 para Amoxicilina, \$0.19 para Trimetropin-Sulfametoxazol, \$10.33 para Nitrofurantoína y \$0.85 para Ciprofloxacina (Tabla 6).

Haciendo un análisis del costo de los tratamientos antibióticos (Tabla 7) comparando el grupo de pacientes que realmente adolecía infección de vías urinarias y los que tuvieron cultivo negativo; podemos observar que en este último grupo se gastó casi el doble que en el grupo que verdaderamente necesita el antibiótico.

Tabla 6. Características, Posología y Precios de los Antimicrobianos disponibles en la Unidad de Salud de Jayaque para el tratamiento de las infecciones urinarias

Medicamento	Presentación	Concentración (mg)	Posología	Duración (días)	Costo unitario	Costo del tratamiento
Amoxicilina	Tabletas	500	1 c/ 8 hrs	7	\$ 0.029	\$ 0.62
Nitrofurantoína	Cápsulas	100	1 c/ 6 hrs	7	\$ 0.37	\$ 10.33
TMP-SMX	Tabletas	160-800	1 c/ 12 hrs	7	\$ 0.014	\$ 0.19
Ciprofloxacina	Tabletas	500	1 c/ 12 hrs	7	\$ 0.060	\$ 0.85

Tabla 7. Análisis de costo de los antibióticos utilizados en los pacientes con infección urinaria confirmada y pacientes con cultivo negativo.

ANTIBIÓTICO PRESCRITO	Costo de un tratamiento por 7 días (\$)	Población con Urocultivo (+)		Población con Urocultivo (-)	
		Número de pacientes	Costo total (\$)	Número de pacientes	Costo total (\$)
Amoxicilina	0.62	3	1.86	1	0.62
Nitrofurantoína	10.33	1	10.33	3	30.99
TMP-SMX	0.19	7	1.33	8	1.52
Ciprofloxacina	0.85	14	11.90	16	13.60
TOTAL		25	\$ 25.42	28	\$ 46.73

Todos los pacientes llevaron muestra de orina para el urocultivo pero solo 41 (77%) llevaron muestra de orina para el examen general realizado por el laboratorista clínico de la Unidad de Salud. De las 41 muestras a las que se les realizó examen general, 20 (38%) tuvieron cultivo positivo y 21 (40%) cultivo negativo (Tabla 8).

Tabla 8. Muestras de Orina analizadas por Examen General y Cultivo

	Pacientes con Síntomas Urinarios agudos (n = 53)	Pacientes con Infección Urinaria confirmada (n = 25)
Muestra para Urocultivo	53 (100%)	25 (100%)
Muestra para Examen General	41 (77%)	20 (80%)
No muestra para Examen General	12 (23%)	5 (20%)

Los hallazgos en el examen general de orina (Tabla 9) que con mayor frecuencia se encontraron en los pacientes con cultivo positivo fueron: piuria > 10 leucocitos por campo en 16 (80%) casos, bacteriuria en 18 (90%), nitritos en 10 (50%) y aspecto turbio en 13 (65%). Los valores de Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de estos parámetros se describen en la Tabla 10. Otros hallazgos fueron encontrados con menor frecuencia, tales como: sangre oculta en 5 (25%), hematuria en 2 (10%), proteinuria y glucosuria en 1 (5%) cada uno.

Tabla 9. Hallazgos en el Examen General de Orina

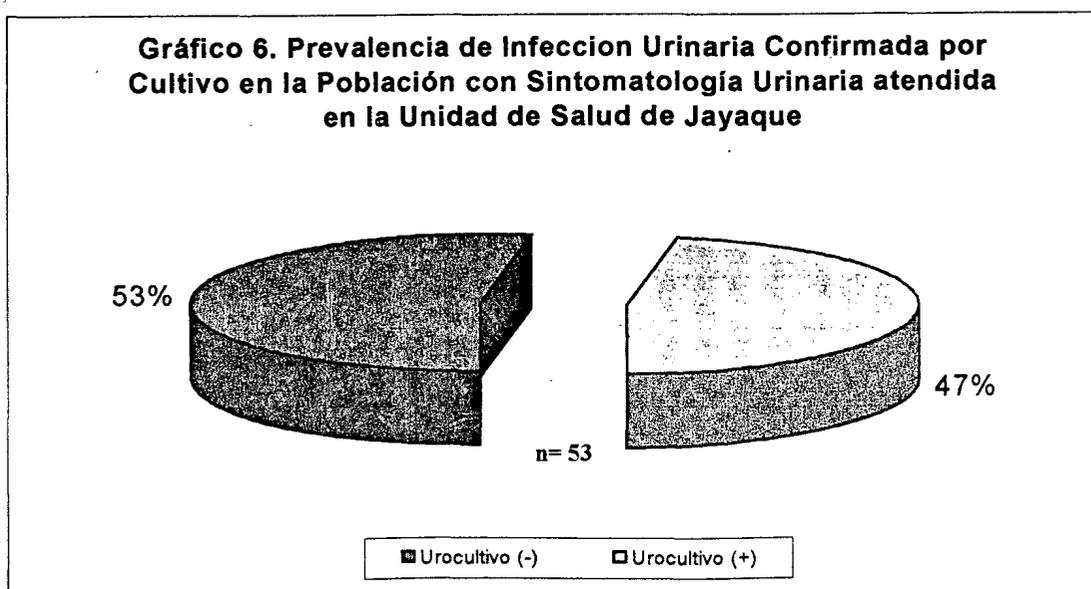
Parámetros	Urocultivo (+) (n= 20)	Urocultivo (-) (n= 21)
Piuria		
> 10 leucocitos x campo	16 (80%)	7 (33%)
≤ 10 leucocitos x campo	4 (20%)	14 (67%)
Bacteriuria*		
Abundantes	12 (60%)	1 (5%)
Moderadas	3 (15%)	2 (10%)
Escasas	3 (15%)	3 (14%)
NO	2 (10%)	15 (71%)
Nitritos		
Positivos	10 (50%)	2 (9.50%)
Negativos	10 (50%)	19 (90%)
Aspecto*		
Turbidez	13 (65%)	7 (33%)
Leve turbio	7 (35%)	9 (43%)
Limpio	0 (0%)	5 (24%)
Sangre Oculta	5 (25%)	4 (19%)
Hematuria	2 (10%)	2 (10%)
Proteinuria	1 (5%)	3 (14%)
Glucosuria	1 (5%)	4 (19%)

* Parámetros afectados por el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra y la realización del examen general, así como de las condiciones de preservación de las muestras de orina.

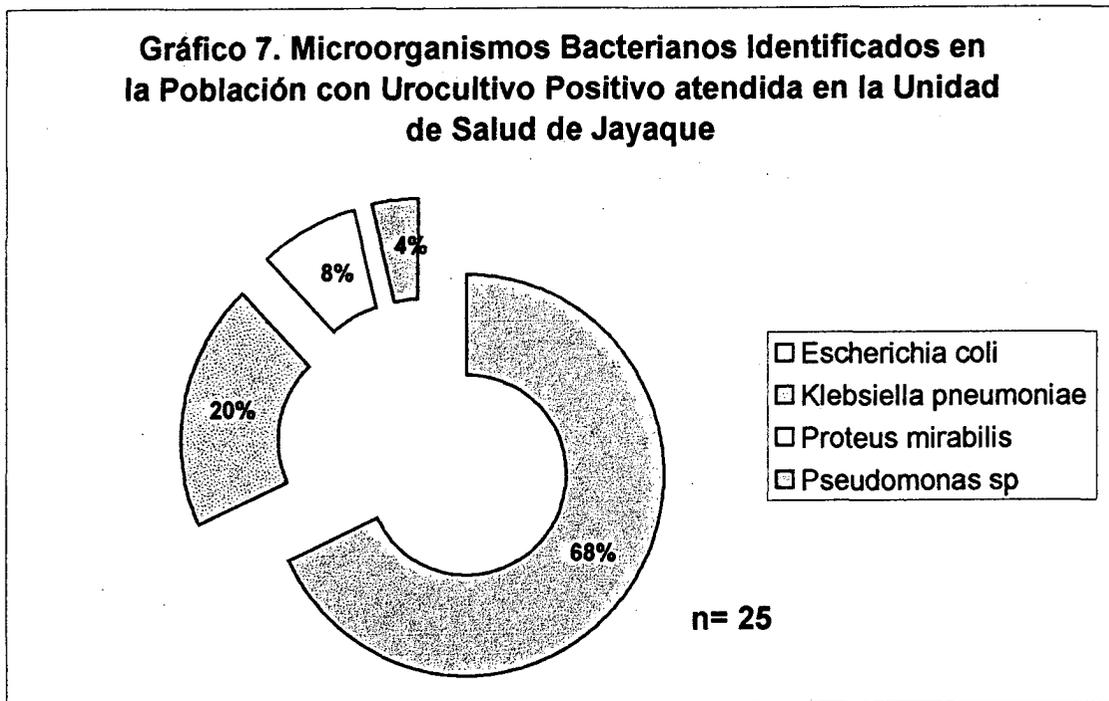
Tabla 10. Características de Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de los parámetros del Examen General de Orina

Parámetro	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Piuria	80%	67%	70%	78%
Bacteriuria	60%	86%	80%	69%
Nitritos	50%	90%	83%	66%
Turbidez	65%	67%	65%	67%

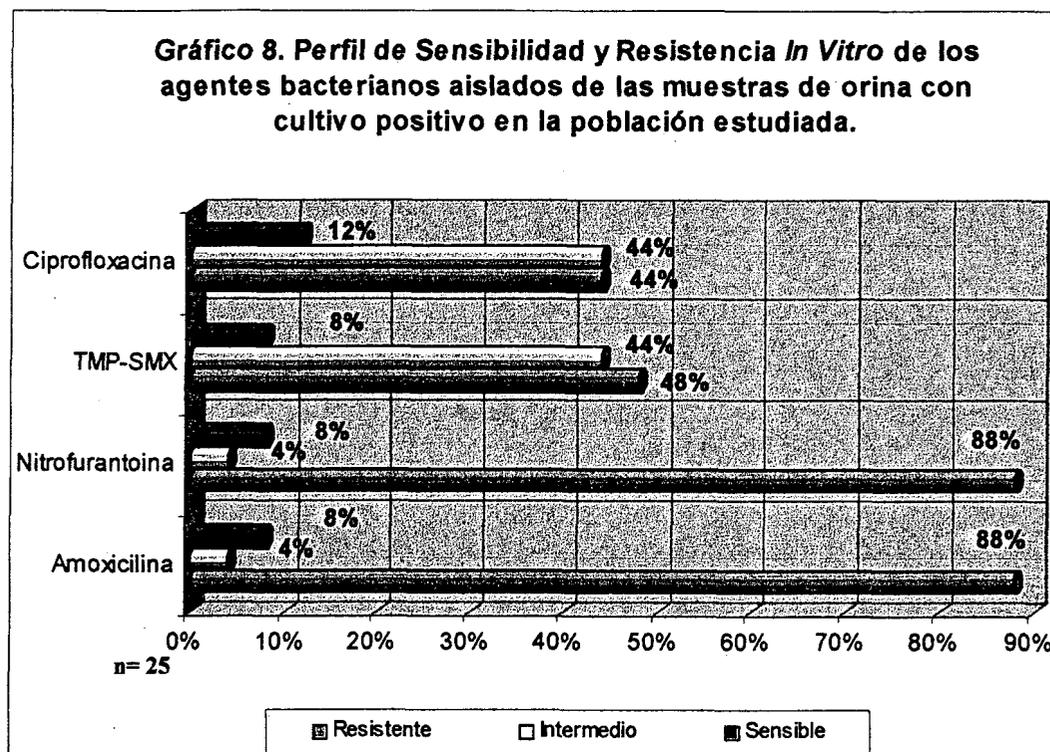
De las 53 muestras de orina analizadas por cultivo, 25 presentaron crecimiento bacteriano \geq 100 000 UFC de un solo microorganismo, confirmando así la infección de vías urinarias, y en 28 el cultivo no presentó crecimiento bacteriano. De esta manera, la prevalencia de infección de vías urinarias confirmada por cultivo en la población fue del 47% (Gráfico 6).



El principal agente bacteriano aislado de las muestras de orina de pacientes con cultivo positivo fue la *Escherichia coli* en 17 (68%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* en 5 (20%), *Proteus mirabilis* en 2 (8%) y *Pseudomona* spp 1 (4%) (Gráfico 7).



A cada una de las especies bacterianas aisladas se les realizó antibiograma por el método de difusión de Kirby-Bauer. Se encontraron tasas de Resistencia de: 88% (22 casos) para Amoxicilina y Nitrofurantoína; 48% (12 casos) para Trimetropin-Sulfametoxazol y 44% (11 casos) para Ciprofloxacina. Las tasas de Intermedio fueron de: 4% (1 caso) para Amoxicilina y Nitrofurantoína; y 44% (11 casos) para Trimetropin-Sulfametoxazol y Ciprofloxacina. Las tasas de Sensibilidad encontradas fueron de: 8% (2 casos) para Amoxicilina, Trimetropin-Sulfametoxazol y Nitrofurantoína; y 12% (3 casos) para la Ciprofloxacina (Gráfico 8).



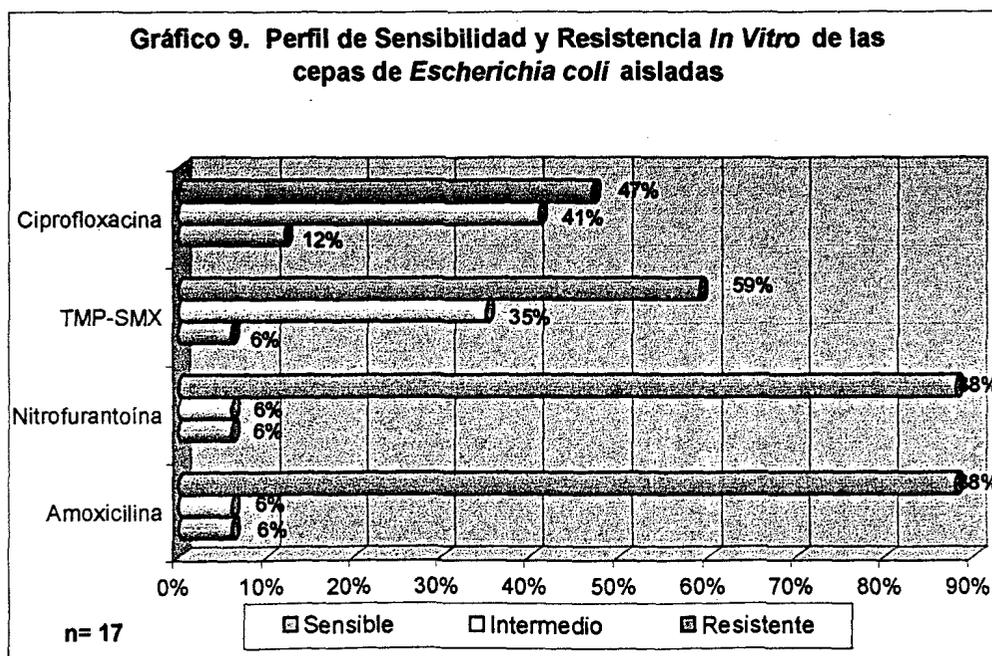
Las cepas de *Escherichia coli* aisladas de las muestras de orina de la población estudiada mostraron tasas de Resistencia de 88% (15 cepas) para Amoxicilina y Nitrofurantoina; 59% (10 cepas) para el Trimetropin-Sulfametoxazol y 47% (8 cepas) para la Ciprofloxacina. Las tasas de Intermedio fueron de 6% (1 cepa) para Amoxicilina y Nitrofurantoina; 35% (6 cepas) para Trimetropin-Sulfametoxazol y 41% (7 cepas) para Ciprofloxacina. Las tasa de Sensibilidad fueron de 6% (1 cepa) para Amoxicilina, Nitrofurantoina y Trimetropin-Sulfametoxazol; y 12% (2 cepas) para la Ciprofloxacina (Gráfico 9 y Tabla 11).

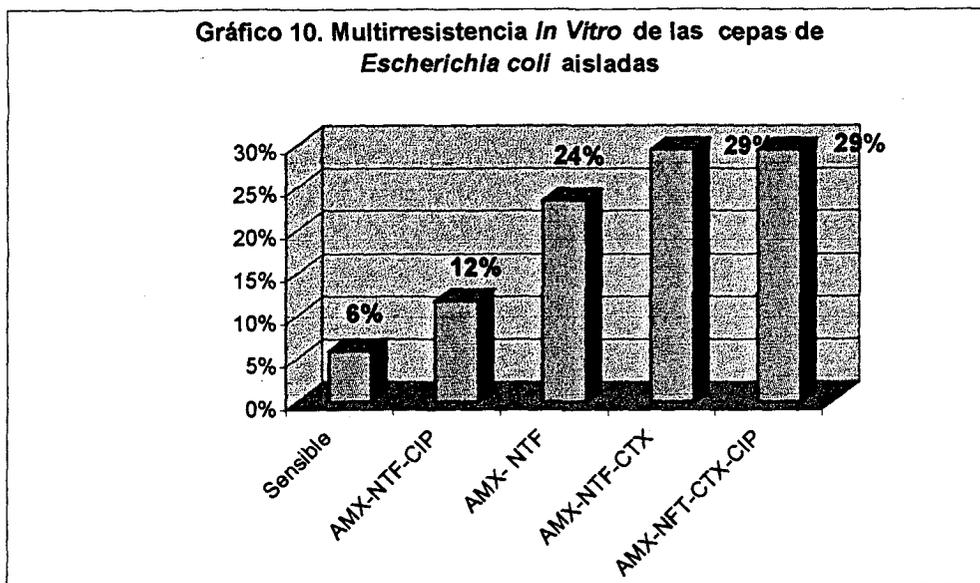
De las 17 cepas de *Escherichia coli* aisladas 16 (94%) fueron multirresistentes: 2 (12%) a Amoxicilina, Nitrofurantoina y Ciprofloxacina; 4 (24%) a Amoxicilina y Nitrofurantoina; 5 (29%) a Amoxicilina, Nitrofurantoina y Trimetropin-Sulfametoxazol y 5 (29%) a los 4 antibióticos. Solo una cepa (6%) fue sensible a todos los antibióticos (Gráfico 10).

Tabla 11. Perfil de Sensibilidad y Resistencia *In Vitro* a los Antibióticos de las *Escherichia coli* aisladas de las muestras de orina estudiadas

# paciente	Antibiótico prescrito	Amoxicilina		Nitrofurantoina		TMP-SMX		Ciprofloxacina	
		Diámetro (mm)	Clasificación	Diámetro (mm)	Clasificación	Diámetro (mm)	Clasificación	Diámetro (mm)	Clasificación
1	CTX	0	R	9	R	0	R	0	R
2	CTX	18	S	18	S	16	S	22	S
3	AMX	17	I	10	R	13	I	15	R
4	AMX	0	R	10	R	0	R	5	R
5	NFT	9	R	10	R	14	I	15	R
6	CTX	0	R	14	R	0	R	19	I
7	CIP	0	R	10	R	0	R	16	I
8	AMX	10	R	10	R	14	I	16	I
9	CIP	0	R	10	R	0	R	14	R
10	CIP	0	R	5	R	15	I	18	I
11	CIP	0	R	15	I	14	I	19	I
12	CIP	0	R	11	R	0	R	21	S
13	CIP	0	R	11	R	0	R	20	I
14	CIP	0	R	9	R	0	R	0	R
15	CTX	0	R	9	R	0	R	18	I
16	CIP	0	R	8	R	0	R	0	R
17	CTX	0	R	10	R	12	I	0	R

* Código de antibiótico: AMX=Amoxicilina; CTX=Trimetopin-Sulfametoxazol; NFT=Nitrofurantoina y CIP=Ciprofloxacina.





MX= Amoxicilina; NTF= Nitrofurantoína; CTX= Trimetropin-Sulfametoxazol; CIP= Ciprofloxacina

A todos los pacientes se les hizo una consulta de seguimiento a los 3 días para evaluar la respuesta a la terapia. En esta visita se entregó a los pacientes los resultados del urocultivo. Todos los pacientes que tuvieron cultivo negativo refirieron alivio de los signos y síntomas; y en ellos se consideró un diagnóstico alternativo como uretritis, vaginosis bacteriana, vaginitis, candidiasis vaginal o trichomoniasis, y no fueron citados para otra visita de seguimiento (Tabla 12).

De los paciente con urocultivo positivo 21 (84%) refirieron disminución de los signos y síntomas que adolecían en la visita inicial y 4 (16%) manifestaron que no existió mejoría con el antibiótico prescrito. La respuesta clínica desfavorable en estos casos concordó con los hallazgos *In Vitro* que mostraban que la cepa era resistente al antibiótico prescrito (Tabla 13). A estos 4 pacientes se les cambió el antibiótico por otro que fuera más efectivo para el agente bacteriano aislado y tomando en cuenta los resultados del antibiograma se cambió a Ciprofloxacina en 2 casos, a Gentamicina en uno y a Amikacina en uno. Se

utilizaron los Aminoglicósidos por vía intramuscular por 5 días, en los pacientes que las cepas aisladas *In Vitro* fueron resistentes a los 4 antibióticos. De todos los pacientes solamente uno no cumplió a cabalidad el tratamiento indicado, descontinuando la administración del antibiótico al 2º día de la terapia. La cepa de este paciente era resistente al antibiótico prescrito por lo que se le cambió a Ciprofloxacina.

Tabla 12. Seguimiento de los pacientes con Infección Urinaria confirmada por cultivo a las 72 horas de inicio de la terapia antibiótica empírica

1ª Visita de Seguimiento	Urocultivo (+)		Urocultivo (-)	
	SI	NO	SI	NO
Disminución de signos y síntomas	21 (84%)	4 (16%)	28 (100%)	0 (0%)
Cumplimiento del tratamiento inicial	24 (96%)	1 (4%)	28 (100%)	0 (0%)
Cambio de tratamiento	4 (16%)	---	0 (0%)	----

Tabla 13. Concordancia de la Respuesta Clínica y el Antibiograma *In Vitro* a la terapia antibiótica empírica a los 3 días de inicio del tratamiento

Resultados de Antibiograma <i>In Vitro</i> al antibiótico prescrito	Respuesta Clínica	
	Favorable	Desfavorable
Sensible	3	0
Intermedio	11	0
Resistente	7	4
TOTAL	21	4

La 2ª visita de seguimiento se realizó a los 7 días de haber iniciado la terapia. Los 21 pacientes que continuaron con el mismo antibiótico refirieron desaparición de los signos y síntomas urinarias. En los 4 pacientes que tuvo que cambiarse el antibiótico, todos refirieron mejoría con el nuevo tratamiento prescrito. Todos los pacientes cumplieron a cabalidad con la terapia hasta completar los días de tratamiento indicados (Tabla 14).

Tabla 14. Seguimiento de los pacientes con Infección Urinaria confirmada por cultivo al 7° día de inicio de la terapia antibiótica empírica o 4° día del cambio de antibiótico

2ª Visita de Seguimiento	SI	NO
Desaparición de signos y síntomas	21 (84)	0 (0%)
Mejoría con nuevo tratamiento	4 (16%)	0 (0%)
Cumplimiento del tratamiento	25 (100%)	0 (0%)

En todos los pacientes cuyas cepas fueron sensibles (3) o intermedias (11), la respuesta clínica fue favorable al antibiótico prescrito por lo que la terapia se continuó hasta completar 7 días de tratamiento. Por esta razón en ninguno de los pacientes con sensibilidad Intermedia se aumentó la dosis del medicamento. En los pacientes cuyas cepas fueron resistentes (11) al antibiótico prescrito, la respuesta a la terapia fue variable. En 7 de ellos fue favorable por lo que se continuó el tratamiento hasta completar 7 días, y en 4 la respuesta clínica fue desfavorable al antibiótico prescrito, siendo necesario el cambio de tratamiento(Gráfico 10)

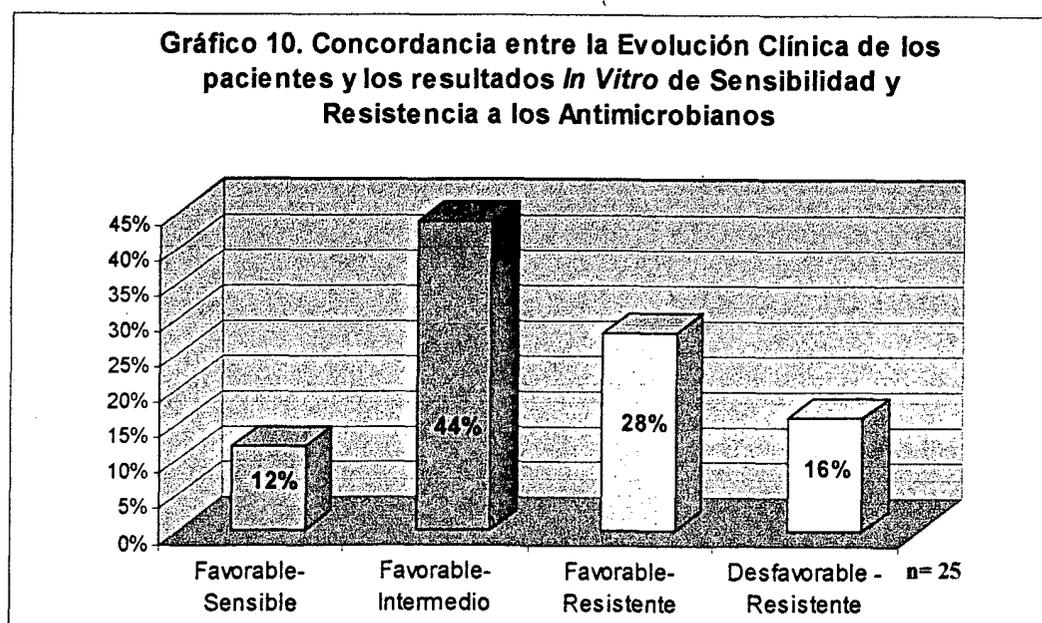


Tabla 15. Concordancia de la Respuesta Clínica y el Antibiograma a los 14 días

Antibiograma (<i>In Vitro</i>)	Antibiótico prescrito	Número pacientes	Respuesta clínica de los pacientes		Cambio de tratamiento
			Favorable	Desfavorable	
SENSIBLE	Trimetropin- Sulfametoxazol	1	Favorable	1	---
			Desfavorable		
	Ciprofloxacina	2	Favorable	2	---
			Desfavorable		
INTERMEDIO	Amoxicilina	1	Favorable	1	---
			Desfavorable		
	Trimetropin- Sulfametoxazol	3	Favorable	3	---
			Desfavorable		
	Ciprofloxacina	7	Favorable	7	---
			Desfavorable		
RESISTENTE	Amoxicilina	2	Favorable	1	1
			Desfavorable	1	1
	Nitrofurantóina	1	Favorable	1	---
			Desfavorable		
	Trimetropin- Sulfametoxazol	3	Favorable	1	---
			Desfavorable	2	2
	Ciprofloxacina	5	Favorable	4	---
			Desfavorable	1	1
TOTAL		25			5

A todos los pacientes cuyas cepas fueron resistentes *In Vitro* al antibiótico prescrito se les realizó urocultivo control 7 días después de finalizado el tratamiento inicial o nuevo. A estos pacientes se le citó para una 3ª visita de seguimiento que se realizó 1 semana postratamiento. Todos manifestaron alivio de los signos y síntomas y a todos se les realizó urocultivo control en esa visita.

De los 11 urocultivos, 10 fueron negativos, confirmando así la erradicación de la infección urinaria. Solamente 1 fue positivo, de manera que aunque el paciente estaba asintomático y clínicamente curado se le prescribió tratamiento con Gentamicina intramuscular por 5 días debido a que el antibiograma demostraba que la cepa era resistente a los 4 antibióticos. Este paciente fue citado de nuevo 1 semana después de terminar el tratamiento con Gentamicina y se tomó nuevo urocultivo control, el cual fue negativo (Tabla 16).

Tabla 16. Consulta de seguimiento de los casos especiales

3ª Visita de Seguimiento	SI	NO
Alivio de signos y síntomas	11 (100%)	0 (0%)
Confirmación de la erradicación de la infección por Urocultivo control	10 (91%)	1 (9%)
Confirmación de la erradicación infección por 2º Urocultivo control	1 (9%)	0 (0%)

IX. DISCUSIÓN

Los datos de este estudio muestran que en el tiempo transcurrido desde la publicación de otros estudios realizados, aproximadamente hace 5 a 10 años, ha habido un incremento notable en la resistencia de las bacterias responsables de las infecciones de vías urinarias a los 4 quimioterapéuticos utilizados en el estudio. Este hallazgo es extremadamente alarmante para Nitrofurantoína, que anteriormente en pacientes ambulatorios mostraba una tasa de resistencia del 33% y actualmente en una población similar, muestra una resistencia del 88%. A esto pudo haber contribuido la calidad y/o el abuso de estos antibióticos, ya que en este estudio en aproximadamente 50% de los casos, fueron indicados en pacientes cuyo urocultivo fue negativo y que por lo tanto no ameritaban el antibiótico. Algo muy similar pudo haber sucedido en años pasados.

El urocultivo permite seleccionar a los pacientes en quienes la antibioticoterapia realmente está indicada, reduciendo así el uso de estos medicamentos, con lo cual se reduce el costo del manejo de las infecciones urinarias y lo que es más importante, disminuye la generación de cepas multirresistentes, que en el futuro serán prácticamente no tratables en infecciones más severas como: sepsis, peritonitis, neumonía, etc⁽¹⁻⁴⁾.

La resistencia de los agentes causantes de infección de vías urinarias a los 4 antibióticos en estudio, se han reportado con tendencia al incremento a nivel mundial⁽²³⁻²⁵⁾.

No se han encontrado datos recientes en la literatura sobre las tasas de resistencia para Amoxicilina de los uropatógenos, debido a que este antibiótico ha sido abandonado en muchos países por las altas tasas de resistencia que posee⁽²⁸⁾. Sin embargo en nuestro país

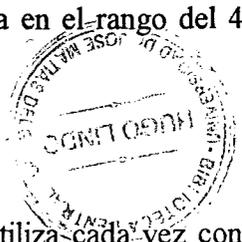
sigue siendo muy utilizado; en este estudio 4 pacientes recibieron Amoxicilina como terapia empírica y 3 de ellos tuvieron urocultivo positivo. Se encontró que una cepa fue intermedia *In Vitro* y la respuesta clínica de este paciente favorable. Además se encontraron 2 cepas resistentes *In Vitro*, de los cuales un paciente tuvo respuesta clínica desfavorable y se cambió el tratamiento; el otro paciente tuvo respuesta clínica favorable pero el urocultivo control fue positivo a los 7 días de completado el tratamiento, por lo cual fue tratado con otro antibiótico para lograr la cura microbiológica. En el estudio se encontró que la resistencia *In Vitro* para Amoxicilina de todas las cepas aisladas fue del 88%. Esto es muy similar a la tasa de resistencia del 87% encontrada para la Ampicilina, (una aminopenicilina con estructura muy similar a la Amoxicilina) reportada por investigadores nacionales^(31, 33).

Podríamos haber pensado que por haberse realizado este estudio en pacientes ambulatorios, nuestros resultados en cuanto a Resistencia a los antibióticos hubiese sido inferior al que mostraban las bacterias de pacientes hospitalizados, por considerar que las cepas son diferentes ya que en el ambiente hospitalario adquieren genes de resistencia; pero sin embargo, podemos observar que esta variación no se ha observado con las aminopenicilinas

En este estudio, para la Nitrofurantoína, se encontró una tasa de resistencia *In Vitro* de todas las cepas del 88%; algo muy superior a las tasas del 30 al 60% reportadas por otros autores en el país^(31, 33) y al 10% encontrado en la literatura mundial⁽²⁸⁻³⁰⁾. No podemos explicar con satisfacción este hallazgo, que puede indicar un incremento en la resistencia *In Vitro* a este quimioterapéutico o atribuirse a la calidad del medicamento; esto plantea la necesidad de hacer estudios similares en población hospitalizada, para comprobar si este fenómeno está sucediendo también en cepas hospitalarias.

En este estudio, a 4 pacientes se les indicó Nitrofurantoína de los cuales solamente 1 presentó urocultivo positivo a *Escherichia coli* resistente *In Vitro*, sin embargo la respuesta clínica del paciente fue buena y a los 7 días de completado el tratamiento se observó erradicación de la bacteria en orina. Lo anterior puede explicarse debido a que el fármaco se concentra en orina (200 µg/ml) y se elimina por esta vía sin modificaciones, lo cual incrementa su efecto terapéutico⁽²¹⁻²²⁾.

El Trimetropin-Sulfametoxazol es un medicamento que tradicionalmente ha sido utilizado por los médicos para el tratamiento de las infecciones de vías urinarias; en esta ocasión fue prescrito a 15 pacientes, de los cuales 7 tuvieron urocultivo positivo, siendo 3 cepas resistentes *In Vitro* a dicho medicamento. Para las otras 4 cepas (1 sensible y 3 intermedio) y una cepa resistente, los pacientes tuvieron respuesta favorable a la terapia. Los otros 2 pacientes con cepas resistente no mejoraron clínicamente y fue preciso cambiar el tratamiento. La tasa de resistencia de las bacterias aisladas en este estudio para el Trimetropin-Sulfametoxazol fue del 48%, algo superior a la tasa del 33% reportado por la literatura mundial⁽²⁸⁻³⁰⁾, pero que si se encuentra en el rango del 46 a 69% reportado por investigadores nacionales⁽³¹⁻³³⁾.



La Ciprofloxacina es un medicamento que se utiliza cada vez con mayor frecuencia para tratar las infecciones de vías urinarias. En este estudio 30 pacientes recibieron este antibiótico de los cuales 14 tuvieron urocultivo positivo. Se encontraron 2 cepas sensibles, 7 intermedias y 5 resistentes *In Vitro*. A excepción de un paciente con cepa resistente, todos los pacientes que recibieron Ciprofloxacina tuvieron respuesta clínica favorable, y solo a un paciente fue necesario cambiarle el tratamiento. La tasa de resistencia *In Vitro* encontrada

para Ciprofloxacina fue del 44%; algo muy superior a las tasas del 11 al 20% reportadas por la literatura nacional⁽³¹⁻³³⁾ y a la tasa del 10% reportada por la literatura mundial⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Es un alivio el que algunas cepas aún siendo resistentes *In Vitro*, clínicamente respondieron bien a la terapia y microbiológicamente se confirmó la erradicación de la infección. Es muy posible que el incremento de las dosis en esos casos permita superar el problema de la resistencia; sin embargo en otros será necesario cambiar el antibiótico como sucedió en 5 pacientes (20%) en este estudio.

Un comentario especial requiere la multirresistencia a los antibióticos observada en 16 de las 17 cepas de *Escherichia coli* aisladas; de las cuales solo una (6%) fue sensible a los 4 antibióticos, 2 (12%) fueron resistentes a Amoxicilina, Nitrofurantoína y Ciprofloxacina, 4 (24%) a Amoxicilina y Nitrofurantoína, 5 (29%) a Amoxicilina, Nitrofurantoína y Trimetropin-Sulfametoxazol y 5 (29%) a los 4 antibióticos. Esto indica la limitación que presenta su uso para el manejo de estas infecciones y la cautela con lo cual el médico general debe utilizarlos.

A nivel mundial la bacteria *Escherichia coli* es el agente causal más frecuente, siendo responsable del 70 - 80% de las infecciones de vías urinarias⁽¹⁻⁵⁾. Los estudios consultados en nuestro país demuestran que la *Escherichia coli* ocasiona el 50 - 70% de las infecciones de vías urinarias no complicada⁽³¹⁻³⁴⁾. En el presente estudio la *Escherichia coli* fue la bacteria aislada con mayor frecuencia de las muestras de orina en la población estudiada, siendo responsable del 68% de las infecciones urinarias diagnosticadas. Esto es muy similar a lo reportado por a literatura nacional⁽³¹⁻³⁴⁾ e internacional⁽¹⁻⁵⁾.

A pesar de que las poblaciones de los estudios consultados realizados en el país, no son comparables por tratarse de pacientes hospitalizados y/o con factores de riesgo como Diabetes Mellitus y Embarazo; las especies bacterianas encontradas en nuestro estudio, se aislaron con una frecuencia muy similar.

La inversión en el estudio bacteriológico de las infecciones de vías urinarias será aceptable si consideramos el costo-beneficio del procedimiento. En aquellos establecimientos en los que esto no es factible, el examen general de orina puede ser de utilidad sobretodo si empleamos los parámetros de mayor valor predictivo como la piuria y los nitritos, cuyo costo es más bajo que un urocultivo.

En este estudio se encontró que algunos parámetros del examen general de orina pueden ser de mucho valor para orientar al médico al diagnóstico de infección de vías urinarias; tales hallazgos son: piuria > 10 leucocitos x Campo, nitritos y bacteriuria; aunque ninguno es totalmente concluyente. La prueba de reducción de nitratos a nitritos (Griess) en las tiras reactivas es un indicador de bacteriuria y en el presente estudio se determinó una Sensibilidad del 50%, Especificidad del 90% y Valor Predictivo Positivo del 83%. La literatura internacional reporta una Sensibilidad de 40 – 80% y Especificidad del 92 – 100% para esta prueba⁽²⁻³⁾.

Para la Piuria (>10 leu x C) en el presente estudio se encontró una Sensibilidad del 80%, Especificidad del 67% y Valor Predictivo Negativo del 78%. La literatura internacional reporta una Sensibilidad del 75 – 95% y Especificidad del 94 – 98% para la prueba de la estearasa leucocitaria⁽²⁻³⁾.

La bacteriuria y la turbidez en el aspecto de la muestra de orina son otros parámetros útiles para el médico, sin embargo son poco confiables debido a que pueden verse influidos por factores como la conservación de la muestra de orina y el tiempo que tarda en ser procesada la muestra⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

La mayoría de la población con sintomatología urinaria refirió episodios similares previos (51%), sin embargo en más de la mitad de estos casos la infección urinaria fue descartada por el cultivo. En estos casos se revisó detalladamente el expediente clínico de cada paciente y se encontró que en más del 90% de ellos el diagnóstico de infección urinaria se realizó en base a la pericia del médico y algunos hallazgos en el examen general de orina, los cuales no son 100% concluyentes.

Esto sugiere que los pacientes fueron manejados como infección de vías urinarias cuando su sintomatología pudo ser debida a otros procesos patológicos. Lo antes mencionado es muy importante ya que se puede estar sobredimensionando el problema de las infecciones de vías urinarias en el país por la falta de recursos para confirmar la sospecha de infección urinaria. Además se está haciendo un mal uso de los antimicrobianos, debido a que los pacientes pueden estar recibiendo tratamiento antibiótico cuando realmente no existe una infección urinaria, lo cual puede llevar al apareamiento de cepas multirresistentes⁽²⁸⁾.

La literatura internacional refiere que un paciente que se presenta con disuria, urgencia urinaria y polaquiuria tiene un 50% de posibilidades de poseer una infección urinaria⁽¹⁻⁹⁾. En el presente estudio se encontró que en el 48% de los paciente que referían la tríada antes mencionada, realmente poseían infección urinaria confirmada por cultivo. Otros pacientes

con la misma sintomatología y que además tenían descarga vaginal, cervicitis o vaginitis tuvieron infección urinaria en menor proporción (52%), tal como lo mencionan otros investigadores⁽⁹⁾.

Se observó que muchos signos y síntomas que sugieren infección de vías urinarias en la anamnesis y examen físico son inespecíficos, tales como tenesmo vesical, dolor suprapúbico, náuseas ó vómitos, dolor costovertebral y los puntos ureterales; que estuvieron presentes en similar proporción en los pacientes con cultivos positivos y negativos. Estos signos y síntomas pueden ser encontrados en otras patologías que involucran el aparato genital femenino (endometritis, enfermedad pélvica inflamatoria, endometriosis) y el tracto gastrointestinal (enteritis, colitis)⁽¹⁻⁵⁾. En aquellos pacientes con disuria, polaquiuria y urgencia urinaria que además tenían fiebre, dolor a la percusión renal y atrofia urogenital, la infección urinaria fue encontrada en mayor proporción.

De las 25 infecciones de vías urinarias confirmadas por cultivo, la mayoría perteneció al sexo femenino (96%), probablemente debido a las características anatómicas del área urogenital propias del género. Algunos autores han sugerido que la escasa longitud de la uretra femenina (4 cms) y su cercanía a la región rectal, son factores determinantes que pueden explicar la mayor prevalencia de las infecciones de vías urinarias en el sexo femenino⁽¹⁻⁵⁾. En el presente estudio, la relación hombre:mujer encontrada fue de 1:24.

Los grupos etarios que se encontraron más vulnerables para contraer una infección de vías urinarias fueron: las mujeres adolescentes jóvenes (11 – 20 años) y las mujeres postmenopausicas mayores de 60 años; en ambos grupos se concentra el 60% de las infecciones

urinarias diagnosticadas en este estudio. Esto es muy similar a lo reportado por otros investigadores en estudios internacionales⁽¹⁻⁸⁾ y nacionales⁽³¹⁻³⁴⁾.

El primer grupo corresponde al momento en que la mayoría de las mujeres inicia su actividad sexual. Está demostrado que el acto sexual facilita la introducción de bacterias al tracto urinario pudiendo causar cistitis aguda⁽¹⁻⁹⁾. Para el segundo grupo, es bien conocido que la falta de trofismo hormonal en la etapa menopausica de la mujer produce exteriorización del meato uretral, haciéndolo más susceptible a la invasión por bacterias; además se produce relajación del suelo perineal provocando pérdida del ángulo uretrovesical, produciendo vaciamiento vesical incompleto y aumentando el volumen residual de orina, la cual puede infectarse⁽¹⁵⁾. Por lo antes mencionado, en este grupo es frecuente la bacteriuria asintomática⁽¹⁴⁾.

En las mujeres adultas jóvenes el factor de riesgo más frecuente fue la actividad sexual reciente (21%) unos 3 ó 4 días antes del inicio de los signos y síntomas urinarios. El masaje uretral durante el acto sexual, probablemente aunado a una pobre higiene perineal posterior a la cópula son factores determinantes⁽¹⁻⁸⁾. La edad promedio en este grupo fue de 21 años.

En las mujeres mayores de 60 años la menopausia es un factor importante pero representa un mayor riesgo cuando además se acompaña de uretrocele (25%); ambos factores pueden ser prevenidos fomentando los ejercicios de fortalecimiento del piso pélvico (Kegel) y la restitución del trofismo urogenital con la administración estrógenos exógenos en forma de cremas para aplicación tópica. Algunos estudios han demostrado que las medidas antes mencionadas pueden prevenir los episodios de cistitis en mujeres post-menopausicas⁽⁹⁾.

La Diabetes mellitus (6%) fue otro factor de riesgo identificado, principalmente para los pacientes en edad adulta (edad promedio 46 años) que tienen pobre control de su enfermedad, además puede ser una causa de infecciones urinarias a repetición si los valores glicémicos no son llevados a la normalidad⁽⁸⁾.

En el 75% de los casos en que el urocultivo fue negativo, la edad de los pacientes osciló entre 21 – 59 años de edad; debido probablemente a que en esta etapa de la vida son más prevalentes otras patologías que puedan simular signos y síntomas urinarios, tales como: uretritis, cervicitis, trichomoniasis, candidiasis vaginal, vaginosis bacteriana, vaginitis⁽¹⁻⁶⁾.

El 75% de la población estudiada provino del área urbana y sólo el 25% del área rural. No consideramos que esta diferencia represente una mayor incidencia de infecciones de vías urinarias en la población urbana; sino más bien es consecuencia del difícil acceso geográfico de las personas en el área rural a los establecimientos de salud ó a que tuvieron mejor facilidad de acceso a otros centros de atención médica distintos a la Unidad de Salud de Jayaque, donde se realizó el presente estudio. Por ejemplo: sabemos que muchos pobladores de Jayaque consultan en las Unidades de Salud de Tepecoyo, Los Sitios, Ateos y Díaz del Pinal.

X. CONCLUSIONES

1. La *Escherichia coli* es el agente bacteriano responsable de la mayoría de las infecciones de vías urinarias en la población estudiada (68%), siendo esto similar a lo descrito en la literatura nacional e internacional.
2. Las tasas de resistencia *In Vitro* de las cepas aisladas fueron 88% para Amoxicilina, 88% para Nitrofurantoína, 48% para Trimetropin-Sulfametoxazol y 44% para Ciprofloxacina; lo cual muestra un notable y alarmante incremento de la resistencia en comparación con los obtenidos por otros estudios realizados en el país.
3. La alta tasa de resistencia *In Vitro* para Amoxicilina y la respuestas clínicas desfavorables de los pacientes a la terapia con este antibiótico lo hace inapropiado para el manejo empírico de las infecciones de vías urinarias y sólo debería utilizarse en casos que el cultivo demuestre sensibilidad al antibiótico.
4. A pesar de la alta tasa de resistencia *In Vitro* encontrada para la Nitrofurantoína y mostrando ser eficaz *In Vivo*, no hay suficientes datos en pacientes para aconsejar ó desaconsejar su uso.
5. A pesar de la alta tasa de resistencia *In Vitro* encontrada para el Trimetropin-Sulfametoxazol y la Ciprofloxacina, la respuesta clínica a la terapia con estos antibióticos fue aceptable, considerándolos aún efectivos en el tratamiento empírico de las infecciones de vías urinarias.
6. El surgimiento de cepas de *Escherichia coli* multirresistente (96%) es un hallazgo alarmante ya que en el futuro limitará el número de antibióticos disponibles para tratar las infecciones causadas por estas bacterias. Otras bacterias como *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas* sp se aislaron con menor frecuencia.

7. La magnitud del problema de las infecciones de vías urinarias se encuentra sobredimensionado en nuestro país, debido a que las clínicas y unidades de salud no poseen servicio de bacteriología para confirmar los casos sospechosos.
8. Lo anterior lleva al abuso de los antibióticos que son prescritos a pacientes que realmente no los necesitan, favoreciendo el surgimiento de cepas resistentes.
9. La piuria y los nitritos son los parámetros del examen general de orina con mejor Sensibilidad y Especificidad para orientar al médico hacia el diagnóstico de infección de vías urinarias; siendo de mucha ayuda para aquellos médicos que laboran en lugares donde los recursos diagnósticos de laboratorio son muy limitados.
10. El sexo femenino es el más afectado por las infecciones de vías urinarias debido a las características anatómicas de su aparato genital externo.
11. La mujeres adolescentes jóvenes y post-menopausicas son las más vulnerables a contraer una infección de vías urinarias por acontecimientos propios en cada una de estas etapas de la vida de la mujer.
12. La actividad sexual es el principal factor de riesgo identificado en las mujeres jóvenes (edad promedio 21 años) y guarda relación temporal con el inicio de los signos y síntomas urinarios.
13. Los cambios anatómicos que suceden en la etapa post-menopausica de la mujer favorecen el desarrollo de infecciones urinarias a repetición, lo cual es aún más determinante cuando se asocia a uretrocele.
14. La tríada de disuria, frecuencia y urgencia urinaria, además de otros signos y síntomas descritos tradicionalmente para pacientes con infección de vías urinarias se comprobó que son muy inespecíficos. Si se asocian a con fiebre, dolor a la percusión renal y atrofia urogenital son de mayor valor para el diagnóstico. Sin embargo, el diagnóstico no debe

basarse solo en la pericia del clínico y en la medida de lo posible la sospecha debe ser fundamentada por exámenes de laboratorio, de preferencia bacteriológicos.

15. En las mujeres adultas que se presentan con signos y síntomas urinarios, son muy frecuentes otras enfermedades más prevalentes en esta etapa como la cervicitis, uretritis, candidiasis vaginal, trichomoniasis, vaginosis y vaginitis; por lo cual es indispensable que en la anamnesis y el examen físico se busquen datos y hallazgos que permitan descartar estas patologías.

XI. RECOMENDACIONES

1. Establecer un programa de vigilancia periódica de los patrones de resistencia antimicrobiana a nivel nacional y crear estrategias para disminuir las tasas de resistencia.
2. Realizar estudios adecuadamente controlados cepas de bacterias aisladas de pacientes hospitalizados para determinar si en este ambiente está ocurriendo también incremento de la resistencia a la los quimioterapéuticos.
3. Fomentar políticas de fiscalización para los antibióticos en las instituciones de salud.
4. Crear e implementar formularios de prescripción antibiótica basada en pruebas de laboratorio que justifiquen su uso.
5. Desarrollar el servicio de bacteriología en las clínicas y unidades de salud teniendo en cuenta el considerable costo-beneficio a largo plazo de esta medida.
6. Realizar una detallada anamnesis y meticoloso examen físico a las mujeres adultas con signos y síntomas urinarios con el fin de descartar otras patologías más frecuentes.
7. Se recomienda que toda sospecha de infección de vías urinarias se confirme por una prueba de laboratorio, de preferencia bacteriológica.
8. Buscar el factor de riesgo concomitante en todo paciente que presente un episodio de infección de vías urinarias para evitar episodios recurrentes.
9. Promover programas de educación sexual en adolescentes, principalmente mujeres instruyéndolas para que adopten adecuados hábitos y técnicas de higiene perineal.
10. Para las mujeres que manifiestan una clara relación entre el acto sexual y el desarrollo de infección de vías urinarias recomendar estrategias como el vaciamiento vesical post-coital y la profilaxis post-coital con antibióticos a dosis bajas.

11. Incluir en el programa para el adulto mayor la administración periódica de estrógenos exógenos por vía tópica a las mujeres post-menopausicas (sin contraindicación) y motivarlas para que practiquen de manera constante los ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico (Kegel), previniendo así la atrofia urogenital y el uretrocele.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci, A. Braunwald, E. Isselbacher, K. Wilson, J. Martin, J. Kasper, D. Hauser, S. Longo, D. Harrison. Principios de Medicina Interna. Volumen I. Capítulo 13. PP 933 - 939. 15ª Edición. México D. F. McGraw-Hill Interamericana; 2003.
2. Baron, E. Peterson, L. Finegold, S. Bailey & Scott's. Diagnostic Microbiology. Capítulo 19. PP 249 - 256. 9a Edición. México D. F. Editorial Mosby; 1994.
3. Restrepo, A et. al. Fundamentos de Medicina. Enfermedades Infecciosas. Capítulo 44. PP 183 -187. Medellín, Colombia. Corporación para Investigaciones Biológicas; 1996.
4. Carey, C. Lee, H. Schaiff, R. Manual Washington de Terapéutica Médica. Capítulo 14. PP 309 - 312. 30a Edición. Washington, E.U.A. McGraw-Hill Interamericana; 2001.
5. Mims, C. Playfair, J. Roitt, I. Wakelin, D. William, R. Microbiología Médica. Capítulo 18. PP 221 - 228. 2ª Edición. Madrid, España. Editorial Harcourt Brace Mosby; 1999.
6. Porth, C. Pathophysiology. Concepts of Altered Health States. Chapter 32. PP 667 - 671. 4th Edition. Washington, E.U.A. Lippincott Company; 1994.
7. Stamm, W. Hooton, T. Management of Urinary Tract Infections in Adults. N Eng J Med. 1993; 329:1328-34.
8. Naber, K. Treatment Options for Acute Uncomplicated Cystitis in Adults. JAC. 2000; 46, Suppl. S1, 23-27.
9. Fihn, S. Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. N Eng J Med. 2003; 349:259-65.
10. Manges, A. Johnson, J. Foxman, B. O'Bryan, T. Fullerton, K. Riley, L. Widespread Distribution of Urinary Tract Infections Caused by a Multidrug-Resistant *Escherichia coli* Clonal Group. N Eng J Med. 2001; 345:1007-13.
11. Warren, J. Abrutyn, E. Hebel, R. Johnson, J. Schaeffer, J. Stamm, W. Guidelines for Antimicrobial Treatment of Uncomplicated Acute Bacterial Cystitis and Acute Pyelonephritis in Women. Clinical Infectious Diseases. 1999; 29:745-58.
12. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. [on line] accesado el 21 de Noviembre de 2004. Disponible en <http://www.mspas.gob.sv>
13. Novak, T. Handford, A. Essentials of Pathophysiology. Concepts and Applications for Health Care Professionals. Chapter 50. PP 380 - 381. E.U.A. Wm. C. Brown Publishers; 1994.
14. Stamm, W et. al. A Prospective Study of Asymptomatic Bacteriuria in Sexually Active Young Women. N Eng J Med. 2000; 343:992-97.

15. Usandizaga, J. Fuente, P. Tratado de Obstetricia y Ginecología. Volumen II. Capítulo 2. PP 64. 1ª Edición. Madrid, España. McGraw-Hill; 1998.
16. Murria, P. Baron, E. Pfaller, M. Tenover, F. Yolken, R. Manual of Clinical Microbiology. Chapter 5. PP 75 -76. 7th Edition. Washington D. C. American Society for Microbiology; 1999.
- 17 Atlas, R. Brown, A. Parks, L. Laboratory Manual of Experimental Microbiology. Section Three and Eleven. PP 87 - 115 and 336 434. St. Louis, Missouri, E.U.A.; 1995.
18. Prescott, L. Haley, J. Klein, D. Microbiology. Chapter 22 and 33. PP 447 - 489 and 678 - 695. 4th Edition. E.U.A. McGraw-Hill Interamericana; 1999.
19. Brooks, G. Butel, J. Morse, S. Microbiología Médica de Jawets, Melnick y Adelberg. Capítulo 16. PP 267 - 274. 16ª Edición. México D. F. Manual Moderno; 1999.
20. Comité Nacional para Normas de Laboratorio Clínico. Normativa para la Puesta en Práctica del Estudio de la Susceptibilidad Antimicrobiana Mediante Discos. Sexta Edición. M2-A6. Vol. 13; 24:4-8, Enero 1997.
21. Katzung, B. Farmacología Básica y Clínica. Sección VII. Capítulos 43, 46 y 50. PP 849-856, 896-900 y 950. 8ª Edición. México D. F. Manual Moderno; 2002.
22. Hardman, J. Limbird, L. Molinoff, P. Ruddon, R. Goodman, A. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica Médica. Volumen II. Capítulos 44 y 45. PP 1123-1168. 9ª Edición. México D. F. McGraw-Hill Interamericana; 1996.
23. Tice, A. Short-course Therapy of Acute Cystitis: A Brief Review of Therapeutic Strategies. JAC. 1999; 43, Suppl. A, 85-93.
24. Lawrenson, R. Logie, J. Antibiotic Failure in the Treatment of Urinary Tract Infections in Young Women. JAC. 2001; 48:895-901.
25. Irvani, A. Klimberg, I. Briefer, C. Munera, C. Kowalsky, R. A Trail Comparing Low-dose, Short-course Ciprofloxacin and Standard 7 Day Therapy with Co-trimoxazole or Nitrofurantoin in the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections. JAC. 1999; 43, Suppl. A, 67-75.
26. Hentges, D. Microbiology & Immunology. Chapter 4. PP 87 - 95. 2nd Edition. E.U.A. Little, Brown and Company; 1995.
27. Parker, A. Cerhan, J. Lynch, C. Leibovich, B. Cantor, K. History of Urinary Tract Infection and Risk of Renal Cell Carcinoma. Am J Epidemiol. 2004; 159:42-48.
28. Klimberg, A. Estrategias para Disminuir la Resistencia Antimicrobiana. Drug and Therapeutics Bulletin. 1999; Vol. 37, No. 2:1-7.

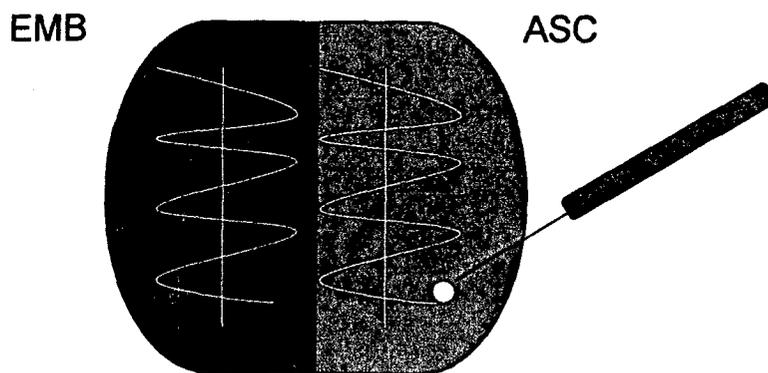
29. Gupta, K. Stamm, E. Aumenta la Resistencia Antimicrobiana de los Uropatógenos que Ocasionan Cistitis sin Complicaciones en la Mujer. JAMA. 1999:736-738.
30. Rossi, A. Tokumoto, M. Galas, M. Sologa, R. Corso, A. Vigilancia de la Resistencia a los antibacterianos en Argentina. Boletín de Medicamentos y Terapéutica. 1999. XVIII, 3 Vol. 37 Nos. 2, 3 y 4: 234 – 240.
31. Barrientos, M. Saravia, M. Infección de Vías Urinarias en el Paciente Diabético [Tesis Doctoral]. San Salvador. Instituto Salvadoreño del Seguro Social; 1991.
32. López, M. Martínez, A. Sánchez, N. Perfil Bacteriológico de las Infecciones de Vías Urinarias en Mujeres Embarazadas que Consultan en el Hospital de Maternidad. [Tesis Doctoral]. San Salvador. Universidad de El Salvador; 1997.
33. Benítez, E. Torres, L. Lazo, M. Frecuencia Bacteriana en las Infecciones de Vías Urinarias en Pacientes de la Consulta Externa del Hospital Nacional San Juan de Dios de San Miguel. [Tesis Doctoral]. San Salvador. Universidad de El Salvador; 1999.
34. Romero, A. Monserrat, K. Lara, M. Frecuencia de Agentes Bacterianos causantes de Infecciones de Vías Urinarias y su Relación con las Alteraciones en el Examen General de Orina en la Población que asistió a la Unidad de Salud Barrios del Municipio de San Salvador. [Tesis Doctoral]. San Salvador. Universidad de El Salvador; 2000.
35. Alas, B. Ardón, B. Guvarrete, T. Diferencia Quali- Cuantitativas en el Resultado del Examen General de Orina y Urocultivo atribuibles al Tiempo, Temperatura y Exposición al Aire en Pacientes de Consulta Externa del Hospital Rosales. [Tesis Doctoral]. San Salvador. Universidad de El Salvador; 1999.
36. García, R. Jiménez, D. Mejía, G. Reducción del Valor Predictivo Positivo y Negativo de las Tiras Reactivas utilizadas para el Examen Químico de la Orina cortadas longitudinalmente. [Tesis Doctoral]. San Salvador. Universidad de El Salvador; 2002.
37. Figueroa, A. Hernández, C. Zúñiga, R. Evaluación de la Reproductividad Cualitativa y Cuantitativa del Examen General de Orina reportado por Laboratorios Clínicos Privados de la Zona Metropolitana de San Salvador. [Tesis Doctoral]. San Salvador. Universidad de El Salvador; 2002.
38. Alvarez, J. Miranda, N. Identificación de Especies de Estafilococos a partir de Urocultivos de pacientes que consultan en el Hospital Nacional de Maternidad. [Tesis Doctoral]. San Salvador. Universidad de El Salvador; 2002.



ANEXOS

ANEXO 1**INOCULACIÓN DE LA PLACA PARA UROCULTIVO****MATERIALES**

Caja de Petri de plástico, estéril, 100 mm de 2 compartimientos, con Agar Sangre de Carnero (ASC) en uno y Agar Eosina Azul de Metileno (EMB) en el otro. Depositar 0.001 ml de orina en una línea recta en el medio de cada compartimiento. Luego estriar la muestra perpendicularmente al inóculo, sin flamear el asa, según se ilustra en el siguiente esquema



ANEXO 2

COLORACIÓN DE GRAM

MATERIALES

- Cristal Violeta
- Etanol 95%
- Solución Lugol
- Safranina

PRINCIPIO:

La pared de las células Gram positivas está compuesta por un heteropolímero de proteínas y azúcar, llamado mureína. Esta envoltura de mureína constituye una barrera contra la cual el complejo Cristal Violeta-Yodo no puede pasar durante la decoloración debido a que la deshidratación producida por el alcohol disminuye su permeabilidad para el complejo colorante inicial (Cristal Violeta-Yodo). Los microorganismos Gram negativos poseen en su pared menos mureína y mayor cantidad de lípidos, por tal motivo, durante la decoloración el alcohol remueve el lípido y aumenta la permeabilidad de la pared de estas bacterias provocando la pérdida rápida del complejo Cristal Violeta-Yodo; estas células decoloradas pueden ser teñidas con un segundo colorante (Safranina).

PROCEDIMIENTO:

1. Sobre una lámina portaobjetos prepare un frotis bacteriano.
2. Séquelo al aire y fijelo a la llama.
3. Cubra el frotis con solución Cristal Violeta; deje actuar por 1 minuto.
4. Descarte el exceso de colorante y lave el frotis con un frasco lavador. Tenga cuidado que el agua no caiga directamente sobre el frotis.
5. Cubra el frotis con solución Lugol y déjelo actuar por 1 minuto.
6. Lave con el frasco lavador como se indicó anteriormente.
7. Decolore el frotis con etanol al 95%; el decolorante se agrega hasta que el solvente escurra sin color (unos 20 – 30 segundos).
8. Lave el exceso con un frasco lavador.
9. Cubra el frotis con Safranina y déjelo actuar por 30 segundos.
10. Lávelo y déjelo secar al aire; luego observe al microscopio utilizando el objetivo de inmersión.

ANEXO 3

PRUEBAS BIOQUÍMICAS PARA IDENTIFICACIÓN

TRIPLE SUGAR IRON (Agar TSI)

COMPONENTES por litro:

Peptona	20.0 g
Agar	12.0 g
Lactosa	10.0 g
Sucrosa	10.0 g
NaCl	5.0 g
Extracto de carne	3.0 g
Extracto de levaduras	3.0 g
Glucosa	1.0 g
Citrato ferroso	0.3 g
Na ₂ S ₂ O ₃	0.3 g
Rojo Fenol	0.025 g

PH 7.4 ± 0.2 a 25°C

PRINCIPIO:

Es un medio diferencial para enterobacterias basado en los patrones de utilización de los carbohidratos. Posee Rojo Fenol como indicador de pH, el cual cambia de rojo-naranja a amarillo en presencia de ácidos. La presencia de un bisel rojo (alcalino) y un fondo amarillo (ácido) indica que solo ha ocurrido fermentación de la glucosa debido a la utilización selectiva de este carbohidrato por determinadas bacterias. La presencia de bisel y fondo amarillos (ácido) indica que se ha producido fermentación de lactosa y/o sucrosa. Si tanto el bisel como el fondo permanecen rojo (alcalino) indica que ningún carbohidrato ha sido fermentado. Una precipitación negra en el fondo del tubo indica la presencia de H₂S.

PROCEDIMIENTO:

1. Inocule la suspensión de microorganismos en tubo conteniendo agar TSI.
2. Introduzca la aguja hasta el fondo y luego frote el bisel.
3. Incube a 37°C por 24 – 48 horas.
4. Luego de la incubación observe el tubo y ponga especial atención en el color del bisel, del fondo, la presencia de gas (formación de burbujas) y precipitado negro en el fondo (producción de H₂S).

PRUEBA DE MOVILIDAD

PRINCIPIO:

La motilidad es una importante prueba diferencial entre las Enterobacterias y otras bacterias. El método más rápido y directo para detectar la motilidad es el examen microscópico de un preparado al fresco de organismos tomados de las colonias aisladas en las placas o caldos incubados a temperatura ambiente por 2 a 4 horas. La movilidad verdadera debe ser diferenciada del movimiento "Browniano".

PROCEDIMIENTO:

1. Coloque en un lámina portaobjetos un poco de la suspensión de bacterias.
2. Cubra con una laminilla.
3. Coloque sobre la laminilla una gota de aceite de inmersión.
4. Observe al microscopio con objetivo de inmersión (1000X).
5. Observe bacterias desplazándose a través de todo el campo microscópico (prueba de motilidad positiva).
6. Diferencielo del movimiento "Browniano", el cual se observa a las bacterias como "temblando", producido por la suspensión al fresco del cultivo (motilidad negativa).

PRUEBA DE INDOL (Tryptofanasa)

COMPONENTES por litro:

Caseína pancreática digerida.....	10.0 g
Glucosa	5.0 g
Na ₂ HPO ₄	1.25 g
Extracto de levaduras	1.0 g
Solución Bromcresol púrpura	2.0 ml
pH 7.3 ± 0.2 a 25°C	

PRINCIPIO:

La enzima Tryptofanasa degrada el aminoácido Triptófano en peptona y componentes intermedios para indol y ácido indolacético. La habilidad de los organismos para degradar el aminoácido Triptófano puede ser evaluado por la prueba del Indol detectando los productos de la Tryptofanasa. Se utiliza reactivo de Kovac (contiene Dimetilaminobenzaldehído). La reacción del indol con un aldehído resulta en un producto coloreado final.

PROCEDIMIENTO:

1. Inocule la suspensión de microorganismo en un tubo conteniendo caldo de Triptona.
2. Incube los tubos inoculados a 37°C por 24 – 48 horas.
3. Luego de la incubación, agregue 10 gotas del reactivo de Kovac directamente al tubo; si el cultivo produce Triptofanasa, la presencia del Indol se detectará por la inmediata formación de una capa roja en la superficie del caldo.

PRUEBA ROJO DE METILO Y VOGES-PROSKAUER**COMPONENTES por litro:**

- Glucosa 5.0 g
 - KH_2PO_4 5.0 g
 - Caseína pancreática digerida 3.5 g
 - Péptidos digeridos de tejido animal 3.5 g
- pH 6.9 ± 0.2 a 25°C

PRINCIPIO:

Los organismos que utilizan la glucosa pueden seguir dos vías metabólicas: producir abundante ácido y productos finales como acetato, que es un metabolito intermedio del piruvato; o puede metabolizar componentes del carbono a acetoína y butanediol, los cuales son de un pH más neutro. La prueba de Rojo de Metilo y Voges-Proskauer detecta la presencia de los productos finales de estas dos divergentes vías metabólicas.

PROCEDIMIENTO:

1. Inocule la suspensión de microorganismos en tubos con caldo RM-VP y etiquéte los como tubo 1 y tubo 2.
2. Incube los tubos inoculados a 37°C por 24 – 48 horas.
3. El tubo 1 servirá para la prueba de Voges-Proskauer: añada 6 gotas del reactivo de Barritt A (α Naftol) y luego 2 gotas del reactivo de Barritt B (KOH 40%). Mezcle gentilmente por 30 segundos.
4. Observe la gradual formación de color rosado a rojo (positivo para Acetoína). Algunos cultivos reaccionan en minutos, otros podrían tardar 1 – 2 horas.
5. El tubo 2 servirá para la prueba de Rojo de Metilo: añada 5 gotas del reactivo Rojo de Metilo y observe el color; la reacción roja inmediata significa fermentación mixta de ácidos; mientras una reacción amarilla significa una prueba negativa.

PRUEBA DE UREASA
(Hidrólisis de Urea)

COMPONENTES por litro:

Urea	20.0 g
Agar	15.0 g
NaCl	5.0 g
KH ₂ PO ₄	2.0 g
Peptona	1.0 g
Glucosa	1.0 g
Rojo Fenol	0.012 g

PRINCIPIO:

La habilidad de los organismos para hidrolizar la urea a amonio y CO₂ se determina clásicamente por la inoculación de gran cantidad de microorganismos en un agar que contenga urea (Agar Urea Christensen). Los organismos fuertemente ureasa-positivos comienzan a producir productos alcalinos, los cuales cambian el indicador rojo fenol de rojo a púrpura en minutos. Los tubos deben ser examinados a los 10 minutos, 30 minutos, 1 hora y varias horas después de la inoculación.

PROCEDIMIENTO:

1. Inocule una suspensión de microorganismos en Agar Urea Christensen a lo largo de toda la superficie del bisel.
2. Incube a 37°C por 24 – 48 horas.
3. Después de la incubación observe los tubos, un color púrpura indica una prueba positiva, la coloración amarillo-naranja indica una prueba negativa.

PRUEBA DE UTILIZACIÓN DE CITRATO
(Simmo's Agar)

COMPONENTES por litro:

Agar	15.0 g
NaCl	5.0 g
Citrato de sodio	2.0 g
K ₂ HPO ₄	1.0 g
(NH ₄)H ₂ PO ₄	1.0 g
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.2 g
Azul de Bromtimol	0.08 g

pH 6.9 ± 0.2 a 25°C

PRINCIPIO:

Algunos miembros de la familia de las enterobacterias tienen la capacidad de utilizar el Citrato como única fuente de carbono y energía; se utiliza el medio Citrato Agar de Simón, el cual contiene citrato de sodio como fuente de carbono, sales de amonio como fuente de nitrógeno y azul de bromotimol con indicador de pH, el cual cambia el medio de verde a azul indicando que el microorganismo es capaz de crecer y producir acetato y otros productos alcalinos finales.

PROCEDIMIENTO

1. Prepare medio Agar Citrato de Simmon en un tubo de ensayo, dejando la porción superior del agar inclinado.
2. Inocule una suspensión de bacterias sobre toda la superficie del bisel.
3. Incube el tubo a 37°C por 24 – 48 horas.
4. Posterior a la incubación, observe el color de los tubos. Si observamos un color azul es indicativo de prueba positiva; pero si se mantienen color verde, se considera prueba negativa a la utilización del Citrato.

ANEXO 4

**ENTREVISTA PARA LA INVESTIGACIÓN "INFECCIONES DE VIAS URINARIAS
EN LA POBLACIÓN USUARIA DE LA UNIDAD DE SALUD DE JAYAQUE"**

N° de Entrevista _____ Código _____
 Responsable de la Entrevista _____ Firma _____

- Iniciales del nombre _____
- Sexo masculino femenino
- Edad (años) _____
- Dirección _____

- La sintomatología urinaria es: 1ª Vez cuadros similares previos
 Si escogió la 2ª opción, ¿cuántos? _____

- Datos que posee para apoyar Infección urinaria previa
 - Historia de síntomas similares
 - General de orina con piuria, hematuria o nitritos
 - Urocultivo previo con recuento $\geq 10^5$ UFC/ml

- ¿Cuales factores de riesgo posee?
 - Actividad sexual reciente (1 semana previa)
 - Uso de diafragma, capuchón cervical o espermicidas
 - Menopausia (no menstruaciones ≥ 1 año)
 - Cistocele(anatómico) / incontinencia de esfuerzo (historia)
 - Historia personal de Diabetes Mellitus y en tratamiento
 - Historia personal de enfermedad prostática
 - Historia personal de urolitiasis
 - Uso de antibióticos de amplio espectro (semana previa) ¿cuál? _____
 - Historia personal de enfermedad renal. ¿cuál? _____

- Hallazgos en historia y examen físico

<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Disuria <input type="checkbox"/> Poliaquiuria <input type="checkbox"/> Urgencia urinaria <input type="checkbox"/> Tenesmo vesical <input type="checkbox"/> Dolor suprapúbico <input type="checkbox"/> Fiebre _____ <input type="checkbox"/> Escalofríos 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Náusea y/o vómitos <input type="checkbox"/> Dolor Costovertebral <input type="checkbox"/> Puntos Ureterales <input type="checkbox"/> Puño Percusión Renal <input type="checkbox"/> Descarga vaginal <input type="checkbox"/> Secreción uretral <input type="checkbox"/> Otros _____
--	--
- Tiempo de evolución de los síntomas
 - ≤ 72 horas 4 a 7 días > 7 días

Tratamiento empírico inicial (esquema) _____

ANEXO 5

INSTRUCCIONES PARA LA TOMA DE LA MUESTRA DE ORINA PARA CULTIVO POR LA TÉCNICA DE MEDIO CHORRO, MUESTRA LIMPIA

- **PASO 1:** RECOLECTE LA PRIMERA ORINA DE LA MAÑANA.
- **PASO 2:** LAVE CON ABUNDANTE AGUA SUS GENITALES EXTERNOS (**NO UTILICE JABÓN**) Y SEQUE.
- **PASO 3:** ORINE UN POCO EN EL INODORO.
- **PASO 4:** DESTAPE EL FRASCO ESTERIL QUE SE LE HA ENTREGADO E INTRODÚZCALO A LA MITAD DEL CHORRO DE ORINA. TENGA CUIDADO QUE NO REBALSE.
- **PASO 5:** TAPE EL FRASCO DE INMEDIATO, COLÓQUELO DENTRO DE UNA BOLSA DE PLASTICO Y ENTREGUELO LO MAS PRONTO POSIBLE AL INVESTIGADOR.

ANEXO 6

UNIVERSIDAD DR. JOSÉ MATÍAS DELGADO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA
“TESIS: MICROBIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS”

Nombre de Paciente _____

Edad _____ años Sexo _____ Código _____

RESULTADO DE UROCULTIVO

- Recuento de bacterias _____
- Microorganismo Identificado _____
- Resultado de Antibiograma

Antibiótico	Resistente	Intermedio	Susceptible
Amoxicilina			
Trimetropin-Sulfametoxazol			
Nitrofurantoína			
Ciprofloxacina			

Fecha

Firma y Sello