

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



**BACTERIAS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL TRACTO
URINARIO Y RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN
GESTANTES DEL TERCER TRIMESTRE DE CENTRO DE
SALUD “JOSÉ DOMINGO CHOQUEHUANCA” – AZÁNGARO**

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. EVER ARO FLORES

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA



PUNO – PERÚ

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA

BACTERIAS CAUSANTES DE INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO Y
RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS EN GESTANTES DEL TERCER TRIMESTRE
DE CENTRO DE SALUD “JOSÉ DOMINGO CHOQUEHUANCA” – AZÁNGARO

TESIS

PRESENTADA POR:

Bach. EVER ARO FLORES



PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADO EN BIOLOGÍA

APROBADO POR:

PRESIDENTE:

D. Sc. BUENAVENTURA OPTACIANO CARPIO VASQUEZ

PRIMER MIEMBRO:

M. Sc. JOSE DAVID VELEZVIA DIAZ

SEGUNDO MIEMBRO:

M. Sc. EDWIN FEDERICO ORNA RIVAS

DIRECTOR / ASESOR:

D. Sc. JUAN JOSÉ PAURO ROQUE

FECHA DE SUSTENTACIÓN: 04/12/2019

AREA: Ciencias Biomédicas

TEMA: Bacterias

URKUND

Urkund Analysis Result

Analysed Document: DETERMINACIÓN DE BACTERIAS CAUSANTES DE LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO Y SU RESISTENCIA FRENTE A LOS ANTIBIÓTICOS EN GESTANTES DEL TERCER TRIMESTRE QUE ACUDEN AL CENTRO DE SALUD JOSE DOMINGO CHOQUEHUANCA – AZANGARO.pdf (D61819983)

Submitted: 1/3/2020 5:35:00 PM

Submitted By: acanales@unap.edu.pe

Significance: 9 %

Sources included in the report:

https://www.researchgate.net/publication/262662150_REEVALUACION_DE_LA_SENSIBILIDAD_ANTIMICROBIANA_DE_PATOGENOS_URINARIOS_EN_EL_EMBARAZO

<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v67n3/art11.pdf>

https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000300011

<https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2006/eip062e.pdf>

<https://docplayer.es/48539651-Deteccion-de-escherichia-coli-en-infecciones-urinarias-en-pacientes-que-asistieron-al-instituto-seladis-en-la-gestion.html>

<https://docplayer.es/82846022-Universidad-catolica-de-santa-maria-facultad-de-medicina-humana.html>

<https://docplayer.es/amp/14289353-Universidad-veracruzana-unidad-ciencias-oe-la-salud-facultad-de-bioanalisis-experencia-recepcional-tesina-cat-e-d-graciela-nava-kuri.html>

Instances where selected sources appear:

55

DEDICATORIA

A “Dios” por haberme acompañado en todos los momentos de mi vida, por haberme alentado en todo momento diciéndome: No temas porque yo estoy contigo, esfuérgate y sé valiente.

Dedico este trabajo en especial a mi madre Elsa Flores Ramos, que desde el cielo estoy seguro que se siente muy feliz por mis logros y a mi padre Rogelio Aro Quispe, por haberme inculcado seguir a Dios y no apartarme de él.

A toda mi familia, mis hermanos Dina, Carlos, Midward, mis sobrinos Chrystian y Brayan, por todo su apoyo y esfuerzo y un reconocimiento a Ninfa Accrota Canahuire por su apoyo incondicional en todo este tiempo, con sus palabras de aliento que me motivaban a seguir adelante, al D. Sc. Buenaventura O. Carpio Vásquez, quien me brindó su tiempo, apoyo y conocimiento en éste trabajo.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional del Altiplano de Puno, por haberme brindado la oportunidad de forjar mi futuro, en especial a la carrera profesional de Biología y a todos los docentes por sus conocimientos impartidos durante mi formación profesional.

Expreso mi agradecimiento al personal de Laboratorio de Microbiología de la Facultad de Ciencias Biológicas y del Hospital “Carlos Monge Medrano” – Juliaca por haberme permitido realizar mi trabajo de investigación, ya que con su ayuda y aporte me ayudaron a incrementar más mis conocimientos, de igual manera a las personas que contribuyeron de una u otra forma a la realización de mi tesis.

ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
ÍNDICE GENERAL	
ÍNDICE DE FIGURAS	
ÍNDICE DE TABLAS	
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
I. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Objetivo general.....	14
II. REVISIÓN DE LITERATURA	15
2.1. Antecedentes	15
2.2. Marco teórico.....	17
2.2.1. Definición.....	17
2.2.2. Bacterias causantes de Infecciones Tracto Urinarias (ITU).....	18
2.2.3. El embarazo.....	18
2.2.4. Epidemiología	19
2.2.5. Fisiopatología	20
2.2.6. Bacteriología	21
2.2.7. Colonización en mujeres gestantes	23
2.2.8. Formas clínicas.....	23
2.2.9. Resistencia antimicrobiana.....	25
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	29
3.1. Área de estudio	29
3.2. Tipo de estudio.....	30
3.3. Población y muestra.....	30
3.4 Operacionalización de variables	33
3.5. Metodología	34
3.5.1. Evaluación de uropatógenos.....	34
3.5.2. Determinación de <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> como causantes de infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres del tercer trimestre de gestación que acuden al servicio de obstetricia del Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” – Azángaro.....	34
3.5.3. Urocultivo.....	36

3.5.4. Aislamiento de bacterias causantes de ITU.....	36
3.5.5. Identificación de bacterias causantes de ITU	37
3.5.6. Determinación de resistencia antibiótica de <i>Escherichia coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> a los antimicrobianos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, penicilina G y aztreonam en mujeres del tercer trimestre de gestación.	38
3.5.7. Método de Kirby – Bauer.....	38
3.5.8. Discos para antibiograma	39
3.5.9. Siembra de la muestra	40
3.5.10. Medición de los halos de inhibición.....	41
3.5.11. Variables.....	43
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	45
4.1. Evaluación de uropatógenos a partir de muestras de orina de gestantes del tercer trimestre en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro 2019. ...	45
4.2. Evaluación de la resistencia de los uropatógenos causantes de ITU en mujeres del tercer trimestre de gestación frente a los antimicrobianos para los antibióticos: nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, penicilina G y aztreonam, en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro 2019.	50
V. CONCLUSIONES	58
VI. RECOMENDACIONES	59
VII. REFERENCIAS.....	60
VIII. ANEXO	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Pared celular de E. coli y K. pneumoniae. Bacterias gram (-) (Sherris, 2010).	28
Figura 2. Zona de obtención de muestra y ejecución de la investigación de bacterias que causan infección en el tracto urinario en mujeres gestantes del tercer trimestre de gestación realizado en el Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca durante los meses de junio a setiembre de 2019.	29
Figura 3. Establecimientos de salud adscritos a la micro red “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro de junio a setiembre de 2019.	31
Figura 4. Número de madres gestantes del último trimestre de gestación del mismo centro de salud y las que acudieron de los cuatro puestos de salud que están adscritos a la micro red “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro de junio a setiembre de 2019.	32
Figura 5. Patrón de distribución de los discos de antibióticos en el medio cultivo (Motta, 2005).	41
Figura 6. <i>Aislamiento de Bacterias en muestras de orina de madres gestantes del tercer trimestre de gestación realizado en el Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.</i>	48
Figura 7. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana de Escherichia coli, en el Hospital “Carlos Monge Medrano” Juliaca, 2019.	52
Figura 8. Resistencia antimicrobiana por Klebsiella pneumoniae, en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” Azángaro, 2019.	55
Figura 9. Colección de orina de mujeres gestantes del tercer trimestre de gestación en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro 2019.	65
Figura 10. Urocultivo en medio de agar MacConkey para aislamiento de bacterias causantes de ITU, Azángaro 2019.	65
Figura 11. Cepas de Escherichia coli Servicio de patología clínica y laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019.	66
Figura 12. Cepas de K. pneumoniae en medio de cultivo de agar McConkey lab. Clínico Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019.	66

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Datos de resistencia antibiótica a infecciones del tracto urinario por <i>E. coli</i> y <i>Klebsiella pneumoniae</i> . Junio a setiembre de 2019.	26
Tabla 2. Diseño de investigación para comparar la sintomatología urinaria, tipo de embarazo, cultivo de orina y resistencia antimicrobiana. Laboratorio clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.	33
Tabla 3. Perfil de sensibilidad para E. coli en urocultivos de pacientes.	42
Tabla 4. Sensibilidad e Inhibición bacteriana a los antibióticos. Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.	42
Tabla 5. Sensibilidad de las cepas control. Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.	43
Tabla 6. Resultado de cultivo de orina de madres gestantes del tercer trimestre de gestación realizado en el Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019. ...	45
Tabla 7. Resistencia antimicrobiana por <i>Escherichia coli</i> , en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” Azángaro, 2019.	50
Tabla 8. Resistencia antimicrobiana por <i>Klebsiella pneumoniae</i> , en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” Azángaro, 2019.	54

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

ITU	Infecciones Tracto Urinarias
PMN	Poli Morfo Nucleares
pH	Potencial de hidrógeno
CLSI	Clinical & Laboratory Standards Institute
MS	Manitol salado
McC	Mc Conkey
BLEE	Betalactamasas de Espectro Extendido
LAC (+)/(-)	Lactosa (+)/(-)
CIM	Concentración inhibitoria mínima
Mcg	Microgramo

RESUMEN

El estudio se realizó en el laboratorio de Microbiología del Hospital “Carlos Monge Medrano” de la ciudad de Juliaca (junio – setiembre 2019). Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las enfermedades más frecuentes en el ser humano. Las ITU pueden ocurrir a cualquier edad y en ambos sexos, aunque son más prevalentes en las mujeres. Durante el embarazo, los cambios anatómicos y fisiológicos, los predisponen a un mayor desarrollo de ITU. **los objetivos** fueron evaluar los uropatógenos que causan infección del tracto urinario a partir de muestras de orina de gestantes del tercer trimestre que acuden al Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro, cuyas edades oscilan entre 15 – 38 años y evaluar la respuesta antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los antibióticos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, penicilina G, y aztreonam previamente aisladas de muestras de orina de pacientes gestantes del tercer trimestre. **La metodología** a seguir fue de tres fases: pre analítica, analítica y post analítica; en la primera, las muestras de orina fueron recolectados y trasladados al laboratorio cumpliendo estrictamente el protocolo de traslado de muestras; en la segunda fase se realizó el análisis de orina mediante la técnica del urocultivo y el antibiograma fue para determinar la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias que previamente fueron aisladas, en la tercera fase se identificó a las bacterias más frecuentes causantes de la infección del tracto urinario en gestantes del tercer trimestre, así como su resistencia a los antibióticos. **Los resultados** fueron *E. coli* 60%, fue el microorganismo que con más frecuencia se encontró en los urocultivos seguidos por *K. pneumoniae* 17%, otros microorganismos encontrados que sumados dan 23%. *E. coli* es más resistente al ácido nalidixico al 72.2%, seguido de amikacina 50%, penicilina G 44.4%, aztreonam 38.8% y por último nitrofurantoina con 27.7%; mientras que *K. pneumoniae* fue más resistente al ácido nalidixico 80%, seguido de aztreonam y penicilina con 40% cada uno de ellos y por último amikacina 20%.

Palabras clave: Antibióticos, antibiograma, resistencia, sensibilidad, urocultivo.

ABSTRACT

The study was carried out in the Microbiology laboratory of the “Carlos Monge Medrano” Hospital in the city of Juliaca (June - September 2019). Urinary tract infections (UTIs) are one of the most common diseases in humans. UTIs can occur at any age and in both sexes, although they are more prevalent in women. During pregnancy, anatomical and physiological changes predispose them to further development of UTI. **The objective** was to evaluate uropathogens that cause urinary tract infection from 30 urine samples from pregnant women in the third trimester who attend the “José Domingo Choquehuanca” health center, Azángaro, whose ages range between 15 - 38 years and evaluate *Escherichia coli* antimicrobial response and *Klebsiella pneumoniae* to antibiotics: nalidixic acid, nitrofurantoin, amikacin, penicillin G, and aztreonam previously isolated from urine samples from pregnant patients in the third trimester. **The methodology** to follow was three phases: pre analytical, analytical and post analytical; in the first, urine samples were collected and transferred to the laboratory strictly complying with the sample transfer protocol; In the second phase, the urine analysis was performed using the urine culture technique and the antibiogram was to determine the antibiotic sensitivity of the bacteria that were previously isolated, in the third phase the most frequent bacteria causing the infection of the urinary tract in pregnant women in the third trimester, as well as their resistance to antibiotics. **The results** were *E. coli* 60%, it was the microorganism that was most frequently found in urine cultures followed by *K. pneumoniae* 17%, other microorganisms found that added together give 23%. *E. coli* is more resistant to 72.2% nalidixic acid, followed by 50% amikacin, 44.4% penicillin, 38.8% aztreonam and finally 27.7% nitrofurantoin; while *K. pneumoniae* was more resistant to nalidixic acid 80%, followed by aztreonam and penicillin with 40% each and finally 20% amikacin.

Key words: Antibiotics, antibiogram, resistance, sensitivity, urine culture.

I. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las enfermedades más frecuentes que se identifican en la consulta obstétrica diaria, sea esta alta o baja incidencia; además, son los procesos infecciosos más comunes identificados en los seres humanos. Pueden ser complicadas o como también no complicadas (Arbazúa, 2002). Las ITU complicadas representa aproximadamente el 10% de todos los procesos infecciosos, y son las más comunes dentro del tipo nosocomial. Pueden ser sintomáticas como también asintomáticas, siendo estas últimas las que mayor importancia representan ya que al no mostrar sintomatología que alerte sobre el proceso infeccioso durante la gestación, conlleva al desarrollo de un mayor número de complicaciones, especialmente en la población gestante. Además, de que su prevalencia es mayor en comparación con las ITU sintomáticas (Duarte, 2008).

De todas las infecciones del tracto urinario, más del 70% son producidas por *Escherichia coli* por lo que lo convierte en el agente patógeno universal, aunque *Klebsiella pneumoniae* se encuentra detrás de *E. coli* (Bron, 2017). Pero, ya que teóricamente cualquier bacteria es capaz de colonizar el tracto urinario, son muchos los microorganismos que son capaces de producir infección en las vías urinarias y que han sido aislados por medio de cultivos; aunque, de manera general, son comunes en todo el mundo sin mayor variación entre zonas geográficas (Álvaro, 2002).

Cada vez es mayor la resistencia que presentan los microorganismos frente a los antibióticos utilizados comúnmente para el tratamiento de las ITU; ello ha condicionado que las diferentes alternativas terapéuticas de las cuales se dispone sean cada vez más estrechas; y, enfocados en la población gestante, entonces se convierte en un mayor problema debido a que no se pueden usar todos los antibióticos porque muchos afectan al desarrollo normal del bebé. Comienza una encrucijada por encontrar antibióticos que sean capaces de lograr una erradicación total de las bacterias dentro de las vías urinarias con el fin de reducir la morbilidad asociada a la infección y a sus complicaciones (Vallejos, 2010).

El tratamiento de las ITU en las pacientes gestantes del tercer trimestre que acuden al Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro, no se basa solo en un estudio microbiológico y se inicia de manera empírica. Debido a esto, es muy importante conocer

el perfil de resistencia local de los uropatógenos a los antibióticos que son usados de manera más frecuente; ya que la alta prevalencia de resistencia limita el empleo de muchos antibióticos de forma empírica ya que se recomienda que, cuando existe una resistencia del 20% en la comunidad, no se debe usar como medicamento de primera elección (Hernández, 2007).

1.1. Objetivo general

- Determinar bacterias causantes de las infecciones del tracto urinario y su resistencia frente a los antibióticos, en gestantes del tercer trimestre que acuden al Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro.

1.2. Objetivos específicos

- Evaluar uropatógenos que causan infección del tracto urinario a partir de muestras de orina de gestantes del tercer trimestre que acuden al Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro.
- Evaluar la respuesta antimicrobiana de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los antibióticos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, penicilina G y aztreonam, previamente aisladas de muestras de orina de pacientes gestantes del tercer trimestre.

Hipótesis

- Las bacterias *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son los más prevalentes y *E. coli* es la más resistente a los antibióticos.
- *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* son causantes de infecciones del tracto urinario de gestantes y son las más resistentes a los antibióticos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, penicilina G y aztreonam.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

2.1. Antecedentes

Se estima que a nivel mundial ocurren al menos 150 millones de casos de infecciones del tracto urinario por año. En Estados Unidos 7 millones de consultas son solicitadas cada año por infecciones del tracto urinario (Echevarría *et al.*, 2006), a su vez en el Perú aún no se conocen cifras que nos den con exactitud su incidencia pero es muy probable que sean similares al de los Estados Unidos, existen muchos microorganismos que puedan infectar las vías urinarias, el más común es *Escherichia coli*, como causa del 80% de las infecciones y en menor frecuencia *Proteus sp*, *Klebsiella pneumoniae* y *Enterobacter sp* (MINSAs, 2015), además se estima que el agente etiológico más frecuente de ITU en ambos sexos es *E. coli*, responsable del 75 a 80% de los casos, también la presencia de *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* y *Pseudomona aureginosa* y de gérmenes grampositivos como *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus sp*, está aumentando (Sherris, 2010).

En el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón” de Puno reportaron que *E. coli* se encontró con más frecuencia con 68% y en menores frecuencias *K. pneumoniae* 12%, *Enterobacter sp* 5.7%, *Proteus sp* 2.4% Apaza, (2016), así mismo el agente causal más frecuente en la población en estudio fue *E. coli*, con una prevalencia de ITU en embarazadas y el grupo etario más vulnerable es el de 20 a 24 años, contrario a lo que menciona la literatura: que a mayor edad mayor probabilidad a una ITU Vallejos, (2010), en el cultivo de orina debe existir una bacteriuria significativa, >100.000 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml de un único uropatógeno, en orina recogida por micción espontánea, o >1.000 UFC/ml si se recoge la orina por sondaje vesical o cualquier cantidad si la muestra es obtenida por punción supra púlica (Maroto, 2013).

De 312 casos, 213 fueron positivos a *E. coli*, 66 positivos a *Proteus*, 16 positivos a *K. pneumoniae* y 16 a otros gérmenes Campos, (2013), además de que las pacientes gestantes presentaron ITU durante el último trimestre del embarazo; lo que significa que las ITU en gestantes, son con más frecuencia durante el último trimestre del embarazo Alzamora, (2015), también las complicaciones atribuidas a la ITU se presentaron en un 23.53% en las gestantes del tercer trimestre, entre las características obstétricas en las gestantes con

52.94 % eran primigestas y el 55% de gestantes, cursaban el III trimestre de embarazo Torrico, (2003).

Además se pudo determinar infección urinaria principalmente en el último trimestre de gestación y el agente causal más frecuente de la población en estudio fue *E. coli* Morataya, (2004), también de un total de 50 pacientes hospitalizadas fueron seleccionadas y *Escherichia coli* fue el germen aislado con mayor frecuencia (64%), seguido por *Klebsiella pneumoniae* (11%), *Enterobacter cloacae* (7%), *Klebsiella oxitoca* (4%) y otros gérmenes (14%), entre otros gérmenes, se encontró *Citrobacter farmeri*, *Enterobacter aerogenes* y *Pseudomona fluorescens* Ferreira, (2005). En tanto que la resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud mundial que se encuentra en constante evolución, de manera frecuente se reportan nuevos mecanismos de resistencia, tanto en bacterias gramnegativos y grampositivos (López, 2014).

E.coli, es el agente etiológico más frecuente de la ITU, se describe a nivel global una resistencia a ciprofloxacino de 38% (Arbazúa, 2002), en tanto que la resistencia microbiana se ha reportado casi en todos los países y demuestra que los microorganismos han desarrollado, en su proceso evolutivo, formas cada vez más eficaces para evadir los puntos de acción del antimicrobiano (Crespo, 2005), por eso la organización mundial de la salud OMS en el año 2014 considera que: “Los pacientes con infecciones causadas por bacterias farmacorresistentes corren mayor riesgo de tener peores resultados clínicos y morir” (Bello, 2016).

Se sabe que las bacterias que dan los mayores problemas de resistencia antimicrobiana son: Enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*), bacilos no fermentadores (*Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Enterococcus* sp (Koneman *et al.*, 2008); (Sherris, 2010). La resistencia de *Staphylococcus saprophyticus* es cada vez mayor (Álvaro, 2002); (Martínez *et al.*, 2008); (OMS, 2015); (Tahmina y Shikha, 2011); (Farina *et al.*, 2005), también en cuanto a la resistencia bacteriana a los antibióticos; *E. coli* es resistente a la ampicilina, trimetoprim-sulfa; la resistencia a la amikacina, cefepime, cefotaxime, gentamicina.

Además que ninguna cepa de *E. coli* fue resistente a nitrofurantoina, meropenem e imipenem, mientras que otras bacterias causantes de infección de vías urinarias son: *K. pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, que mostraron una resistencia del 100% a la ampicilina (Ferreira, 2005), para *K. pneumoniae* se halló 100% de resistencia a ampicilina, amikacina 25%, nitrofurantoina 24% de resistencia mientras que para *E. coli* la resistencia antibiótica fue: para ampicilina 55%, para amikacina 2% de resistencia, nitrofurantoina 12% (Prieto, 2006).

2.2. Marco teórico

2.2.1. Definición

Normalmente la orina es estéril, por eso se define a las infecciones del tracto urinario (ITU), como la presencia y crecimiento de microorganismos en cualquier sitio del tracto urinario, y que los mismos sean capaces de evitar o sobrepasar la capacidad de defensa del individuo (Alzamora, 2016). La presencia de bacterias en la orina contenida en la vejiga puede ser afirmada gracias a la medición bacteriana de la orina evacuada en la micción normal o por medio de cateterización vesical, se habla de bacteriuria significativa cuando la cantidad de microorganismos presentes en la orina supera por mucho lo esperado al conteo de bacterias presentes en la uretra anterior (Sherris, 2010).

El tracto urinario incluye cualquier órgano que sea capaz de recibir, almacenar y eliminar orina. Se define como ITU a un conteo de 10^5 colonias bacterianas/ml de orina en un cultivo de una muestra que ha sido tomada adecuadamente y en el cual ha sido aislada una sola cepa de uropatógeno. Existen condiciones especiales, como infecciones sintomáticas con piuria, en las cuales 10^2 colonias bacterianas/ml de orina ya se considera diagnóstico (Campos, 2013).

La presencia de cualquier cantidad de bacterias en una punción vesical es positiva para infección, aunque dicha técnica solo es usada a nivel intrahospitalario por la baja tolerancia que existe al procedimiento. Las recaídas son cuando se presenta una nueva infección por el mismo microorganismo patógeno que fue aislado durante la infección previa y que ya recibió tratamiento; cuando ocurre eso es por la persistencia de la bacteria dentro de las vías urinarias (Varela, 2007). Por otro lado, las reinfecciones son el producto de la colonización por parte de una bacteria de diferente especie o cepa a las que se aislaron en la infección anterior (Duarte *et al.*, 2008).

2.2.2. Bacterias causantes de Infecciones Tracto Urinarias (ITU)

Se ha descrito la bacteria *E.coli* como el organismo encontrado en aproximadamente 70-90 % de los casos, seguido de *Staphylococcus saprophyticus*, *K. pneumoniae* 20% y *Proteus* sp 14%. Algunos estudios refieren que la resistencia de las bacterias aisladas supera el 20 % para trimetoprim/sulfametoxazol, cefalosporinas 30% y el 50 % para amoxicilina; son agentes causantes de Infecciones del tracto Urinario en mujeres gestantes, *E. coli* se encuentra presente aproximadamente en el 80 a 90% de las infecciones de vías urinarias y en el 95% de las pielonefritis agudas; otros gérmenes aislados son *Proteus mirabilis* y *K. pneumoniae*, también se han aislado gérmenes grampositivos, *Streptococcus agalactiae* y *Estafilococo* coagulasa negativo (Tahmina y Shikha, 2011).

Desde el punto de vista microbiológico, existe una ITU cuando se detectan microorganismos patógenos tanto en orina como en uretra, vejiga, riñón y/o próstata en un cultivo de una muestra adecuadamente obtenida con técnicas de asepsia y antisepsia, y del chorro medio de orina (Ferreira, 2005). Muchos microorganismos distintos pueden infectar las vías urinarias, pero los agentes habituales son los bacilos gramnegativos. Los más frecuentes: *E. coli*, que origina el 80% de las infecciones agudas en personas sin riesgo; *Proteus* y *K. pneumoniae* se han aislado con mayor frecuencia en personas con litiasis; *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* se encuentran en menor proporción. Entre los microorganismos grampositivos más frecuentes están: *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococos*, que indican infección mixta o patología urinaria orgánica. Ante la presencia de *Staphylococcus aureus* debe descartarse la vía hematógena si el paciente no es portador de sonda urinaria (Maroto, 2013).

2.2.3. El embarazo

Durante el primer trimestre del embarazo

Se producen modificaciones anatómicas y funcionales que aumentan el riesgo a padecer una infección urinaria. Entre ellas se destacan: la hidronefrosis del embarazo, el aumento del volumen urinario en los uréteres que produce una columna líquida continua que ayuda a la propagación de la infección desde la vejiga al riñón, disminución del tono uretral y vesical que se asocia a un aumento del volumen urinario en la vejiga aumentando su capacidad vesical y disminuyendo su vaciamiento (Alzamora, 2016).

Durante el segundo trimestre del embarazo

Ocurren obstrucción parcial del uréter por el útero grávido y rotado hacia la derecha, aumento del pH de la orina especialmente por la excreción aumentada de bicarbonato que favorece la multiplicación bacteriana, hipertrofia de la musculatura longitudinal del uréter, aumento de la filtración glomerular que determina la presencia de glucosa en la orina (Vallejos, 2010), lo que favorece la aparición de los gérmenes, aumento del reflujo vesicouretral, menor capacidad de defensa del epitelio del aparato urinario bajo, incremento de la secreción urinaria de estrógenos y el ambiente hipertónico de la médula renal, si no existen enfermedades concomitantes, el riesgo es mayor en las embarazadas de mayor edad, multípara, y de bajo nivel socioeconómico, pero sobre todo en aquellas con historia previa de infección urinaria (MINSA, 2015).

Durante el tercer trimestre de gestación

Del 2 al 10% de las embarazadas sin antecedentes, desarrollan bacteriuria asintomática y sin tratamiento, el 30 al 50% evolucionarán a pielonefritis, ésta por su parte puede asociarse a insuficiencia renal aguda, sepsis y shock séptico (Morataya, 2004), también aumenta el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso al nacer, por lo general éste es el periodo en donde las ITU aparecen con mayor frecuencia. La mortalidad fetal más alta se presenta cuando la infección ocurre durante los 15 días que anteceden al parto (Alzamora, 2016).

2.2.4. Epidemiología

Las ITU son las infecciones más comunes en la especie humana, estas infecciones pueden ser adquiridas en la comunidad o dentro de un medio hospitalario, entre ellas los agentes comunes son *E. coli* y *K. pneumoniae*. Han sido reportadas en todos los grupos de edad y en ambos sexos, siendo más prevalentes en las mujeres gestantes, incluso llegando a ser 14 veces más frecuente en comparación con los hombres. (MINSA, 2015). La frecuencia de ITU en la población femenina se considera similar tanto en la población en período de gestación como en aquellas mujeres que no están cursando un embarazo; llegando a alcanzar cifras del 3 al 15% dependiendo de varios factores socioculturales de las embarazadas (Vallejos *et al.*, 2010).

Se ha observado que las mujeres de recursos económicos bajos tienen una incidencia 5 veces mayor de desarrollar bacteriuria durante el embarazo al igual que aquellas mujeres

que no disponen de acceso a un servicio de salud adecuado, se habla de una incidencia tan baja como 3%, hasta tasas tan altas como del 20%; por lo cual es la causa más común de admisión hospitalaria en los centros obstétricos y es considerada un problema de salud grave (López, 2014), pero el reporte de bacteriuria sintomática o asintomática es de 17.9% y 13% respectivamente Soares, (2006). El 15 al 30% de las mujeres en edad gestacional que presentan bacteriuria asintomática desarrollarán infecciones de las vías urinarias superiores o pielonefritis en el tercer trimestre si no se les administra un tratamiento adecuado, siendo ese porcentaje mayor en comparación con mujeres que no se encuentran embarazadas.

Se han identificado variaciones en la prevalencia del desarrollo de ITU de acuerdo a la etnia de la gestante teniéndose los siguientes datos analizados: Mujeres asiáticas 10.3%, mujeres blancas 16.6%, mujeres hispanas 18.3% y mujeres negras 20.3% López, (2012), también existe variaciones en cuanto a la hospitalización de cada grupo étnico secundario a un proceso de infección de las vías urinarias siendo en mujeres asiáticas 1.9%, mujeres blancas 3.6%, mujeres hispanas 3.3% y en mujeres negras 5.3% Vallejos *et al.*, (2010).

2.2.5. Fisiopatología

La mayor incidencia de ITU en las mujeres, en comparación con los varones, se explica por las diferencias anatómicas que existen entre ambos sexos. La primera causa es la longitud más corta de la uretra femenina, siendo de 4 a 6 cm, lo que facilita la exposición a diversos agentes patógenos de la flora vaginal y rectal. También la relación anatómica directa que existe entre la vagina y el ano con la parte distal de la uretra femenina provocando un acceso más directo de los microorganismos presentes en dichas zonas anatómicas (Echevarría *et al.*, 2006).

Otra de las causas por las cuales las mujeres presentan mayor riesgo es por la tendencia a no vaciar de manera adecuada el contenido urinario durante la micción lo que provoca residuos que se convierten en medios adecuados para el crecimiento de los diversos microorganismos patógenos, además, el sistema urogenital femenino se encuentra expuesto durante el coito de manera directa a las bacterias, lo que aumenta la probabilidad de colonización sobre las diferentes estructuras anatómicas del tracto genital. (Campos, 2013).

Durante el embarazo la mujer experimenta cambios tanto anatómicos como fisiológicos, los cuales van a contribuir a la predisposición para el desarrollo de ITU durante este período específico dentro de esos cambios se pueden enumerar; además de retención urinaria se produce por un aumento en el peso del útero en crecimiento que va a provocar una obstrucción mecánica al flujo de la orina; a ello se suma la pérdida del tono uretral que se produce por una relajación de la musculatura lisa secundaria a la acción de la progesterona secretada en mayor cantidad durante el embarazo (Alzamora, 2016).

Esto va a generar un proceso de estasis urinaria, el cual se ve agravada debido al aumento del volumen del tracto urinario que se ha producido por la expansión del volumen sanguíneo provocando un aumento de la tasa de filtración glomerular que lleva a una pérdida de la capacidad de concentración de la orina por parte de los riñones y un incremento en su producción (Martínez *et al.*, 2008).

La dilatación parece iniciar a partir de la semana 10 de gestación y conforme avanza el embarazo también empeora el grado de hidronefrosis; ello se ve marcado por el hecho de que el grado de infecciones aumenta con el embarazo: 2% durante el primer trimestre, 52% durante el segundo trimestre y 46% durante el tercer trimestre (Tafur, 2008).

2.2.6. Bacteriología

Patogenia bacteriana

Para los diversos microorganismos, el cuerpo humano representa un grupo de hábitats que le dan las condiciones necesarias para su crecimiento adecuado. Las bacterias tienen la capacidad intrínseca para entrar al organismo hospedero (invadir), permanecer en algún órgano (adherirse), tener acceso a fuentes de nutrientes para su óptimo desarrollo y evitar las respuestas de protección que generaría el huésped frente a su agresión. Muchos de los mecanismos que usan los microorganismos para permanecer en un hábitat específico, así como los productos finales de su crecimiento, van a provocar alteraciones dentro del ser humano (Bron, 2017).

Para los diversos microorganismos, el cuerpo humano representa un grupo de hábitats que le proporcionarían las condiciones necesarias para su crecimiento adecuado. Los mecanismos que usan las bacterias para mantener su crecimiento dentro del organismo anfitrión van a depender en parte del tejido donde se encuentran o de la función del órgano

específico al que invaden. Por ello, la enfermedad es el resultado del daño o la alteración en la función del tejido colonizado, o a su vez por la respuesta generada por parte del huésped (Vallejos *et al.*, 2010).

El tracto urinario es resistente a la colonización bacteriana, a excepción de la mucosa uretral; es por eso que los microorganismos, tanto patógenos como no patógenos, son eliminados rápidamente y eficiente la mayor parte del tiempo cuando han llegado a la vejiga. Todo esto se consigue gracias a la presencia de varios mecanismos de defensa que se encuentran en las zonas bajas de las vías urinarias. Una vez iniciado el proceso inflamatorio, se produce de manera sistémica una secreción de Interleucina 1 β (IL-1 β) e IL-6 las cuales van a provocar fiebre y la fase de respuesta aguda (Sherris, 2010).

La concentración de IL-6 es la que refleja la gravedad de la infección siendo más alta en pielonefritis y en la bacteremia. La mucosa del tracto urinario inicia la secreción de IL-8 la cual tiene como acción la quimiotaxis de células Polimorfonucleares (PMN), lo que da como resultado piuria y ayudar a la eliminación bacteriana. El tracto urinario es resistente a la colonización bacteriana, a excepción de la mucosa uretral; cuando los microorganismos entran en contacto con el urotelio, va a existir una supresión del crecimiento bacteriano. Esta acción antibacterial es producida por señales transmembranas que inicia una cascada de actividad adenilato-ciclase en la superficie celular epitelial (Campos, 2013).

La orina también posee actividad antibacterial, aunque en muchas ocasiones actúe como medio de cultivo favorable. Muchos de los microorganismos que colonizan la uretra, especialmente bacterias anaerobias, no tienen la capacidad de crecer dentro de la orina. La inhibición del crecimiento bacteriano por parte de la orina se logra gracias a: osmolalidad extrema, alta concentración de urea y un pH bajo (ácido).

A pesar de ello, el pH y la osmolalidad de la orina de las mujeres embarazadas es más apta para el desarrollo bacteriano en comparación con la de mujeres no embarazadas, y esta última es más óptima para el crecimiento de bacterias si se compara con la de los hombres (Murillo, 2006). Todas las bacterias que tienen la capacidad de infectar el tracto urinario pueden usar la orina como un medio de cultivo. Pero, la orina por sí sola no es un medio adecuado para el crecimiento bacteriano; por eso es que las cepas uropatógenas,

especialmente *E. coli*, deben tener la capacidad de sintetizar varios factores nutricionales para lograr su desarrollo óptimo. Es esencial la síntesis de guanina, arginina y glutamina para la colonización usando a la orina como medio de crecimiento (Vallejos *et al.*, 2010).

2.2.7. Colonización en mujeres gestantes

Existen pruebas de que en las mujeres gestantes que presentan infecciones recurrentes se han aislado bacterias coliformes de la uretra, región periuretral y el vestíbulo de la vagina; las mujeres que presentan infecciones de manera recurrente tienen una predisposición biológica a la misma. Existen mecanismos de defensa para evitar la colonización bacteriana, uno de ellos es el bajo pH vaginal; aunque muchas de las cepas patógenas de *E. coli* tienen mayor resistencia a los medios ácidos (León, 2014).

Si se identifican otros gérmenes, especialmente *Staphylococcus aureus* o *Mycobacterium tuberculosis* se debe pensar en una colonización por vía hematógena, siendo el foco infeccioso distante a las vías urinarias involucradas. *S. aureus* también puede ser causante de ITU en pacientes que presentan sondas vesicales permanentes (Rodríguez *et al.*, 2014). Es importante conocer los cambios de los microorganismos en pacientes que cursan con diversas enfermedades las cuales provocan cambios en su capacidad inmunitaria; dentro de este grupo poblacional destacan quienes padecen Diabetes y VIH-SIDA o que usan de manera crónica corticoides, en quienes se identifica con mayor prevalencia *Cándida albicans*, *P. aeruginosa* y *U. urealyticum*. Existe un aumento de las infecciones oportunistas por hongos en quienes han recibido previamente un tratamiento antibiótico, especialmente de amplio espectro (Prieto, 2006).

2.2.8. Formas clínicas

Son tres las formas clínicas identificadas en las infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas:

Bacteriuria asintomática

Es la presencia de bacterias en la orina, generalmente mayor de 100.000 UFC/ml de orina en ausencia de síntomas en el momento de tomar la muestra para el cultivo.

En general se admite que las tasas de bacteriuria asintomática durante el embarazo son similares a las de la población no gestante y se considera que la mayor parte de ellas son

previas al embarazo. Es detectable ya en las primeras semanas de embarazo por lo que se recomienda el cribado de las gestantes para la detección durante el primer trimestre (Alzamora, 2016).

Cistitis aguda

Es la colonización del tracto urinario por los diversos agentes patógenos pero, a diferencia de la bacteriuria asintomática, aquí existe evidencia de sintomatología clínica urinaria; el resultado de la clínica es producto de la irritación a la cual es sometida la mucosa uretral y vesical por parte de los microorganismos patógenos (Tafur *et al.*, 2008); lo que provoca es ardor al orinar (disuria) y polaquiuria, se acompaña de urgencia miccional, nicturia y dolor suprapúbico, sin que exista malestar sistémico ni fiebre. La orina puede ser turbia, con hematuria o con tinte de sangre al final de la micción (Maroto, 2013).

También la presencia de polaquiuria, nicturia y sensación de presión suprapúbica no son síntomas útiles a catalogar en las mujeres embarazadas, ya que puede ser el producto del aumento de la presión por el crecimiento del útero, el aumento de la tasa de filtración glomerular y la expansión del volumen sanguíneo (Alzamora, 2016).

Pielonefritis

Es la forma clínica de ITU más grave, tanto durante el embarazo como fuera del embarazo. Se caracteriza por la presencia de malestar general, fiebre (mayor a 38° C), sudoración y escalofríos a lo que se suma síntomas como dolor en el ángulo renal, náuseas, vómitos, anorexia y posiblemente inicio con clínica de cistitis aguda mal identificada, la cual antecede con dos días al inicio del cuadro sistémico (Maroto, 2013), la sintomatología de la pielonefritis puede tener grandes variaciones, y no siempre se presentan todos los síntomas, o la característica de los mismos varía de una persona a otra (Prieto, 2006). El dolor es más común en el costado derecho que en el izquierdo o de manera bilateral. El dolor en flanco suele ser más intenso cuando existe la presencia de cálculos renales, así como el dolor suele irradiarse hacia la ingle Sherris (2010), pero en las mujeres embarazadas la pielonefritis ocurre con más incidencia durante los últimos dos trimestres antes del parto, es la responsable de la mayoría de complicaciones perinatales que se observan en presencia de bacteriuria (Campos, 2012).

2.2.9. Resistencia antimicrobiana

Si bien los uropatógenos más comunes están plenamente identificados y que además se conoce su frecuencia, la dificultad para su tratamiento adecuado está en que en las últimas décadas han surgido cambios sustanciales en cuanto a su sensibilidad antimicrobiana, destacando por su importancia las altas tasas de resistencia que ha desarrollado *E. coli*, *K. pneumoniae*, y otros microorganismos a diversos antimicrobianos de uso frecuente, como: nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, , penicilina G, vancomicina, aztreonam, eritromicina y sulfametoxazol/trimetoprim (Álvaro, 2002).

Además en algunos lugares de los Estados Unidos la resistencia de *E. coli* a trimetoprim-sulfametoxazol ha aumentado al igual que en países como Alemania, Irlanda, Portugal y España llegando a ser mayor al 45%. La tasa de resistencia en los países en vías de desarrollo es aún más alta, incluso llegando a cifras del 65% (En Perú se estima una tasa de resistencia del 47%) (López, 2014).

En tanto que la resistencia a los antibióticos de más uso para el tratamiento de las ITU está en aumento, tanto a nivel mundial como a nivel nacional, incluso llegando a alcanzar cifras mayores al 50%, lo cual es realmente alarmante ya que se estaría quedando sin medicamentos de tratamiento para dicha patología (Bello, 2016).

En los últimos años se han producido, cambios sustanciales de los patrones de sensibilidad de los principales patógenos urinarios, con un incremento progresivo de las infecciones causadas por Enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEA) de difícil manejo, lo que ha condicionado cambios en los tratamientos empíricos de las infecciones (López, 2014). Como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. *Datos de resistencia antibiótica a infecciones del tracto urinario por E. coli y Klebsiella pneumoniae. Junio a setiembre de 2019.*

BACTERIA	Aminopenicilinas (%)		Quinolonas (%)		Cefalosporinas 3ra Gen. (%)	
	2015	2012	2015	2012	2015	2012
<i>E. coli</i>	63.9	65.4	31.6	33.9	11.6	13.5
<i>Klebsiella</i>			21.6	16.5	20.3	16.7

Fuente: (Bernal, 2004).

2.2.10. Tratamiento de ITU en mujeres gestantes:

Debido a los peligros que existen tanto para la madre como para el bebé, se debe dar mucha importancia a la identificación y tratamiento de bacteriuria asintomática o sintomática (Arbazúa, 2002). Se ha demostrado que el tratamiento de la bacteriuria asintomática previene el desarrollo de pielonefritis, por eso se recomienda dar tratamiento antimicrobiano adecuado en todas las pacientes embarazadas con bacteriuria evidente pero todas las mujeres en período de gestación se les debe realizar un screening en busca de bacteriuria durante el primer y tercer trimestre de gestación (Varela, 2007).

La finalidad del tratamiento es mantener al tracto urinario estéril y de esa forma evitar todas las posibles complicaciones secundarias a la colonización bacteriana (Maroto, 2013).

2.2.11. Complicaciones maternas

La principal complicación materna que se observa en las mujeres gestantes con ITU es el desarrollo de pielonefritis grave, y de ellas el 20% pueden desarrollar shock séptico. El 25% de las embarazadas puede desarrollar disfunción renal transitoria produciendo una disminución de la tasa de filtración glomerular (Alzamora, 2015).

Los cuadros no tratados a tiempo pueden terminar en la formación de un absceso o celulitis perirrenales con la consiguiente alteración del parénquima renal y la posibilidad de degeneración que, como resultado final, producirá insuficiencia renal (Ferreira, 2015). Pero hay casos en los que se puede desencadenar insuficiencia respiratoria secundaria al edema pulmonar, esto como producto de un aumento de la permeabilidad alveolo-capilar,

iniciado por las endotoxinas bacterianas y por la respuesta sistémica que genera el hospedero; la presencia de edema, junto con la acción directa de las citocinas producidas, pueden desencadenar un síndrome de diestrés respiratorio del adulto con la capacidad de comprometer de manera grave la vida de la paciente (MINSA, 2015).

El cuadro puede agravarse debido al uso de medicación con el fin de evitar el trabajo de parto pretérmino, así como por la sobre hidratación de la paciente. También existen otros cuadros clínicos que se han identificado secundarios a las ITU (García, 2018), además las pacientes que han presentado cuadros de ITU tienen una mayor prevalencia de desarrollar estados hipertensivos en el embarazo, especialmente preeclampsia, aunque el motivo exacto por el cual se desencadena dicho cuadro secundario a una infección no se ha esclarecido (Bron, 2017).

2.2.12. Características generales de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*

E. coli es un bacilo gram negativo, anaerobio facultativo de la familia Enterobacteriaceae, tribu *Escherichia*. Es la bacteria frecuentemente más aislada aunque con diferencias con infecciones complicadas y no complicadas (Sherris, 2010), así el agente de espectros etiológicos es similar en cistitis no complicada y pielonefritis, por ejemplo en cuanto a infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres gestantes se refiere: *E. coli* está presente en el 63% de los casos, *K. pneumoniae* (13%), *Proteus*, *Mirabilis* (6%), *Enterococcus faecalis* (5%) y por último *Staphylococcus saprophyticus* (0.5%) López (2014).

En cambio, en el caso de las ITU complicadas existe mayor variabilidad de microorganismos causantes, además existe predominio de enterobacterias (60 – 75%) con *E. coli* como patógeno más frecuente, especialmente si se trata de una primoinfección, aunque se aíslan otras especies bacterianas como *Proteus* sp, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* sp, *Serratia*. sp y *Enterococcus*. sp. Murillo, (2006).

En tanto que *K. pneumoniae* es la especie de mayor relevancia clínica dentro del género bacteriano *Klebsiella*, compuesto por bacterias Gram negativas de la familia Enterobacteriaceae, que desempeñan un importante papel como causa de las enfermedades infecciosas oportunistas. El género fue llamado así en honor a Edwin Klebs, un microbiólogo alemán de finales del siglo XIX (Murray, 2007).

El bacilo ahora conocido como *K. pneumoniae* también fue descrito por Karl Friedländer, y durante muchos años se conoció como el «bacilo de Friedländer» (Sherris, 2010). Son bacterias gram negativas, la asimilación y la fermentación de la lactosa se puede observar en el agar Mac Conkey donde las colonias son de color rosado y en el medio Kligler o TSI donde son Ácido/Ácido, es decir fermentador de la lactosa más producción de gas; y en la fermentación acetónica o prueba de Voges Proskauer son positivos. Por último, sus condiciones óptimas de cultivo son en agar nutritivo a 37 °C, pH de 7.0, presión osmótica de 1 atm. (Rodríguez, 2002).

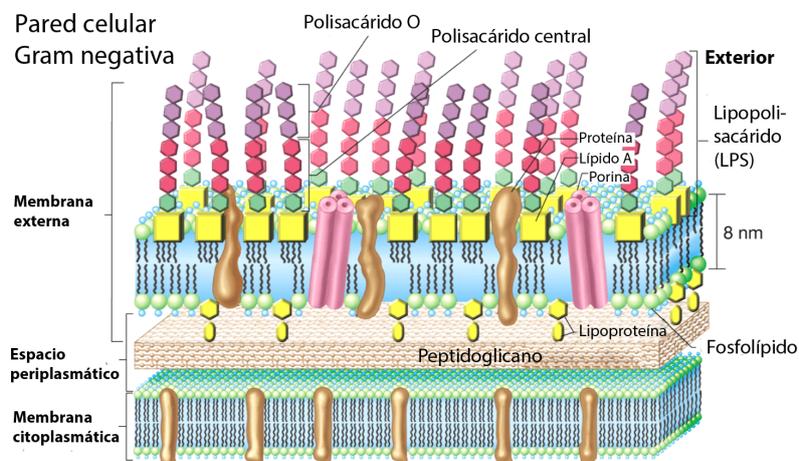


Figura 1. Pared celular de *E. coli* y *K. pneumoniae*. Bacterias gram (-) (Sherris, 2010).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Área de estudio

Un total de 30 muestras de orina se obtuvieron en frascos de 25 – 30 ml, dichas muestras fueron de mujeres embarazadas del tercer trimestre de gestación cuyas edades oscilaron entre 15 y 38 años, que acudieron al servicio de laboratorio clínico del Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro. Las muestras fueron obtenidas por el personal de laboratorio del Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro (3888 msnm). 15°01'47" de latitud oeste, y 70°20'02" longitud norte) (INEI, 2017). Las muestras fueron rotuladas e inmediatamente después cumpliendo las estrictas normas de traslado de muestras (conservado a 4 °C. Para evitar reproducción bacteriana) se trasladaron al servicio de laboratorio y patología clínica del hospital “Carlos Monge Medrano” de la ciudad de Juliaca (3,825 msnm, 15°29'27" de latitud sur, y 70°07'59" de latitud oeste) (INEI, 2017). Para el análisis de orina, urocultivo, antibiograma e interpretación de su resistencia antimicrobiana respectivamente.

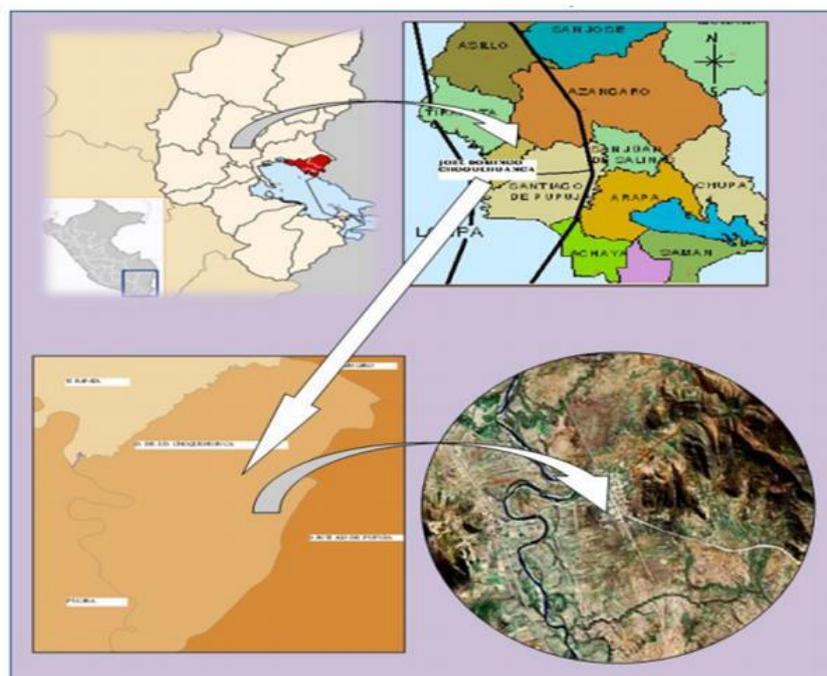


Figura 2. Zona de obtención de muestra y ejecución de la investigación de bacterias que causan infección en el tracto urinario en mujeres gestantes del tercer trimestre de gestación realizado en el Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca durante los meses de junio a setiembre de 2019.

3.2. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo experimental, *in vitro* y descriptivo.

Experimental: porque se utilizó técnicas de urocultivo en medios de cultivo inoculados con cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* a los cuales se les aplicó discos con diferentes soluciones para medir el grado de efectividad antimicrobiana de cada una de ellas, los cuales se realizaron en el servicio de patología y laboratorio clínico del hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca.

In vitro: porque se realizó en un ambiente completamente controlado y estandarizado dentro del laboratorio clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca. Se utilizó varias placas con cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae*, los cuales después de un raspado se procedió a realizar la técnica del urocultivo, para después realizar su respectivo antibiograma con discos de: nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, penicilina G, aztreonam y observando su resistencia antimicrobiana frente a dichos antibióticos.

Descriptivo: porque se utilizó procedimientos de laboratorio para el estudio, métodos y técnicas estadísticas recolectando datos para su análisis final.

3.3. Población y muestra

Se realizó un análisis de las bacterias que causan infecciones del tracto urinario en gestantes del último trimestre y la resistencia a los antibióticos en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro, la temperatura varía según las estaciones del año así por ejemplo en la época de invierno su temperatura llega a los 18°C en el día y a – 8°C por la noche, en época de primavera la temperatura alcanza a los 20°C de día y a 4°C durante la noche aproximadamente (Condori, 2014).

Con una población de 30 madres gestantes que acuden al servicio de obstetricia del centro de salud en mención, puesto que las mujeres gestantes es el grupo poblacional que con mayor frecuencia acude a dicho establecimiento de salud, acuden de distintas comunidades algunas cercanas y otras en gran mayoría alejadas al Centro de Salud, el puesto de salud de Santiago de Pupuja se encuentra a 7 km de distancia, el puesto de salud Chijchipani a 8 km, el Puesto de salud Llallahua a 10 km y el puesto de salud Tirapata a 12 km de distancia del Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”.

En las comunidades en las que residen no cuentan con los servicios básicos de salubridad (agua y desagüe) ni con medios económicos óptimos que les permita vivir una mejor calidad de vida, muchas de ellas no tienen estudios primarios ni secundarios completos, refiriendo cada una de ellas no tener conocimiento alguno sobre las ITU.

Los medios de transporte utilizados son motos lineales y bicicletas en gran mayoría. En cuanto al estado nutricional de las pacientes, de acuerdo a la historia clínica se observó que 12 pacientes padecen anemia leve y el resto se encuentra en buen estado nutricional. Las pacientes en estudio son pacientes que son atendidas en el mismo centro de salud y en su mayoría son derivadas de los diferentes puestos de salud que están adscritos a la micro red “José Domingo Choquehuanca”.

Plan de desarrollo concertado del Distrito de “José Domingo Choquehuanca” Junio – setiembre de 2019 (Condori, 2014).

NOMBRE DEL ESTABLECIMIENTO DE SALUD	LUGAR DE UBICACIÓN	DIST. AL C. DE REF. (C.S. I – 4 JDCH)
C.S. “José Domingo Choquehuanca” (I-4)	Capital del Distrito de “José Domingo Choquehuanca”	0 Km
P.S. Santiago de Pupuja (I-2)	Cap. Del Distrito. De Santiago de Pupuja	7 Km
P.S. Chijchipani (I-1)	C.C. Chijchipani	8 Km
P.S. Llallahua (I-1)	C.C. Llallahua	10 Km
P.S. Tirapata (I-2)	Capital del Distrito de Tirapata	12 Km

Figura 3. Establecimientos de salud adscritos a la micro red “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro de junio a setiembre de 2019.

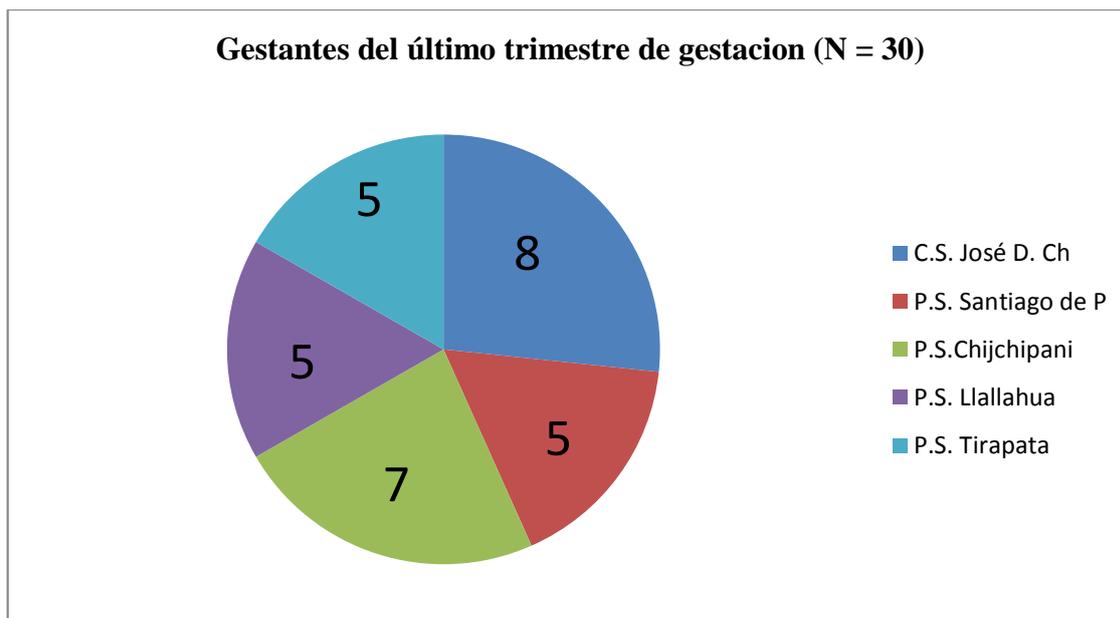


Figura 4. Número de madres gestantes del último trimestre de gestación del mismo centro de salud y las que acudieron de los cuatro puestos de salud que están adscritos a la micro red “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro de junio a setiembre de 2019.

Fuente: elaboración propia.

3.4 Operacionalización de variables

Tabla 2. *Diseño de investigación para comparar la sintomatología urinaria, tipo de embarazo, cultivo de orina y resistencia antimicrobiana. Laboratorio clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.*

Variable	Definición	Categoría	Tipo de variable	Indicador
Sintomatología urinaria	Es la presencia o ausencia de un cuadro clínico positivo para ITU	Si No	Cualitativa	Proporción
Tipo de embarazo	Se refiere a la cantidad de productos presentes en cada mujer embarazada	Único Múltiple	Cualitativa	Proporción
Cultivo de Orina	Es la presencia de colonias patógenas en crecimiento en un medio de cultivo, haciendo referencia a cada especie.	Positivo (Especie) Negativo	Cualitativa	Proporción
Resistencia Bacteriana	Es los fármacos específicos a los cuales presenten resistencia los diferentes microorganismos aislados en cultivos.	De acuerdo al fármaco	Cualitativa	Proporción

Fuente: (López, 2014).

3.5. Metodología

Para la realización de esta investigación; previamente en coordinación con el jefe del departamento de laboratorio clínico y anatomía patológica del Hospital “Carlos Monge Medrano” y con el personal de salud que labora en el área de microbiología de dicho servicio, para la ejecución del trabajo de investigación. La investigación se basó en el manual de procedimientos en microbiología del Ministerio de Salud (MINSU, 2015).

El trabajo se realizó siguiendo un flujograma para *E. coli* y *K. pneumoniae*: aislamiento, identificación y sensibilidad frente a los antibióticos, a continuación se presenta los procedimientos realizados en el trabajo de investigación de acuerdo a los objetivos planteados.

3.5.1. Evaluación de uropatógenos

3.5.2. Determinación de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* como causantes de infecciones del tracto urinario (ITU) en mujeres del tercer trimestre de gestación que acuden al servicio de obstetricia del Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” – Azángaro.

Se incluyeron dentro del estudio a todas las mujeres embarazadas que acudieron al control prenatal en el servicio de Obstetricia o que sean hospitalizadas por cualquier motivo. Se excluyeron a aquellas pacientes que ingresaron para terminar el embarazo y que no se pudo recoger la muestra de orina para su cultivo.

Se hicieron 3 repeticiones diferentes. La evaluación de bacterias que causan infección al tracto urinario y su resistencia antimicrobiana en madres gestantes del tercer trimestre de gestación se realizó en 8 muestras de orina el primer mes, la segunda evaluación o segundo mes realizó en 12 muestras de orina y el último mes la evaluación se realizó en 10 muestras de orina, haciendo un total de 30 muestras. Cada una de las evaluaciones con sus respectivos urocultivos, antibiogramas y tinción gram respectivamente.

Recolección de muestra

Una muestra de orina debe de analizarse lo más rápido posible. Si esto no es posible, debe guardarse en refrigeración hasta el momento de su procesamiento. Cuando se deja algún tiempo, se inicia la descomposición de la muestra por la presencia de bacterias: se degrada la urea, se produce amoníaco y se incrementa el pH (Koneman *et al.*, 2008).

Procedimiento: Se recolectó 10 ml de muestra de orina del chorro medio de la primera micción del día en un frasco recolector estéril, tras la limpieza de los labios mayores con agua y jabón (MINSA, 2015). Las muestras de orinas fueron recepcionadas por el personal de salud del servicio de laboratorio clínico, luego fueron rotuladas y se registraron los datos en las fichas clínicas.

Método: Urocultivo cuantitativo

1. Fundamento

El urocultivo se basa en el proceso de crecimiento de microorganismos a partir de muestras de orina mediante un medio artificial, con la identificación del número y tipos de bacterias presentes en la orina, utilizando la técnica de siembra con asa calibrada, que cargan un volumen aproximadamente de 0.001 y 0.01 ml de orina y así poder realizar un recuento bacteriano y la identificación de las bacterias presentes en la orina. Lo que debe ser confirmado por un cultivo de orina con un recuento de colonias superior a 100 000 UFC/ml. (Koneman *et al.*, 2008).

2. Procedimiento

La siembra se realizó en el medio agar Mac Conkey, se flameó un asa calibrada de 10 ul de alambre y se la dejó enfriar sin tocar ninguna superficie. Se mezcló la orina con cuidado y se quitó la tapa del recipiente, se introdujo el asa en sentido vertical para permitir que esta se cargue en ella, se sembró en estrías la orina sobre la superficie de la placa de agar. Se incubaron las placas durante 24 horas a 35-37 °C para que al día siguiente se contaran las colonias de cada placa. El número de UFC se multiplica por 1000 (si se usó un asa de 0.001 ml) o por 100 (si se usó un asa de 0.01 ml), para determinar la cantidad de microorganismos por mililitro en la muestra original (MINSA, 2015).

El medio de cultivo que se uso fue: Cultivo en medio de agar Mac Conkey.

Fundamento: Contiene cristal violeta y sales biliares como inhibidores de microorganismos grampositivos. Las colonias aisladas de bacterias que fermentan la lactosa son rosadas y pueden estar rodeadas de una zona de precipitado de sales biliares, el cual es debido a una caída en el pH por la fermentación de la lactosa; las colonias que no fermentan la lactosa permanecen incoloras. Las peptonas, aportan los nutrientes necesarios para el desarrollo bacteriano, la lactosa es el hidrato de carbono fermentable, y la mezcla de sales biliares y el cristal violeta son los agentes selectivos que inhiben el

desarrollo de gran parte de la flora grampositiva y el agar es el agente solidificante (Koneman et al., 2008).

4. Procedimiento: Se cogió el frasco con la muestra de orina para luego abrir la tapa y flamear la boca del frasco en el mechero Bunsen, seguidamente se alzó la muestra de orina con el asa de Kohl calibrada en forma vertical esto previamente esterilizada para luego inocular en el centro de la placa y extender la muestra de arriba hacia abajo mediante una siembra por estría para obtener colonias aisladas, se llevaron a incubar las placas a una temperatura de 35 – 37°C en condiciones aeróbicas por 24 horas. Luego ver las características culturales de la colonia (Sherris, 2010).

3.5.3. Urocultivo

Es el cultivo de orina para diagnosticar infección sintomática del tracto urinario o infección asintomática (bacteriuria asintomática) en pacientes con riesgo de infección. Está basado en la presencia significativa de bacterias (generalmente mayor a 100.000 bacterias/ml), es un dato muy importante para el diagnóstico de infección del tracto urinario, ya que está presente en todas las infecciones urinarias (Hernández, 2007).

3.5.4. Aislamiento de bacterias causantes de ITU

Primero se realizó el examen de sedimento urinario, donde se observó bacterias, pirocitos, leucocitos, células epiteliales; se consideraron supuestos positivos a infecciones del tracto urinario. Luego se procedió a realizar el urocultivo, fueron sembrados en los medios de cultivos Mac Conkey para aislar bacterias gramnegativas, Manitol salado para *K. Pneumoniae* y Müller Hinton para el antibiograma, mediante la técnica del asa calibrada y a las 24 horas se realizaron los recuentos de unidades formadoras de colonias (UFC).

Se enumeraron las placas, se tomaron con un asa estéril calibrada (0.001 mm) una asada de orina y en forma oblicua (65°) a la muestra, una asada y fue transferido al medio Mac Conkey, de la misma forma se hizo sobre el medio manitol salado Govea, (2007). La siembra con el asa esterilizada fue en forma de estrías, las estrías no fueron ni muy pegadas ni muy abiertas para que se pueda diferenciar la colonia, se identificaron las muestras anotando la fecha y nombre de la paciente, se guardaron las placas sembradas en estufa a 37°C por 24 horas (MINSAs, 2015).

3.5.5. Identificación de bacterias causantes de ITU

Se leyeron las placas con medios, en búsqueda de colonias de bacterias, procediendo a su recuento, anotando el número y multiplicando por el factor 1.000. Todas las colonias en el medio de Mac Conkey fueron de un mismo tipo (lactosa positiva o lactosa negativa), se procedió a su identificación bioquímica mediante una serie corta de Citrato, TSI (Agar-hierro-triple azúcar) y LIA (lisina hierro) (Machado, 2012).

Se tomaron con el asa una sola colonia del centro de la misma, el cual se sembró en primer lugar en el tubo de citrato para no arrastrar substratos orgánicos (carbohidratos) que puedan alterar este medio, en el LIA por punción y en el TSI por estría y punción; todo esto se hizo para identificar a las bacterias causantes de infección tracto urinario.

Se enumeraron las placas, se tomó con un asa calibrada (0.001 mm) una asada de orina y en forma oblicua (65°) a la muestra, una asada y fue transferido al medio Mac Conkey para bacterias y aislar selectivamente bacilos Gram negativos, diferenciarlos sobre la base de la fermentación de la lactosa. Sirve como un indicador visual de pH, distinguiendo así las bacterias gram negativas que pueden fermentar la lactosa (Lac+) y las que no pueden (Lac-) (Murray, 2007).

Lac+: Al utilizar la lactosa en el medio, las bacterias Lac+ como lo son *E. coli*, *Enterobacter* y *K. pneumoniae* producen acidez, lo cual hace que baje el pH de 7.1 ± 0.2 lo que tiene como consecuencia la aparición de colonias de color rosadas o rojas (Sherris, 2008).

Lac-: Bacterias que no fermenten la lactosa como lo son *Salmonella*, *Proteus* y *Shigella* utilizaron peptona en su lugar, formando amoníaco, lo cual incrementa el pH del agar, formando colonias blancas o incoloras (Sherris, 2008).

Fue estriada, de la misma forma se hizo sobre el medio manitol salado. La siembra con el asa esterilizada fue en forma de estrías, las estrías no fueron ni muy pegadas ni muy abiertas para que se pueda diferenciar la colonia, las muestras se identificaron anotando la fecha y nombre de la paciente, se guardaron las placas sembradas en estufa a 37°C por 24 horas.

3.5.6. Determinación de resistencia antibiótica de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* a los antimicrobianos: ácido nalidixico, nitrofurantoina, amikacina, penicilina G y aztreonam en mujeres del tercer trimestre de gestación.

3.5.7. Método de Kirby – Bauer

La prueba de sensibilidad utilizando el procedimiento del disco es una modificación de la técnica descrita por Bauer - Kirby, es la técnica que se recomienda para los laboratorios clínicos. La prueba es rápida, práctica y reproducible. Los procedimientos de diluciones en agar o diluciones en caldo para determinar la concentración inhibitoria mínima (CIM) de los antimicrobianos son también procedimientos satisfactorios.

Los discos, para antibiograma son producidos por casas comerciales bajo un riguroso protocolo de control internacional. Cada disco contiene una concentración predeterminada que permite una correlación más o menos precisa con la concentración mínima inhibitoria que dicho antibiótico alcanza *in vitro* según los resultados de resistencia o susceptibilidad. Solo deben utilizarse discos con nombre genérico.

Fundamento: La prueba de difusión con disco, se basa en el uso de una cantidad constante del antimicrobiano, que está impregnado en un reservorio del papel filtro, el cual al ser aplicado sobre la superficie del medio en el que previamente se ha sembrado el microorganismo en cuestión, forma por difusión un gradiente de concentración del antimicrobiano, cuya sensibilidad está indicada por el tamaño del halo de inhibición de crecimiento alrededor del disco.

Procedimiento: Se utilizó los microorganismos de cepa pura del medio asilado de cultivos con más de 24 horas de incubación, se seleccionó la colonia aislada y de la placa de Petri para luego transferirla a un frasco de suero fisiológico estéril con el patrón de turbidez 0.5 Mc Farland previamente estandarizado.

Inoculación de las placas de agar Müller Hinton

Antes de realizar la siembra en el agar Müller Hinton se homogenizó el inóculo, luego se introdujo con un hisopo estéril en la suspensión, se hizo rotar el hisopo presionando en las paredes del tubo para eliminar el excedente (por encima del nivel del líquido) luego se sembró suavemente sobre la superficie del medio en 3 direcciones haciendo girar la placa Petri esto permite una distribución homogénea del inóculo

Aplicación de los discos

Se colocó los discos sobre la superficie del agar, presionando ligeramente. Una vez colocado el disco no debe ser removido, pues inmediatamente difunde el antimicrobiano sobre el agar. No deben colocarse más de 12 discos en una placa de 150 mm, ni más de 6 en una placa de 100 mm de diámetro interno, para evitar la superposición de las zonas de inhibición. El disco no debe ser removido una vez que tomó contacto con la superficie del agar debido a que algunos antibióticos se difunden rápidamente.

Discos a utilizar: nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, penicilina G y aztreonam.

3.5.8. Discos para antibiograma

Los discos para antibiograma son producidos por casas comerciales bajo un riguroso protocolo de control internacional. Cada disco contiene una concentración predeterminada que permite una correlación más o menos precisa con la concentración mínima inhibitoria que dicho antibiótico (MINSA, 2015).

Discos

Alcanza "*in vitro*" según los resultados de resistencia o susceptibilidad. Solo deben utilizarse discos con nombre genérico. La conservación de los discos es crítica ya que de ella dependerá la confiabilidad de los resultados. Se debe, por lo tanto, tener bastante cuidado al respecto siguiendo las indicaciones siguientes: Los recipientes individuales que contienen los discos deben mantenerse refrigerados de 4-5 C° o almacenados a -20 C°. Hasta que sean utilizados; los discos que contienen drogas de la familia de la penicilina o de las cefalosporinas deben mantenerse siempre congelados, excepción de una pequeña cantidad de discos para el trabajo diario, los cuales pueden mantenerse refrigerados hasta por una semana. Los nuevos recipientes con discos de sensibilidad deben colocarse a temperatura ambiente antes de abrirlos para ponerlos en uso. Los dispensadores que contienen discos para pruebas de susceptibilidad deben almacenarse con un desecante en el refrigerador, pero debe permitirse que alcancen la temperatura ambiente antes de ser utilizados. Se debe desechar todo disco cuya fecha de expiración, expresamente puesta por la casa manufacturadora, esté vencida. Los discos deben mantenerse secos hasta que se utilicen.

Cepas de control

Para que los resultados del antibiograma de discos sean realmente confiables es de primordial importancia, además de los aspectos técnicos, introducir un control de calidad interno mediante el uso de las cepas control. Estas son de uso universal, se trata de cepas de *E. coli* y *K. pneumoniae* las cuales tienen un patrón de sensibilidad ya conocido frente a los antimicrobianos (Tabla 4), sensibilidad que debe ser reproducida en cada laboratorio asegurando con ello que el procedimiento empleado está operando en óptimas condiciones.

3.5.9. Siembra de la muestra

Los recipientes individuales que contienen los discos deben mantenerse refrigerados de 4-5°C. O almacenados a -20°C. Hasta que sean utilizados; los discos que contienen drogas de la familia de la penicilina deben mantenerse siempre congelados, excepción de una pequeña cantidad de discos para el trabajo diario, los cuales pueden mantenerse refrigerados hasta por una semana. Los nuevos recipientes con discos de sensibilidad deben colocarse a temperatura ambiente antes de abrirlos para ponerlos en uso. Los dispensadores que contienen discos para pruebas de susceptibilidad deben almacenarse con un desecante en el refrigerador pero debe permitirse que alcancen la temperatura ambiente antes de ser utilizados. Se debe desechar todo disco cuya fecha de expiración, expresamente puesta por la casa manufacturadora, esté vencida. Los discos deben mantenerse secos hasta que se utilicen (Alzamora, 2015).

- Sumergir un aplicador de algodón estéril, dentro de la suspensión del microorganismo en estudio. No usar cultivos sin diluir.
- Colocar el aplicador por encima del nivel del contenido del tubo y rotarlo contra las paredes del mismo para remover el exceso del inóculo.
- Sembrar el inóculo uniformemente sobre la superficie del medio con el aplicador. Hacer esta siembra en tres direcciones. Evitar inóculos muy concentrados o muy diluidos.
- Permitir que la superficie del medio sembrado se seque durante 5-20 minutos, manteniendo la caja con la tapa cerrada.
- Colocar los discos sobre la superficie del agar con un dispensador o con pinzas estériles; con éstas, presionar los discos ligeramente sobre el agar para asegurar un contacto uniforme.

- Colocar 6 discos en la periferia y 1 en el centro (Fig. 3) dejando entre disco y disco un espacio uniforme (aproximadamente de 2 cm); para evitar que las zonas de inhibición queden imbricadas. Colocar los antibióticos que difunden bien en la parte externa y aquellos que producen halos de inhibición pequeña (tales como la Vancomicina, eritromicina) en la parte central.
- Incubar las cajas inmediatamente o en los próximos 30 minutos a 35 C°. No usar temperaturas más altas porque algunas cepas de *Staphylococcus* resistentes a Meticilina pueden no detectarse.
- Leer las cajas después de 16-24 horas de incubación.

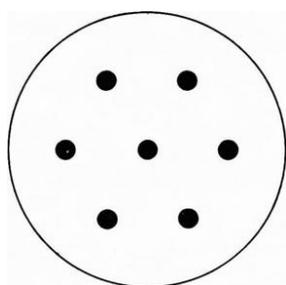


Figura 5. Patrón de distribución de los discos de antibióticos en el medio cultivo (Motta, 2005).

3.5.10. Medición de los halos de inhibición

Para medir la zona de inhibición de cada disco contra una superficie oscura bajo luz reflejada. Medir el diámetro de la zona incluyendo los 6 mm del disco, con una regla sobre el respaldo de la caja de Petri sin remover la tapa. El punto final de inhibición completa del crecimiento se estima a simple vista, excepto para las sulfonamidas y para algunas especies de *Proteus*.

Interpretación de los halos de inhibición

Para la interpretación de los halos de inhibición encontrados, se utilizaron las tablas del Clinical & Laboratory Standards Institute (CLSI.). La sensibilidad de la cepa bacteriana esta reportada como sensible (S), intermedio (I), y resistente (R). Los resultados obtenidos deben interpretarse de acuerdo con la tabla N°. 5 En la interpretación de tales resultados es necesario tener en cuenta lo siguiente:

Tabla 3. Perfil de sensibilidad para **E. coli** en urocultivos de pacientes.

R • Resistente, I • Intermedio, S • Sensible.

Antibiótico	n	Sensible	Intermedio	Resistente
Amoxicilina/clavulanato	6	100,0	0,0	0,0
Nitrofurantoina	191	94,8	1,0	4,2
Ceftriaxona	51	86,3	0,0	13,7
Gentamicina	197	85,8	1,0	13,2
Cefotaxime	30	83,3	0,0	16,7
Ciprofloxacina	210	71,0	1,0	28,1
Ceftazidina	7	57,1	0,0	42,9
Trimetoprim-sulfametoxazole	210	55,7	0,5	43,8
Norfloxacina	9	55,6	22,2	22,2
Amoxicilina	28	50,0	0,0	50,0
Cefalotina	208	46,2	11,1	42,8
Ampicilina	181	41,4	3,9	54,7
Piperacilina/tazobactam	5	40,0	0,0	60,0
Acido nalidixico	3	33,3	33,3	33,3

Fuente: (Bernal, 2004).**Interpretación de los resultados**

Para la interpretación de los halos de inhibición encontrados se utilizó las tablas del CLSI, cada grupo de microorganismos tiene una tabla específica que son editadas y actualizadas anualmente por la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2010). La sensibilidad de la cepa bacteriana esta reportada como sensible (S), intermedio (I), y resistente (R).

Se determinaron a las bacterias causantes de infecciones del tracto urinario y su resistencia a los antibióticos en mujeres del tercer trimestre de gestación que acuden al Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro. La resistencia bacteriana se determinó mediante el método de prueba de difusión de Kirby – Bauer in vitro y los resultados se compararon con las tablas de Kirby – Bauer. Se hicieron la lectura del antibiograma y se leyó observando si presentaba inhibición alrededor del disco, tomando en cuenta el siguiente cuadro:

Tabla 4. Sensibilidad e Inhibición bacteriana a los antibióticos. Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.

Sensibilidad	Variables de inhibición mm
Resistente	0 - 12
Intermedio	13 - 16
Sensible	17 - >

Fuente: Elaboración propia de acuerdo a: (MINSA, 2015).

Tabla 5. Sensibilidad de las cepas control. Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.

Zona de inhibición de uropatógenos en mm

ANTIMICROBIANO	POTENCIAL DEL DISCO por microgramo	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>
Ácido nalidixico	30 mcg	21 – 25	20 – 24
Aztreonan	15 mcg	8 – 14	15 – 22
Amikacina	30 mcg	18 – 24	15 – 22
Ceftazidima	30 mcg	24 – 31	
Eritromicina	15 mcg	8 – 14	15 – 22
Penicilina G	10 mcg	26 – 37	20 – 24
sulfametoxazol/trimetoprim	1.25/23.75 mcg	24 – 32	15 – 22
Nitrofurantoina	300 mcg	20 - 24	20 – 24
Vancomicina	30 mcg	15 – 20	15 – 24

Fuente: (Ferreira, 2005).

En la tabla 5. Se puede observar que *E. coli* es más sensible a Penicilina G con 26 a 37 mm, seguido de sulfametoxazol/trimetoprim con 24 – 32 mm; mientras que *K. pneumoniae* es sensible a Ácido nalidixico, penicilina G y nitrofurantoina con 20 a 24 mm cada uno respectivamente.

3.5.11. Variables

c) Variables a analizar

Variable independiente: muestra de orina

Variable dependiente: identificación bacteriana y resistencia antimicrobiana

d) Análisis estadístico**Prueba de Ji-cuadrado**

Para determinar la frecuencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* causantes de infección en el tracto urinario en mujeres gestantes del tercer trimestre y su resistencia se utilizó la prueba de Ji cuadrado (Hernández, 2014):

$$\chi^2 = \sum \left[\frac{(f_o - f_e)^2}{f_e} \right]$$

Donde:

χ^2 = Ji – cuadrado calculado

f_o = Frecuencia observada

f_e = Frecuencia esperada

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Evaluación de uropatógenos a partir de muestras de orina de gestantes del tercer trimestre en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro 2019.

Los resultados de los urocultivos que se obtuvieron a partir de 30 muestras de orina analizadas, fueron 30 casos positivos, que representa el 100% de la prevalencia de infecciones del tracto urinario en mujeres del tercer trimestre de gestación. De los 30 urocultivos positivos; 18 fueron positivos a *Escherichia coli*, 5 fueron positivos a *Klebsiella pneumoniae*; las demás muestras de orina positivas a otros microorganismos sumados llegan a 7 casos del total. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano” de Juliaca en el presente año (Tabla 6).

Tabla 6. Resultado de cultivo de orina de madres gestantes del tercer trimestre de gestación realizado en el Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019.

Microorganismos aislados	Número de orinas positivas	Número de orinas negativas	Porcentaje %
<i>Escherichia coli</i>	18	12	60
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	5	25	17
Otros microorganismos	7	0	23
Total	30		100

Del total de muestras, los 30 urocultivos fueron positivos; con un recuento $\geq 10^5$ UFC/ml; la bacteria con mayor prevalencia fue *E. coli* en 18 cultivos. Como segundo patógeno se obtuvo *K. pneumoniae* en un total de 5 cultivos, otros microorganismos encontrados fueron 7 casos. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano” de la ciudad de Juliaca en el presente año.

Estos resultados muestran similitud a lo reportado por Martínez, (2007) que de 124 muestras de orina de mujeres del tercer trimestre de gestación 77 muestras pertenecen a *E. coli*, mientras que 20 muestras pertenecen a *K. pneumoniae*. También Hernández (2007) menciona que de 74 embarazadas, de las cuales se reportaron 43 con urocultivo positivo para *E. coli*, de las pacientes con urocultivo positivo para *K. pneumoniae* fue 25. A sí mismo Campos, (2013) de los 312 casos, 213 fueron positivos a *E. coli*, 66 positivos a *Proteus*, 16 positivos a *Klebsiella* y 16 a otros gérmenes.

Por otra parte de un total de 2418 pacientes que presentaron ITU durante el tercer trimestre de gestación, se realizaron 1563 urocultivos, de los cuales 409 presentaron crecimiento de uropatógeno *E. coli*, y de estos, 329 mostraron crecimiento al microorganismo *K. pneumoniae* mayor a 100.000 UFC Castrillón, (2016); en tanto se encontraron 83 casos de pacientes embarazadas con infección de vías urinarias, los casos positivos a *E. coli* fueron 58, mientras que para *K. pneumoniae* fueron 21 casos Vallejos, (2010), así mismo estudio realizado reporta que de 70 mujeres embarazadas del tercer trimestre de gestación 37 muestras de urocultivo son pertenecientes a *E. coli*, mientras que *K. pneumoniae* es el segundo microorganismo patógeno con 15 urocultivos positivos por García, (2018).

Se aplicó la prueba estadística del Ji cuadrado la cual indica que si existe diferencia estadística significativa ($X^2 = 11.92$; $p = 0.0006 < \alpha = 0.05$) (Tabla N° 6).

Estos resultados explican que la presencia de *E. coli* causante de ITU en mujeres embarazadas del tercer trimestre, se debe a que estas cepas pueden colonizar el tracto urinario ya sea por cuestiones anatómicas ya que en la mujer; en la que logran alcanzar el meato uretral debido a que estas cepas provienen de las microbiota intestinal y colonizan las vías urinarias causando una infección, solo un grupo de cepas produce infección debido a los factores de virulencia que presentan estos microorganismos, dentro de estos factores tenemos las fimbrias que tienen la capacidad de adherirse firmemente a las células del uroepitelio para luego así colonizar e infectar el tracto urinario (Martínez *et al.*, 2008).

La presencia de estos microorganismos causantes de ITU en pacientes gestantes del tercer trimestre, se debe a que estas cepas pueden colonizar el tracto urinario en diferentes circunstancias ya sea por cuestiones anatómicas en la mujer en la que logran alcanzar el meato uretral o por circunstancia donde se ejerce presión en el acto sexual en donde estas

cepas que provienen de las heces colonizan las vías urinarias (Sherris, 2010), además *E. coli* tiene alta capacidad de motilidad ascendente, el cual facilita la colonización de la vejiga, uréteres y riñones (Koneman *et al.*, 2008), también *E. coli* es una bacteria gramnegativo, anaerobia facultativa comensal más abundante de la flora intestinal del hombre y animales; así mismo es uno de los organismos patógenos más relevantes en el hombre, tanto en la producción de infecciones gastrointestinales como de otros sistemas (urinario, sanguíneo, nervioso). Son móviles (la mayoría) o inmóviles, la mayor parte de ellas fermentan la lactosa y son capaces de producir indol a partir de triptófano. La bacteria *Escherichia coli* es la causa más frecuente de infección urinaria y en menor medida de otras infecciones como meningitis en el neonato o infecciones respiratorias (Hernández, 2007).

También la presencia de estos microorganismos causantes de ITU en mujeres embarazadas es debido a las características anatómicas del tracto urogenital de la mujer, la población femenina es la que sufre con mayor frecuencia estas infecciones, por razones anatómicas y/o trastornos hormonales, en ambos casos la vejiga suele ser estéril pero las células epiteliales que tapizan la uretra suelen ser colonizadas por bacilos y cocos gram negativos aerobios facultativos. Cambios en el cuerpo como modificación del pH, permiten que estos microorganismos se multipliquen y lleguen a hacer patógenos (Alzamora, 2005).

A su vez *Escherichia coli* es uropatógeno que tiene alta capacidad de motilidad ascendente, el cual facilita la colonización de la vejiga, uréteres y riñones (Murray, 2007). *Escherichia coli* mediante sus adhesinas fimbriales se ligan típicamente a los receptores de las células periuretrales y uroepiteliales constituyendo el principal factor de colonización inicial de la mucosa vesical, estas fimbrias o pilis son estructuras proteínicas en forma de bastones de 2 a 7 nm (Álvaro, 2002).

Mientras que las fimbrias P que se unen a los receptores de glucolípidos en la superficie de las células huésped, luego se encapsulan, producen toxinas citolíticas, hemolisina y de tener múltiples sistemas de adquisición de hierro (Sherris, 2010).

Luego la bacteria sale de su nicho intracelular y se adhieren a otras células del huésped logrando así un ciclo infeccioso, durante este proceso las células infectadas de la vejiga son arrojadas a la orina mientras que los neutrófilos son atraídos al sitio de la infección (Bron, 2017). Las demás enterobacterias como *Proteus sp*, *Klebsiella pneumoniae* y

Enterobacter sp se encontraron con menor frecuencia ya que estos microorganismos son de la microbiota intestinal y causan infecciones oportunistas, esto quiere decir que estos uropatógenos gramnegativos causan infecciones en pacientes debilitados, con infecciones recurrentes, en personas ancianas, con diabetes y personas con catéteres; con anomalías estructurales del tracto urinario (Koneman *et al.*, 2008).

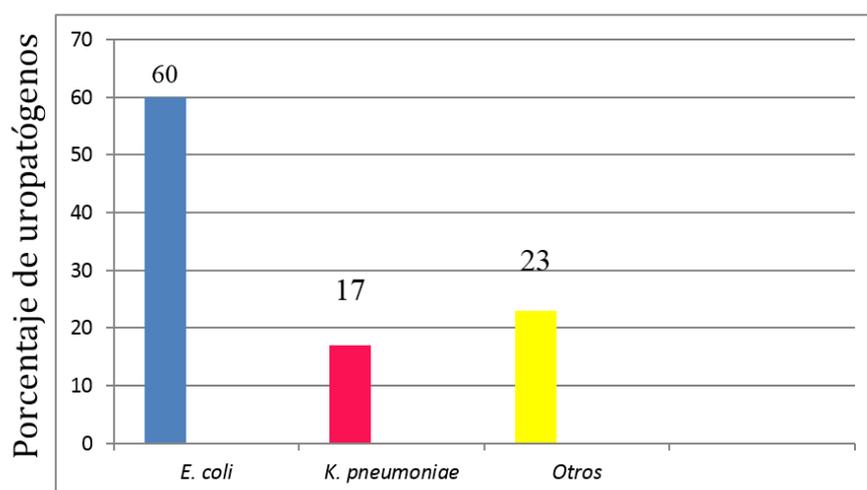


Figura 6. Aislamiento de Bacterias en muestras de orina de madres gestantes del tercer trimestre de gestación realizado en el Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca de junio a setiembre de 2019.

Del total de muestras, los 30 urocultivos fueron positivos; con un recuento $\geq 10^5$ UFC/ml; la bacteria con mayor prevalencia fue *E. coli* en 18 cultivos que representa el 60% del total. Como segundo patógeno se obtuvo *K. pneumoniae* en un total de 5 cultivos que representa el 17%, el resto de microorganismos que fueron aislados en total suman 7, que representa el 23% respectivamente. Las muestras fueron procesadas en el laboratorio clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano” de la ciudad de Juliaca en el presente año.

Estos resultados muestran homogeneidad con lo reportado por Campos, (2013) indicando que el 59% fueron positivos a *E. coli*, 21% positivos a *Proteus*, 4% positivos a *K. pneumoniae* y 4% a otros gérmenes; en tanto que García, (2018) obtuvo con mayor frecuencia a *E. coli* con 69.9%, seguido de *K. pneumoniae* con 6.76%, *E. faecalis* con 4.74% y *Proteus* menor a 1%; similar a lo reportado por Arbazúa, (2002) el cual reportó los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli*, con un 76.57%, seguido del *Streptococcus agalactiae* (grupo B) 12 pacientes, con un 10.81%, y en tercer lugar *Streptococcus* grupo D (enterococo) con un 5.4%; también muy similar a lo reportado por Machado, (2012) el cual reportó los microorganismos más frecuentemente aislados

fueron *Escherichia coli* 67.2%, *Klebsiella* sp 19.2 %, *Enterococcus* sp 7.8% y otros 5.8%; también similar a lo reportado por Apaza, (2016) quien obtuvo que *Escherichia coli* se encontró con más frecuencia 72.5%, seguida de *Klebsiella pneumoniae* 7.5%; *Proteus* sp 5.0%.

Así mismo Motta, (2005) reportó que *E.coli* fue la bacteria más frecuente 67.9% seguido de *E. fergusonii* 13.2%, *Klebsiella* 7.5%, *Proteus* 7.5%. La infección urinaria suele ser recurrente durante el primer trimestre de gestación con un 27.83%; mientras que el 72.17% de las gestantes presentaron ITU durante el tercer trimestre de embarazo Alzamora, (2015), contrario a lo reportado por Vallejos, (2010) quien menciona que la prevalencia de ITU en embarazadas es 1.78% la cual es relativamente baja.

Mientras que *K. pneumoniae* es un bacilo gramnegativo, generalmente inmóvil y encapsulado especialmente *K. pneumoniae*. Tienen una actividad fermentadora de los azúcares con producción de gas. Su capacidad invasora proviene de la expresión de adhesinas mucosensibles y mucorresistentes, capaces de reconocer células uroepiteliales. Produce ureatasa y sintetiza exopolisacaridos capsulares que impiden la acción de los anticuerpos, las células fagocitarias y los anticuerpos Varela, (2007).

Además las ITU en mujeres gestantes se dan en mayor frecuencia en el último trimestre de gestación 70%, aunque en el primer trimestre suele ocurrir algunos casos con un 30%, los cuales *E. coli* fue la bacteria que presenta mayor frecuencia 64%; seguido por *K. pneumoniae* 11% García, (2017).

Por lo expuesto, se acepta la hipótesis planteada debido a que se identificó *Escherichia coli* en un 60 %, seguido de *K. pneumoniae*; esta bacteria es causantes de las infecciones del tracto urinario en pacientes que asisten al consultorio de obstetricia del Centro de Salud “ José Domingo Choquehuanca”, Azángaro a diferencia de las otras especies que son poco frecuentes, debido a los factores de patogenicidad que presentan, las fimbrias que poseen se unen a los receptores periuretrales y así colonizarlas y causar la infección.

4.2. Evaluación de la resistencia de los uropatógenos causantes de ITU en mujeres del tercer trimestre de gestación frente a los antimicrobianos para los antibióticos: nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, penicilina G y aztreonam, en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro 2019.

De las 30 muestras obtenidas; 18 fueron positivos para *E. coli*, los cuales las cepas de estos fueron evaluados para determinar su resistencia antimicrobiana frente a los siguientes antibióticos: Nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, penicilina G y aztreonam; los resultados de la resistencia de *E. coli* fueron; 11 de las muestras fueron sensibles a la nitrofurantoina, 2 fueron de susceptibilidad intermedia y 5 fueron resistentes. En el caso del ácido nalidixico 4 de las muestras fueron sensibles, solamente 1 fue de susceptibilidad intermedia y 13 fueron resistentes, mientras que para amikacina 7 fueron sensibles, 2 intermedios y 9 fueron resistentes, a su vez para penicilina G, 9 de las muestras fueron sensibles, 1 intermedio y 8 fueron resistentes y para el aztreonam 10 fueron sensibles, solamente 1 fue de susceptibilidad intermedio y 7 de las muestras fueron resistentes.

Tabla 7. Resistencia antimicrobiana por Escherichia coli, en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” Azángaro, 2019.

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nitrofurantoina							18	100
	11	61.1	2	11.1	5	27.7		
Ácido nalidixico	4	22.2	1	5.5	13	72.2	18	100
Amikacina	7	38.8	2	11.1	9	50	18	100
Penicilina G	9	50	1	5.5	8	44.4	18	100
Aztreonam	10	55.5	1	5.5	7	38.8	18	100

Estos resultados muestran similitud con lo reportado por Morataya, (2004), quien menciona que de 37 muestras realizadas 23 fueron positivos para *E. coli*, 5 fueron positivos para *K. pneumoniae*; así mismo Soares, (2006) reportó que los agentes causantes encontrados en las muestras; 14 fueron positivas para *E. coli*; en tanto que según estudio realizado por Campos, (2010) menciona que de 312 casos y 326 controles. de los 312

casos, 213 (59%) fueron positivos a *E. coli*, 66 (21%) positivos a *Proteus*, 16 (4%) positivos a *Klebsiella pneumoniae* y 16 (4%) a otros gérmenes.

Por otra parte Vallejos, (2010) obtuvo, 83 casos (100%), siendo *E. coli* el microorganismo identificado como el agente más común en todos los casos; también García (2018), menciona que de 449 casos el total fue positivo para *E. coli*, seguido de *K. pneumoniae* con 426 casos positivos de un total de 449 muestras.

Este microorganismo tiene la capacidad de intercambiar su material genético por medio de elementos genéticos móviles, tales como plásmidos y bacteriófagos, esto como respuesta de adaptación a entornos nuevos y adversos (Vallejos, 2010), mientras que los mecanismos de resistencia antibiótica de *Escherichia coli* son múltiples, estos mecanismos se adquieren mediante mutaciones muy puntuales a nivel cromosómico o de transferencia horizontal del material genético entre especies relacionadas o diferentes facilitada por algunos elementos móviles tales como los integrones Koneman, (2008).

En tanto Tafur *et al.*, (2008). Esta capacidad consiste en que la bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas, son de origen plasmídico o por transposones, constitutivas y periplásmicas. Aunque también existen algunas enzimas modificantes de aminoglucósidos, el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por estas enzimas (Ferreira, 2005).

También de un total de 792 (74.9 %) cultivos reportó el crecimiento de más de 105 UFC y un 22.2 % reportó entre 80 000 y 105 UFC. Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *E. coli*, *Klebsiella* sp y *Enterococcus* sp (Machado, 2012).

Por otro lado también la alteración por parte de la bacteria de su punto diana, hace que impida o dificulte la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) y de las enzimas PBPs (proteínas de unión de penicilina) que son necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos). Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de varias especies bacterianas, todo esto complica de sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos (Murray, 2008).

La alta resistencia de éste uropatógeno al ácido nalidixico de primera generación, puede estar asociada al uso inadecuado de éste antibiótico por parte de las madres gestantes en la comunidad, dando lugar al surgimiento de resistencia clínica en presencia del

antibiótico que servirá como mecanismo de selección al suprimir a la bacteria susceptible y favorecer de esta manera el crecimiento de los mutantes génicos.

La resistencia al ácido nalidixico se debe a que este microorganismo realiza mutaciones en el DNA girasa, específicamente en el gen GyrA, esta alteración esta entre los aminoácidos 67 y 106, cerca del sitio activo de la tirosina-122, también hay cambios en la serina 83 (leucina o triptófano) que son más comunes y causan un incremento mayor de resistencia (Tafur *et al.*, 2008).

Se aplicó la prueba estadística del Ji cuadrado la cual indica que *E. coli* posee una respuesta similar frente a los antibióticos; por lo tanto se acepta la hipótesis nula ($X^2 = 8.80$; $p = 0.359 > \alpha = 0.05$) (Tabla 7).

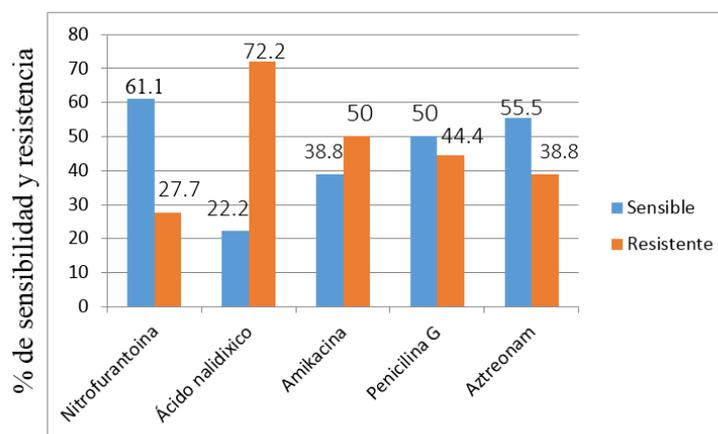


Figura 7. Resistencia y sensibilidad antimicrobiana de *Escherichia coli*, en el Hospital “Carlos Monge Medrano” Juliaca, 2019.

Escherichia coli, presenta una resistencia elevada a ácido nalidixico en un 72.2%, seguido a amikacina en un 50% y en menor porcentaje a nitrofurantoina en un 27.7%, a aztreonam en un 38.8% y penicilina G en un 44.4% y también presento una alta sensibilidad para nitrofurantoina en un 61.1%, para aztreonam en un 55.5%, y para penicilina G 50%.

Estos resultados son similares con López, (2014) quien reporto que *Escherichia coli* fue resistente al ácido nalidixico en un 86.2%; similar al estudio de Machado, (2012) quien reporto que este microorganismo presento resistencia a ácido nalidixico 62.3%, ceftazidima 50% y sensible a nitrofurantoina 100%; de igual manera similar a lo reportado por Álvaro, (2002) quien obtuvo que *Escherichia coli* fue resistente a ácido nalidixico en un 59.7% y ceftazidima 53% y presento alta sensibilidad a nitrofurantoina 80%, también la resistencia bacteriana a los antibióticos mostro que *E. coli* es resistente al ácido

nalidixico 82% y a la amikacina en un 54%, mientras que *K. pneumoniae* mostró una resistencia del 80% a la nitrofurantoina Ferreira, (2005).

Para cada familia de antibióticos existe más de un mecanismo de resistencia antibiótica descrito, como en el caso de las quinolonas que presentan mutaciones cromosómicas, proteínas que impiden la unión del antibiótico y las recientemente descritas bombas de eflujo específicas; en general la resistencia de *Escherichia coli* se debe a que este microorganismo presenta mecanismos distintos de resistencia a los antimicrobianos al igual que las demás enterobacterias: según (Murray, 2007) estos son:

1). Inactivación del antibiótico por enzimas: Esto consiste en que la bacteria produce enzimas que inactivan al antibiótico; las más importantes son las betalactamasas y muchas bacterias son capaces de producirlas, son de origen plasmídico o también por transposones, constitutivas y por último periplásmicas. También existen enzimas que modifican el aminoglucósido, el cloranfenicol, las tetraciclinas y los macrólidos pueden ser inactivados por estas enzimas (Crespo, 2002).

2). Modificaciones bacterianas que impiden la llegada del antibiótico al punto diana: Las bacterias producen mutaciones en las porinas de la pared que impiden la entrada de ciertos antibióticos betalactámicos o alteran los sistemas de transporte aminoglucósidos, en otras ocasiones pueden provocar la salida del antibiótico por un mecanismo de expulsión activa, impidiendo que se acumule en cantidad suficiente para que actúe eficazmente.

3). La alteración por parte de la bacteria de su punto diana, que impide o dificulta la acción del antibiótico. Aquí podemos contemplar las alteraciones a nivel del ADN girasa (resistencia de quinolonas), del ARNr 23S (macrólidos) y de las enzimas PBPs (proteínas de unión de penicilina) necesarias para la formación de la pared celular (resistencia a betalactámicos). Una misma bacteria puede desarrollar varios mecanismos de resistencia frente a uno o muchos antibióticos y del mismo modo un antibiótico puede ser inactivado por distintos mecanismos de diversas especies bacterianas, todo lo cual complica sobremanera el estudio de las resistencias de las bacterias a los distintos antimicrobianos (Murray, 2007).

Resistencia antimicrobiana por *Klebsiella pneumoniae*, en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” Azángaro, 2019.

De las 30 muestras obtenidas; 5 fueron positivos para *Klebsiella pneumoniae*, los cuales las cepas de estos fueron evaluados para determinar su resistencia antimicrobiana frente a los siguientes antibióticos: Nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, penicilina G y aztreonam; los resultados de la resistencia de *K. pneumoniae*; 5 de las muestras fueron sensibles a la nitrofurantoina, en el caso del ácido nalidixico 1 de las muestras fue sensible, mientras que 4 de las muestras fueron resistentes, para amikacina 4 fueron sensibles, y 1 fue resistente, a su vez para penicilina G, 3 de las muestras fueron sensibles y 2 fueron resistentes y por último para el aztreonam 3 fueron sensibles y 2 de las muestras fueron resistentes.

Tabla 8. Resistencia antimicrobiana por *Klebsiella pneumoniae*, en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” Azángaro, 2019.

Antimicrobiano	Sensible		Intermedio		Resistente		total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nitrofurantoina							5	100
	5	100	-	-	-	-		
Ácido nalidixico	1	20	-	-	4	80	5	100
Amikacina	4	80	-	-	1	20	5	100
Penicilina G	3	60	-	-	2	40	5	100
Aztreonam	3	60	-	-	2	40	5	100

Estos resultados se asemejan a lo reportado por Morataya, (2004) determinó la resistencia antimicrobiana de las bacterias que provocan infección del tracto urinario (ITU) adquiridas en la comunidad en pacientes gestantes en la cual se detectó que el microorganismo aislado en mayor porcentaje es *E. coli* con 64.5% de resistencia a ampicilina, seguido de *K. pneumoniae* en la que se demostró resistencia al trimetoprim sulfametoxazol (26.1%), ampicilina (30.4%), amoxicilina/clavulanato (17.4%). También se detectaron otros microorganismos en menor cantidad como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* sp y *Proteus mirabilis*. En tanto que Soares, (2006) menciona que *K. pneumoniae* es resistente a sulfametoxazol/trimetoprim en 47.5%, penicilina 22%, aztreonam 34.7%; también Castrillón, (2016) menciona que *E. coli* es resistente en 72,6%

para penicilina G, ácido nalidíxico 44.4%, amikacina 100% sensible. En tanto que el perfil de sensibilidad de los antibióticos para *K. pneumoniae* mostró que la mayor sensibilidad estaba dada para norfloxacin, ciprofloxacina, gentamicina, nitrofurantoina, ceftriaxona y ceftazidina con rangos entre 100 % y 83.3 % de sensibilidad, mientras que las resistencias más elevadas se presentaron para piperacilina/tazobactam, ampicilina, amoxicilina y amoxicilina/clavulanato con tasas que varían entre 50.0 % y 86.7 % Machado, (2012).

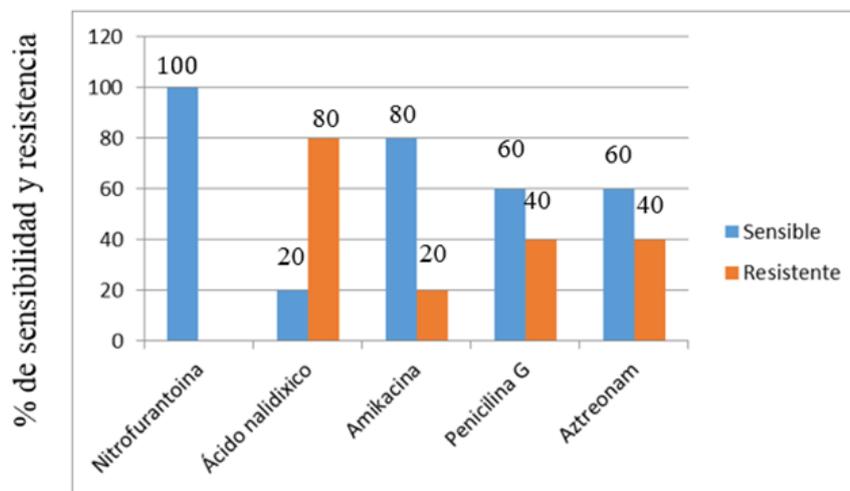


Figura 8. Resistencia antimicrobiana por *Klebsiella pneumoniae*, en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca” Azángaro, 2019.

Klebsiella pneumoniae presenta una alta sensibilidad para nitrofurantoina en un 100%, para amikacina 80%, para penicilina G y aztreonam 60% cada una respectivamente y en menor porcentaje al ácido nalidixico 20% y presenta una elevada resistencia al ácido nalidixico en un 80% y baja resistencia a amikacina 20%, penicilina G y aztreonam 40% cada una respectivamente.

Se aplicó la prueba estadística del Ji cuadrado la cual indica que *K. pneumoniae* posee una respuesta similar frente a los antibióticos; por lo tanto se acepta la hipótesis nula H_0 ($X^2 = 7.64$; $p = 0.47 > \alpha = 0.05$) (Tabla 8).

Estos resultados son similares a lo reportado por Álvaro, (2002) donde este microorganismo presenta baja resistencia para amikacina 25%, nitrofurantoina 25%, ácido nalidixico 25% y sensible para aztreonam 100%, ceftazidima 100%; por otro lado

este estudio difiere con López *et al.*, (2014) quienes obtuvieron baja resistencia para amikacina 9.37% y nitrofurantoina 34.3%. Varios estudios han demostrado que ciertos patrones de uso de los antibióticos afectan en gran medida al número de organismos resistentes que se desarrollan (OMS, 2014).

El género *Klebsiella* por sus características es resistente a múltiples antibióticos, además de la resistencia natural de esta bacteria a la ampicilina y a la carbenicilina, la adquisición creciente de plásmidos R, lo está dotando de una resistencia farmacológica creciente a las cefalosporinas y a los aminoglucósidos. Además, están aumentando las cepas productoras de betalactamasas de espectro extendido (Koneman *et al.*, 2008).

Un sistema de clasificación ha separado las β -lactamasas en cuatro clases (A aD). Las β -lactamasas pertenecientes a la clase A más frecuentes son SHV-1 y TEM-1, unas penicilinasas que son fabricadas por numerosos bacilos gramnegativos (por ejemplo, *Escherichia*, *Klebsiella*) y están dotadas de actividad mínima frente a las cefalosporinas. Por desgracia, algunas mutaciones puntuales sencillas de algunos genes que codifican estas enzimas han creado β -lactamasas con actividad frente a todas las penicilinas y las cefalosporinas. Estas enzimas reciben el nombre de P-lactamasas de espectro extendido (ESBL) y resultan especialmente problemáticas debido a que son codificadas por plásmidos que pueden transferirse de un microorganismo a otro (Murray, 2007).

(Echeverry, 2010) menciona que, en cuanto a la resistencia múltiple de las bacterias gramnegativas a los antibióticos, es producto de una combinación de mecanismos, algunos de ellos inherentes a la especie y otros adquiridos mediante elementos genéticos móviles como plásmidos y transposones. Entre estos mecanismos de resistencia se destaca en *K. pneumoniae* la presencia de betalactamasas sumada a la pérdida o modificación de porinas, lo cual lleva a la disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana; en tanto que las beta-lactamasas de mayor importancia en la actualidad son las que se clasifican como de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas Sherris, (2010). Estas numerosas enzimas se han clasificado de muy diversas maneras, a saber: según su estructura, su función, el sustrato al que se unen, las sustancias que las inhiben, sus parámetros cinéticos y su expresión, o sea, si está codificada en el cromosoma o en plásmidos. En la actualidad las dos clasificaciones vigentes son la de Ambler y la de BushJacoby-Medeiros (Motta, 2005).

Por lo expuesto en los párrafos anteriores, se acepta la hipótesis planteada debido a que *E. coli* es la bacteria más resistente a los antibióticos seguido de *K. pneumoniae* que son especies de uropatógenos causantes de las infecciones del tracto urinario en mujeres del tercer trimestre de gestación que acuden al consultorio de obstetricia del Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro.

V. CONCLUSIONES

Escherichia coli con un 60% es el microorganismo que con más frecuencia se encontró en los urocultivos seguidos por *Klebsiella pneumoniae* 17%, *Staphylococcus aureus* y *Proteus* ambas con un 6.7%, y por último *Enterococcus faecalis*, *Proteus* sp y *Citrobacter* con un 3.3% respectivamente y otros en menor frecuencia en causar infecciones en el tracto urinario de mujeres gestantes del tercer trimestre que acuden al Centro de salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro.

En cuanto a la evaluación de la resistencia de los microorganismos causantes de ITU en mujeres del tercer trimestre de gestación frente a los antibióticos: nitrofurantoina, ácido nalidixico, amikacina, penicilina G y aztreonam, *E. coli* es más resistente al ácido nalidixico al 72.2%, seguido de amikacina 50%, penicilina G 44.4%, aztreonam 38.8% y por último nitrofurantoina con 27.7%. Mientras que *K. pneumoniae* fue resistente más resistente a ácido nalidixico 80%, seguido de aztreonam y penicilina con 40% cada uno de ellos y por último amikacina 20%.

VI. RECOMENDACIONES

Realizar el análisis de orina desde la primera consulta prenatal a toda mujer embarazada, mediante un cultivo de orina con antibiograma, con el fin de detectar de manera oportuna la presencia de colonización bacteriana del tracto urinario.

Evaluar el perfil de resistencia antimicrobiana por parte del personal médico de la zona en la cual se realiza la atención prenatal, ya que con ello se puede iniciar una terapia antimicrobiana empírica más efectiva capaz de eliminar por completo al agente patógeno. Debido a ello, es necesario la realización de un análisis de resistencia en diferentes zonas del país para obtener una información más detallada de acuerdo al área geográfica.

Prescribir por parte del personal médico; antibióticos idóneos que sean capaces de eliminar por completo a las bacterias causantes de ITU.

Realizar el tratamiento de las infecciones del tracto urinario en mujeres embarazadas previo conocimiento de la sensibilidad antibiótica obtenida por medio de un cultivo, con el fin de evitar el aumento de la resistencia bacteriana a los antibióticos utilizados.

Continuar con el control a las pacientes posterior a la culminación de la terapia antibacteriana, con la repetición de un cultivo; con lo cual se verificaría la completa eliminación bacteriana de las vías urinarias y se evitarían las complicaciones.

VII. REFERENCIAS

- Arbazúa, F., C. Zajer, B. Donoso & C. Belmar (2002). Reevaluación de la sensibilidad antimicrobiana de patógenos urinarios en el embarazo. Departamento de obstetricia y ginecología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Alzamora, E. (2016). Infección del tracto urinario en gestantes. Hospital “San José de Chíncha”, Ica – Perú.
- Apaza, R. (2016). Resistencia de uropatógenos gramnegativos y grampositivos a los antimicrobianos que se prescriben en el Hospital Regional “Manuel Núñez Butrón”, Puno.
- Álvaro, O. (2002). Perfil microbiológico y resistencia bacteriana de infecciones del tracto urinario adquiridas en la comunidad en pacientes ambulatorios del Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión” (Tesis de especialidad). Callao-Lima, Perú: Universidad Mayor de San Marcos.
- Bello, F., C. Rojas, G. Cruz, Alexander & P. Pérez (2016). Resistencia antimicrobiana en pacientes embarazadas con urocultivo positivo, Hospital “Guevara, Las Tunas”, agosto a noviembre 2016. La Habana - Cuba.
- Bernal, R. (2004). El antibiograma de discos. Normalización de la técnica de Kirby -Bauer. Bogotá, Colombia.
- Bron, V. (2017). Infección del tracto urinario en embarazadas, Abancay, Apurímac 2017.
- Crespo, M. (2005). La resistencia bacteriana: ¿estamos preparados para detectarla? Grupo de Microbiología Médica y Enfermedades Infecciosas, Universidad “Santiago de Cali”, Cali, Colombia. VOL. 9 - 1, 2005.
- Campos, T., L. Canchucaja & L. Gutarra (2013). Factores de riesgo conductuales para bacteriuria asintomática en gestantes. Hospital Nacional “Daniel Alcides Carrión”, Callao, Perú.
- Castrillón, E. (2016). Uso de Antibióticos en Infección de Vías Urinarias en una Unidad de Primer Nivel de Atención en Salud, Bogotá, Colombia.
- Contreras, R. (2002). Manual de procedimientos para la prueba de sensibilidad antimicrobiana por el método de disco difusión /Lima: Perú Instituto Nacional de Salud.

- Condori, S. (2014). Municipalidad Distrital de “José Domingo Choquehuanca”. Perfil de Proyecto de Inversión “Mejoramiento de la capacidad Resolutiva del Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Distrito de “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro- Puno”.
- Duarte, F., A. Marcolin, S. Quintana & R. Cavalli (2008). Infecção urinária na gravidez. Universidad de Sao Paulo, Brasil.
- Echevarría, J., E. Sarmiento, F. Aguilar & F. Osoreo (2006). Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. Acta médica Peruana Vol. 23 N°.1. Lima ISSN 1728-5917.
- Ferreira, F., S. Olaya, & P. Zúñiga (2005). Infección urinaria durante el embarazo, perfil de resistencia bacteriana al tratamiento en el Hospital “General de Neiva”, Colombia.
- Farina, N., Sanabria, R., Figueredo, R., Ramos, L., & Samudio, M. (2005). Sobre *Staphylococcus saprophyticus* como patógeno urinario, Laboratorio “San Roque”, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud, Vol. 3 (1).
- Hernández, F., López. J, Rodríguez. J & Peralta. M (2007). Frecuencia de bacteriuria asintomática en embarazadas y sensibilidad antimicrobiana “*in vitro*” de los uropatógenos. Ginecología y Obstetricia, México 2007; 75:325-31
- Hernández, S (2014) Metodología de la Investigación, Mc Graw Hill 6ta Edición pág. 258/458,
- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA E INFORMÁTICA. INEI (2017). www.inei.gob.pe
- Koneman. Winn, H., Allen, Janda, Procop. (2008). Diagnostico Microbiológico texto y atlas a color. Buenos Aires. Editorial medica panamericana. 6ta edición. 696 pp.
- Govea, A. (2007). En el estudio titulado identificación y comparación de microorganismos, susceptibilidad y resistencia a veintiún antibióticos en pacientes con infección urinaria en México. Universidad de Colima, Facultad de Medicina Humana.
- García, K., Mescua, J. (2018). Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en urocultivos en el Hospital Nacional “Ramiro Prialé Prialé – Huancayo, Perú.
- León, R. (2014). Multirresistencia antimicrobiana de cepas *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido aislados en urocultivo del Hospital

- Regional “Manuel Núñez Butrón”, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional del Altiplano, Puno.
- López, M. (2014). Patrón de resistencia bacteriana de los agentes etiológicos causantes de infecciones de vías urinarias altas en pacientes del servicio de medicina interna de la ciudad de Nicaragua, febrero 2012 - enero 2014.
- López, V. (2012). Microorganismos que provocan infección de vías urinarias en mujeres en periodo de gestación y su resistencia en el Hospital “Carlos Andrade Marín” en el periodo mayo a setiembre 2011, Facultad de Medicina Humana, Universidad Pontificia Católica, Ecuador.
- Maroto, T. (2013). Patología urinaria y embarazo. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”. Granada, España.
- Martínez, B. (2007). R. Martínez & R. Millán. ¿Qué estamos aprendiendo de *Staphylococcus saprophyticus*? Servicio de Microbiología. Hospital Universitario “Puerta de Hierro”. Centro de Especialidades Argüelles. Madrid. España.
- Machado, A. (2012). Evaluación de sensibilidad antibiótica en urocultivos de pacientes en primer nivel de atención en salud de Pereira, Colombia. Revista de salud pública, volumen 14. Malagon, G. 1999. Infecciones intrahospitalarias. Buenos Aires. Medica Panamericana.
- MINSA. (2015). Guía de práctica clínica de Infección del Tracto Urinario. Ministerio de Salud del Perú. RD. N° 4 – 2015 – HCH/DG.
- Morataya, M. (2004). Determinación de resistencia antimicrobiana en infección urinaria de la comunidad en el Hospital “Roosevelt”, universidad de san Carlos de Guatemala facultad de ciencias químicas y farmacia Guatemala, 64pp.
- Motta, A. (2005) Sensibilidad antibiótica y características clínicas asociadas de las bacterias causantes de ITU en gestantes, Lima, Perú, 2005.
- Murillo, A. (2006). Uso de antibióticos en infección de vías urinarias en una unidad de primer nivel de atención en salud, Bogotá, Colombia. Rev. Salud pública.
- Murray, Rosenthal Pfaller (2007). Microbiología Médica Editorial medica panamericana 7ma Edición. 796 pp.
- OMS, (2015). Organización Mundial de la Salud. Resistencia a los antimicrobianos, una amenaza mundial: los hechos (pdf). Boletín de Medicamentos esenciales. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2250s/s2250s.pdf>.

- OMS, (2014). Organización Mundial de la Salud. Primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo.
- Prieto, V. (2006). La clínica y el laboratorio, interpretación de análisis, pruebas funcionales de exploración de los síndromes y cuadro biológicos de enfermedades. Editorial Masson S, A. Barcelona España.
- Rodríguez, E., León, G., Peterson, S., Pérez, G., Raúl, H., & González, D. (2014). La evolución de la resistencia bacteriana en México. Bogotá, Colombia Biomédica, Vol. 34, Núm.1, abril, ISSN: 0120-4157.
- Soares, L. (2006). C. Masuda & H. Lima. Isolamento das bactérias causadoras de infecções urinárias e seu perfil de resistência aos antimicrobianos, Curitiba, Brasil.
- Sherris, D. (2010). Microbiología médica. México, Quinta edición. 776 pp.
- Tahmina, J. & Shikha, P. (2011), las infecciones del tracto urinario causadas por *Staphylococcus saprophyticus* y su patrón de sensibilidad a los antimicrobianos en mujeres adultas. Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina Sir Salimullah. Bangladesh J Med Microbiol; 05 (01): 21-25.
- Tafur, D., Torres, A. & Villegas, V. (2008). Mecanismos de resistencia a los antibióticos en bacterias gramnegativas. Centro internacional de entrenamiento e investigación médica, Cali Colombia, Vol. 12, N° 3.
- Torrico, E. & Trigoso, C. (2003). Manual de Procedimientos y Control de Calidad Interno Método de Kirby Bauer. La Paz Bolivia OPS/OMS.
- Varela, C. (2007). Comparación de la resistencia al tratamiento de infecciones urinarias no complicadas a nivel internacional, con historias clínicas del servicio de urgencias del hospital San Ignacio, 2007 – Bogotá D.C. Colombia.
- Vallejos, F. (2010). Medic, Clotilde y cols; “Prevalencia de infecciones de vías urinarias en embarazadas atendidas en el Hospital Universitario de Puebla”.

VIII. ANEXO



Figura 9. Colección de orina de mujeres gestantes del tercer trimestre de gestación en el Centro de Salud “José Domingo Choquehuanca”, Azángaro 2019.



Figura 10. Urocultivo en medio de agar MacConkey para aislamiento de bacterias causantes de ITU, Azángaro 2019.



Figura 11. Cepas de Escherichia coli Servicio de patología clínica y laboratorio Clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019



Figura 12. Cepas de K. pneumoniae en medio de cultivo de agar McConkey lab. Clínico Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019.

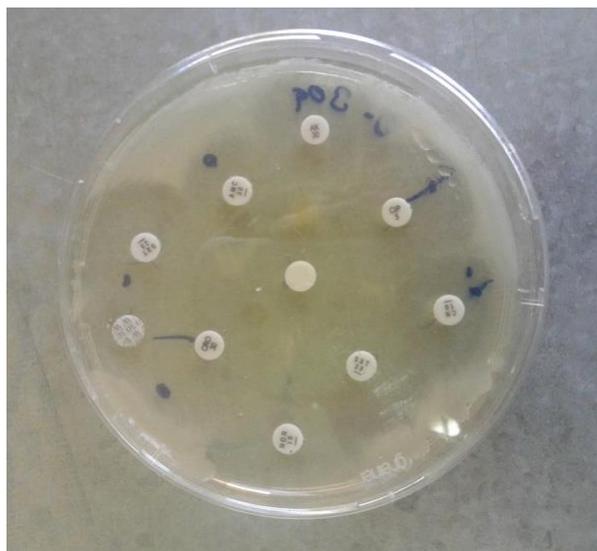


Figura 10. Antibiograma realizado a cepas de *E. coli* para determinar su resistencia antimicrobiana frente a antibióticos como ácido nalidixico, penicilina G, vancomicina, eritromicina, sulfametoxazol/trimetoprim. Servicio de laboratorio clínico del Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019.

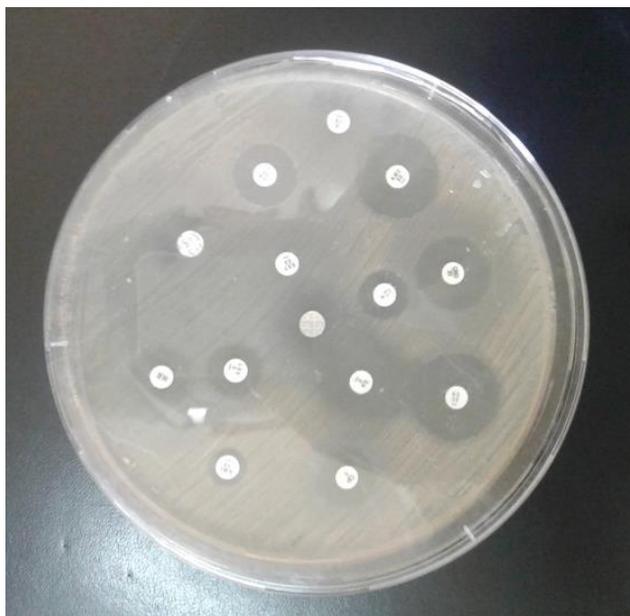


Figura 11. Antibiograma realizado a *K. pneumoniae* para determinar su resistencia antimicrobiana frente a antibióticos. Servicio de laboratorio Clínico Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019.



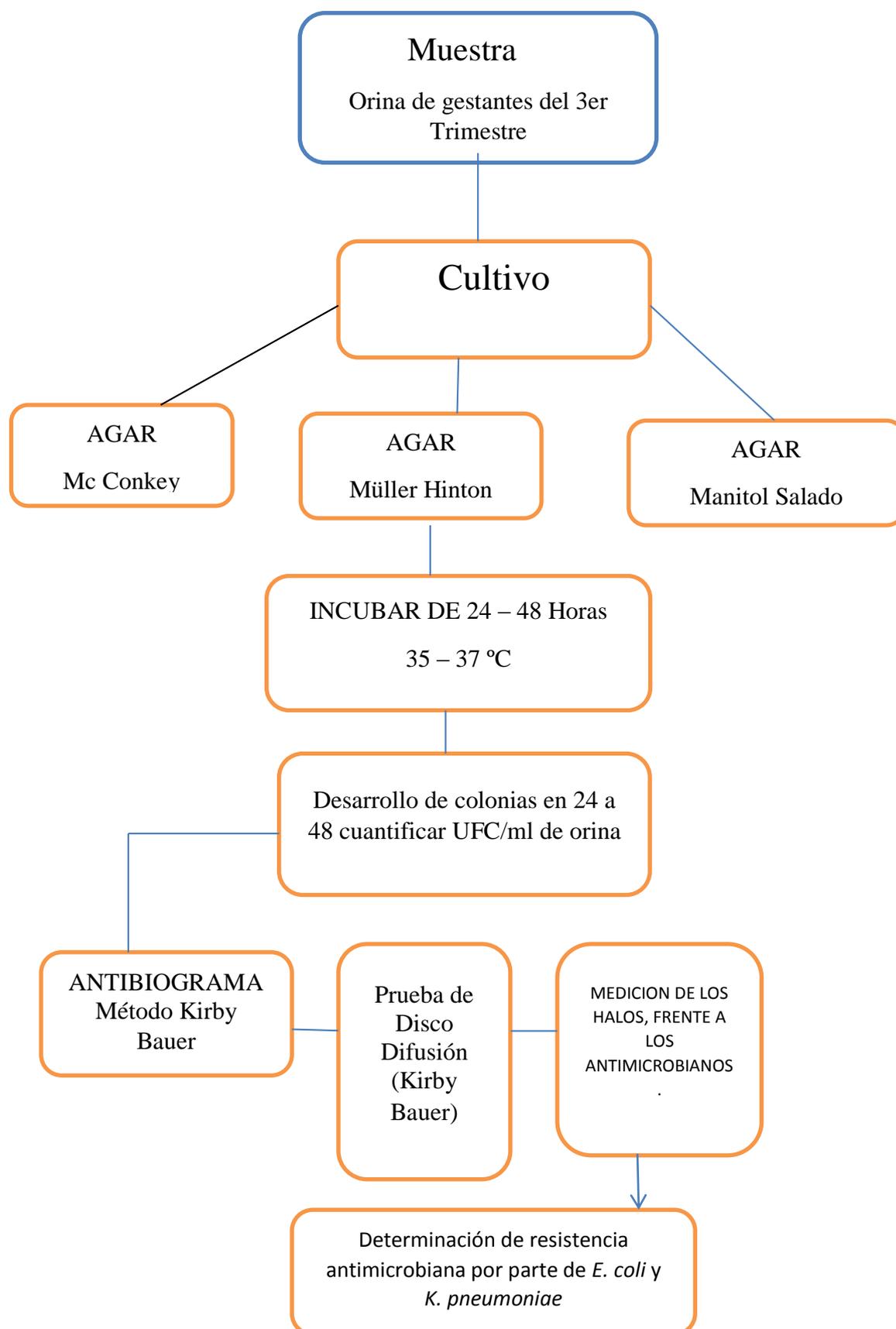
Figura 12. En el establecimiento para una previa sensibilización, de las pacientes, Azángaro, 2019.



Figura 13. En casa de una paciente para indicarle la correcta recolección de muestra, Azángaro, 2019.

ANEXO A

Figura 14. Flujograma de aislamiento, identificación de patógenos causantes de ITU y determinación de resistencia de *E. coli* y *K. pneumoniae* frente a los antimicrobianos.



ANEXO B. FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Figura 15. Ficha de recolección de datos. Hospital “Carlos Monge Medrano”, Juliaca 2019

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

I. Datos personales

Nombres y Apellidos.....

Edad.....

Sexo.....

Estado civil: Soltero () Casado () Conviviente ()

Diagnóstico Clínico.....

Paciente: Hospitalario () Consultorio externo ()

II. Antecedentes de ITU: SI () NO ()

Nº de episodios:.....

Nº de hospitalizaciones:.....

Antibióticos consumidos dentro de las 48 horas: SI () NO ()

Urocultivo: SI () NO ()

III. Análisis en laboratorio:

Urocultivo: Positivo () Negativo ()

Germen aislado:.....

Recuento de colonias:..... UFC/ML

IV. Antibiograma:

Antimicrobiano	Sensible	Intermedio	Resistente	Confirmación de BLEE
Penicilina G				
Nitrofurantoina				
Aztreonam				
Amikacina				
Ácido nalidixico				

CONSTANCIA

El Jefe del Departamento de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital "Carlos Monge Medrano" de Juliaca.

HACE CONSTAR:

Que el Sr. Ever ARO FLORES bachiller de la Facultad de Ciencias Biológicas de la UNA Puno ha realizado su trabajo de investigación "BACTERIAS QUE CAUSAN INFECCIÓN DE VÍAS URINARIAS EN MUJERES DEL TECER TRIMESTRE DE GESTACIÓN Y SU RESISTENCIA ANTIMICROBIANA" que fue realizado durante los meses de Julio a Setiembre del 2019.

Se expide la presente constancia, a solicitud del interesado para los fines que crea conveniente.

Juliaca, 11 de setiembre del 2019.

Atentamente.




Lic. Julietta Mendoza Mamani
TECNÓLOGO MÉDICO
/C.T.M.P N° 8155