

Artículo de Investigación

Susceptibilidad antimicrobiana en muestras urogenitales de *Ureaplasma urealyticum*, el principal agente en infección intramaniótica.

Fernando Abarzúa C^{1,4}, Karen Rehren L³, Tatiana Díaz L², Raysa Feliú H⁵, Arturo Meissner S¹, Juan Muñoz R⁴.

¹ Servicio Obstetricia y Ginecología Clínica Alemana Temuco. ² Laboratorio Microbiología. Clínica Alemana Temuco. ³ Residente Obstetricia y Ginecología Universidad de La Frontera. ⁴ Servicio Medicina Materno Fetal Hospital Regional Temuco. ⁵ Interna Medicina Universidad de La Frontera.

RESUMEN

OBJETIVO: *Ureaplasma urealyticum* es el agente más frecuentemente aislado en infección intraamniótica. Los macrólidos son los antimicrobianos de primera elección en embarazadas. Se ha descrito el aumento de resistencia, pudiendo limitar las opciones terapéuticas durante la gestación. El propósito del estudio es evaluar susceptibilidad antimicrobiana de *Ureaplasma urealyticum* aislado en mujeres en edad fértil, que se atienden en Clínica Alemana Temuco, Araucanía, Chile. **METODO:** Se estudian todas las muestras de orina y flujo vaginal para cultivo de *U. urealyticum*, de pacientes entre 18 y 40 años, recibidas en el Laboratorio de Microbiología Clínica Alemana Temuco, en período Abril 2013 a Enero 2015. Se procesan las muestras con kit Mycoplasma IST 2 de Biomerieux. En las que resultan positivas, se estudia susceptibilidad a macrólidos, tetraciclinas y quinolonas.

RESULTADOS: 426 muestras de orina y flujo vaginal (390 pacientes). 197 pacientes resultaron positivas para *U. urealyticum*. (50,5%). La susceptibilidad fue 88,4% (174 pctes) a Eritromicina, 87,9% (173 pctes) a Claritromicina y 91,9% (181 pctes) a Azitromicina (NS). 15 de 197 pacientes (7,6%) fueron resistentes a los 3 macrólidos. La susceptibilidad a Quinolonas fue 55,3% a Ciprofloxacino, y 94% a Ofloxacino. El 100% resultó susceptible a Tetraciclinas. **CONCLUSIONES:** Cerca del 10% de *U. urealyticum* aislados en nuestra serie son resistentes a macrólidos, contribuyendo a la no erradicación de la infección en tratamientos empíricos. Dentro de ellos, azitromicina aparece con la mayor efectividad. El aumento de resistencia limitará opciones terapéuticas, con gran impacto perinatal en futuro. La vigilancia de susceptibilidad en cada hospital es fundamental para elección terapéutica.

PALABRAS CLAVE: *Ureaplasma*, susceptibilidad antimicrobiana, macrólidos, embarazo

ABSTRACT

INTRODUCTION: *Ureaplasma urealyticum* is the most frequently isolated microorganism in intra-amniotic infection. The macrolides are the first choice antimicrobials for treat this infection in pregnancy. The increasing resistance has been described worldwide, seriously limiting therapeutic options in pregnancy. The aim of the study is to evaluate antimicrobial susceptibility of *U. urealyticum* isolated in fertile-age women in Clínica Alemana Temuco, Araucania region, Chile. **METHOD:** Urine and vaginal samples were analyzed for *U. urealyticum*, from every 18 to 40 years old patients, received at Microbiology Laboratory of Clínica Alemana Temuco, between April 2013 to January 2015. The samples are processed with Mycoplasma IST 2 kit of Biomerieux. If they became positives, susceptibility to macrolides, tetracyclines and quinolones was studied. **RESULTS:** 426 urine and vaginal samples were collected (390 patients). 197 patients were positive for *U. urealyticum* (50.5%). The susceptibility was 88.4% (174 pts) to Erythromycin, 87.9% (173 pts) to Clarithromycin and 91.9% (181 pts) to Azithromycin (NS). Resistance to all macrolides was observed in 15 out of 197 patients (7.6%). The susceptibility to Quinolones was 55.3% to Ciprofloxacin, and 94% to Ofloxacin. The 100% was susceptible to Tetracyclines. **DISCUSSION:** Near to 10% of isolated *Ureaplasma spp* in our serie

were resistant to some macrolide, being a factor for failing to eradicate the infection in empirical treatment. Azithromycin was the most effective. The increasing resistance will limit therapeutic options, with great perinatal impact in the future. Susceptibility surveillance in each hospital is very important for therapeutic options.

KEYWORDS: Ureaplasma, antimicrobial susceptibility, macrolides, pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La colonización urogenital por mycoplasmas genitales, incluido *Mycoplasma hominis* y *Ureaplasma urealyticum*, depende del sexo, edad, actividad sexual y nivel hormonal de la persona estudiada 1. Se pueden aislar frecuentemente en muestras de secreción vaginal (60 – 80%) en mujeres sexualmente activas 2. Los efectos patogénicos de dichas bacterias se encuentran principalmente en el área obstétrica/perinatal (infección intra-amniótica, rotura prematura de membranas, parto prematuro). El más frecuente, *Ureaplasma urealyticum* es capaz de invadir la cavidad amniótica, siendo uno de los agentes más frecuentemente aislados (42%) en amniocentesis en embarazos de pre-término 3.

El origen del *U. Urealyticum* que llega a invadir el líquido amniótico es el tracto urogenital materno. La pesquisa en mujeres en edad fértil permitirá monitorear prevalencia y vigilar su susceptibilidad a antimicrobianos. Esto resulta fundamental en situaciones como la rotura prematura de membranas, dado que el manejo inicial de dichas pacientes incluirá generalmente esquemas antimicrobianos empíricos.

Desde el punto de vista terapéutico, el uso de beta-lactámicos no es factible dado que estos microorganismos no cuentan con pared celular, que es el sitio de acción de dichos fármacos. Los antimicrobianos de elección son aquellos que interfieren con la síntesis de proteínas (macrólidos y tetraciclinas) o que actúan sobre las enzimas que controlan el superenrollamiento y desenrollamiento del ADN bacteriano (quinolonas). En los últimos años, el aumento de la resistencia por parte de *Ureaplasma urealyticum* a las tres categorías de antimicrobianos ha sido descrita en diversas partes del mundo, lo que reduce el arsenal terapéutico para este tipo de agentes infecciosos.4-8.

El propósito de este estudio es evaluar susceptibilidad antimicrobiana de *Ureaplasma urealyticum* aislado en muestras urogenitales, de mujeres en edad fértil, que se controlan en Clínica Alemana Temuco, Araucanía, Chile, para que pueda

orientar la terapia antimicrobiana empírica para este agente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudian todas las muestras de orina y flujo vaginal para cultivo de *Ureaplasma urealyticum*, de pacientes entre 18 y 40 años, recibidas en el Laboratorio de Microbiología Clínica Alemana Temuco, en período Abril 2013 a Enero 2015. Las muestras de flujo vaginal fueron tomadas con Tómulas de Dacrón o Poliéster estériles, y las de orina, a partir de muestra de primer chorro. Se procesan las muestras con el kit *Mycoplasma* IST 2 de Biomerieux, que permite el diagnóstico de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis* (Cultivo, identificación, recuento indicativo, y prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos). Este kit utiliza un caldo de cultivo selectivo, adaptado para el crecimiento óptimo de micoplasmas (pH, sustratos y asociación de varios factores de crecimiento), sumado a la presencia de sustratos específicos y de un indicador, que en caso de cultivos positivos permite visualizar un cambio de color del caldo vinculado a un aumento de pH. Este kit está validado para uso en orina y secreción cervico-vaginal, pero no para líquido amniótico. En las que resultan positivas a *Ureaplasma urealyticum* se estudiaron la susceptibilidad a macrólidos, tetraciclinas y quinolonas.

RESULTADOS

Las muestras de orina (131) y flujo vaginal (259), corresponden a 390 pacientes. De ellas, 197 resultaron positivas para *Ureaplasma urealyticum*. (50,5%). Entre los macrólidos, la susceptibilidad fue 88,4% (174 pctes) a Eritromicina, 87,9% (173 pctes) a Claritromicina y 91,9% (181 pctes) a Azitromicina (NS). 15 de 197 pacientes (7,6%) fueron resistentes a los 3 macrólidos (TABLA N°1). De las 197 muestras positivas, el 100% resultó susceptible a Tetraciclinas (Doxicilina y Tetraciclina). La susceptibilidad a Quinolonas fue de 55,3% a Ciprofloxacino (109

pacientes), y 94% a Ofloxacino (185 pacientes) (GRÁFICO N° 1).

DISCUSIÓN

La invasión microbiana de la cavidad amniótica es un importante factor de riesgo de complicaciones maternas y neonatales, así como de morbilidad de largo plazo en los niños expuestos in útero a agentes infecciosos 10.

Se encuentra presente en, al menos, 15% de los partos prematuros con membranas intactas y llega a un 30-40% de las roturas prematura de membranas (RPM) de pre-término¹¹. La prematuridad, a su vez, es la principal causa de mortalidad perinatal, por lo que su prevención y manejo constituye una importante preocupación para la Medicina Materno Fetal.

En ese sentido, la rotura prematura de membranas en embarazos de pretérmino presenta un gran desafío clínico. Se asocia frecuentemente a infección intraamniótica, y el agente principalmente involucrado es *Ureaplasma urealyticum*, como se mencionó anteriormente. El uso de antimicrobianos, hasta el momento, se ha asociado a una reducción significativa del riesgo de corioamnionitis (RR 0.66, I.C: 0.46-0.96), a prolongación del intervalo entre la rotura y el parto, reducción de morbilidad neonatal, como infección neonatal (RR 0.67, I.C.0.52-0.85), necesidad de uso de surfactante (RR 0.83, I.C. 0.72-0.96), oxígeno-terapia (RR 0.88, I.C. 0.81-0.96), o el riesgo de tener un ultrasonido cerebral anormal previo al alta de la Unidad de Cuidados intensivos neonatales (RR 0.81, I.C.0.68-0.98)¹². Por ello, el uso de antibióticos empíricos en toda paciente que presenta este cuadro clínico es fuertemente recomendado. La posibilidad de aislar el/los agentes causales de infección intra-amniótica en el contexto de rotura prematura de membranas se ve dificultado por la frecuente asociación a oligoamnios secundario a la pérdida de líquido amniótico. Por ello, la gran mayoría de las veces se utilizan esquemas de amplio espectro que cubran la mayoría de los agentes bacterianos que se han descrito como causantes de infección fetal y neonatal precoz. Entre ellos, *Ureaplasma urealyticum* es el microorganismo más frecuentemente aislado. En conocimiento de eso, los macrólidos forman parte del esquema terapéutico empírico de primera línea frente a este cuadro clínico^{13, 14}.

En nuestro estudio, el 50% de mujeres analizadas resultaron positivas a *Ureaplasma* spp. Un porcentaje algo más bajo que lo reportado en la mayoría de otras

series, con cifras superiores al 60%, y hasta el 80% de mujeres sexualmente activas. Sin embargo, independiente de la técnica utilizada para su detección (incluida la reacción de polimerasa en cadena, PCR) la variabilidad en la tasa de detección es muy amplia, incluso con cifras cercanas al 31% (Rivera, Centeno y cols, Rev Mex Patol Clin, 2004) .

En relación a la terapia, hasta el día de hoy en las embarazadas de nuestro país 18, Eritromicina ha sido el antimicrobiano de primera elección en cuadros que involucran a este agente.

El aumento de resistencia a macrólidos por parte de *Ureaplasma urealyticum* ha sido reportado en diversas partes del mundo, lo que ha generado una preocupación en relación a la reducción del arsenal terapéutico en el caso de las embarazadas, en quienes está contraindicado el uso de tetraciclinas, y en relación a quinolonas (categoría C de la Food and Drugs Administration, FDA) son contraindicadas por muchos autores, y alternativa secundaria por algunos "cuando el beneficio supera al riesgo"^(4-8, 15-17) .

En nuestra experiencia, la resistencia a eritromicina es 11,6%, similar a Claritromicina (12,1%), y levemente más alta que a Azitromicina (8,1%) (Diferencia no resultó significativa) (TABLA N°1). Es muy importante tener en consideración que un 7,6% resultaron resistentes a todos los macrólidos, lo que tiene una trascendencia enorme, pues limita fuertemente las opciones terapéuticas contra este agente, durante el embarazo. Estos elementos pueden contribuir al fracaso en la erradicación del agente desde el líquido amniótico, e impactar en las complicaciones para feto/recién nacido.

El fracaso a la erradicación de *Ureaplasma urealyticum* desde el líquido amniótico ha sido descrito⁹, empeorando el pronóstico perinatal. El aumento de resistencia a macrólidos, puede ser una de las causas importantes por las que no se logra erradicar, si bien no es la única. También influyen las limitaciones en el paso transplacentario, la duración del tratamiento antibiótico, la dosis utilizada, la vía de administración, etc.

Afortunadamente, la resistencia encontrada en nuestro estudio aún no ha llegado a los niveles de alarma que se han descrito en otros países, como estudios en China, que describen resistencias a eritromicina cercanas al 40%, o en Polonia, cercanas al 30% (Tabla N° 2), lo que prácticamente inhabilita al uso empírico de dicho antimicrobiano. Sólo puede ser usado con demostración de susceptibilidad del microorganismo aislado previamente.

En este escenario, si bien levofloxacino (una quinolona) que está considerado en categoría C de FDA, y es habitualmente contraindicado, ha sido propuesto en caso de fracaso a erradicación de *Ureaplasma urealyticum* con el uso de macrólidos, como un tratamiento de excepción, y habiendo explicado riesgos y beneficios a la paciente.

Existe muy poca información nacional en relación a la susceptibilidad de *Ureaplasma spp* a macrólidos. Y nos parece fundamental la vigilancia periódica de susceptibilidad para elegir la mejor alternativa para tratar este agente responsable de importante morbilidad fetal/neonatal.

Probablemente es el momento que en nuestro país consideremos como antimicrobiano de primera línea a la azitromicina en lugar de la eritromicina, dado que la primera tiene mejor paso al líquido amniótico, mejor tolerancia gástrica, y existen reportes en humanos 15 en que se muestra erradicación de *Ureaplasma urealyticum* desde el líquido amniótico en cuadro de infección intraamniótica. En nuestro estudio es el macrólido que demuestra la mayor susceptibilidad.

Por último, la investigación en los próximos años en relación a otras alternativas de antimicrobianos susceptibles de usar en el embarazo para tratar cuadros vinculados a *Ureaplasma* resultarán de vital importancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kotrotsiou Tz., Exindari M., Diza E., Gioula G., Melidou A., Kaplanis K., et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma urealyticum* in asymptomatic women in Northern Greece. *Hippokratia Quarterly Medical Journal* (2013); 17(4): 319-321.
2. Redelinghuys M., Ehlers M., Dreyer A., Lombaard H., & Kock M. Antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in pregnant women. *BMC Infectious Diseases* (2014); 14(1): 14-171.
3. Ovalle A., Gómez R., Martínez M., Kakarieka E., Fuentes A., Aspillaga C., et al. Invasión microbiana de la cavidad amniótica en la rotura de membranas de pretérmino. Resultados materno neonatales y patología placentaria según microorganismo aislado. *Revista Médica Chile* (2005); 133: 51-61.
4. Beeton M. & Spiller O. Antibiotic resistance among *Ureaplasma spp.* isolates: cause for concern?. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2017); 72(2): 330-337.
5. Maraki S., Mavromanolaki V., Nioti E., Stafylaki D., & Minadakis G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Ureaplasma* species and *Mycoplasma hominis* in Greek female outpatients, 2012–2016. *Journal of Chemotherapy* (2017); 28: 1-5.
6. Zhang Y., Hua C., & Li S. L. The relationship between the biovars and the antimicrobial resistance of *Ureaplasma urealyticum* in female patients with urogenital infections. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* (2018); 32(1).
7. Kasprzykowska U., Sobieszczanska B., Duda-Madej A., Secewicz A., Nowicka J., & Gosciniak G. A twelve-year retrospective analysis of prevalence and antimicrobial susceptibility patterns of *Ureaplasma spp.* and *Mycoplasma hominis* in the province of Lower Silesia in Poland. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (2018); 220: 44-49.
8. Foschi C., Salvo M., Galli S., Moroni A., Cevenini R., & Marangoni A. Prevalence and antimicrobial resistance of genital Mollicutes in Italy over a two-year period. *The New Microbiologica* (2018); 41(1).
9. Gomez R., Romero R., Edwin S., & David C. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infectious Disease Clinics of North America* (1997); 11(1): 135-76.
10. Kim C.J., Romero R., Chaemsaitong P., Chaiyasit N., Yoon B.H., & Kim Y.M. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2015); 213(4): 29-52.
11. Gomez R., Romero R., Nien J.K., Medina L., Carstens M., Kim Y.M., et al. Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* (2007); 20(2): 167-73.

12. Kenyon S., Boulvain M., & Neilson JP. Cochrane Database of Systematic Review (2013); 2(12):CD001058. doi: 10.1002/14651858.CD001058.pub3.
13. Witt A., Berger A., Gruber CJ., Petricevic L., Apfalter P., & Husslein P. IL-8 concentrations in maternal serum, amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. *Journal of Perinatal Medicine* (2005);33(1): 22-26.
14. Revello R., Alcaide M., Abehsera D., Martin-Camean M., Sousa E Faro Gomes M., Alonso-Luque B., et al. Prediction of Chorioamnionitis in Cases of intraamniotic Infection by *Ureaplasma Urealyticum* in Women With Very Preterm Premature Rupture of Membranes or Preterm Labour. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* (2017);2:1-6.
15. Lee J., Ahn W., Lee Y., Lee H., Roh J., & Kwon S. Maternal azithromycin administration eradicates intra-amniotic *Ureaplasma* infection: The first human case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* (2016), 36(2): 259–260.
16. Smorgick N., Frenkel E., & Zaidenstein R. Antibiotic treatment of intraamniotic infection with *Ureaplasma urealyticum*. A case report and literature review. *Fetal Diagnosis and Therapy* (2007); 22: 90-93.
17. D'Inzeo T., De Angelis G., Fiori B., Menchinelli G., Liotti F., Morandotti G., et al. Comparison of *Mycoplasma IES*, *Mycfast Revolution* and *Mycoplasma IST2* to detect genital mycoplasmas in clinical samples. *The Journal of Infection in Developing Countries* (2017); 11(1):98-101.
18. Guía Perinatal, 2015. Capítulo XXII Rotura prematura de membranas. MINSAL. Hallado en: http://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf. Acceso el 01 de Junio de 2018.

Gráfico 1. Susceptibilidad de *Ureaplasma urealyticum* a macrólidos, tetraciclinas y quinolonas en 197 mujeres. Clínica Alemana Temuco, Araucanía, Chile, período 2013-2015.

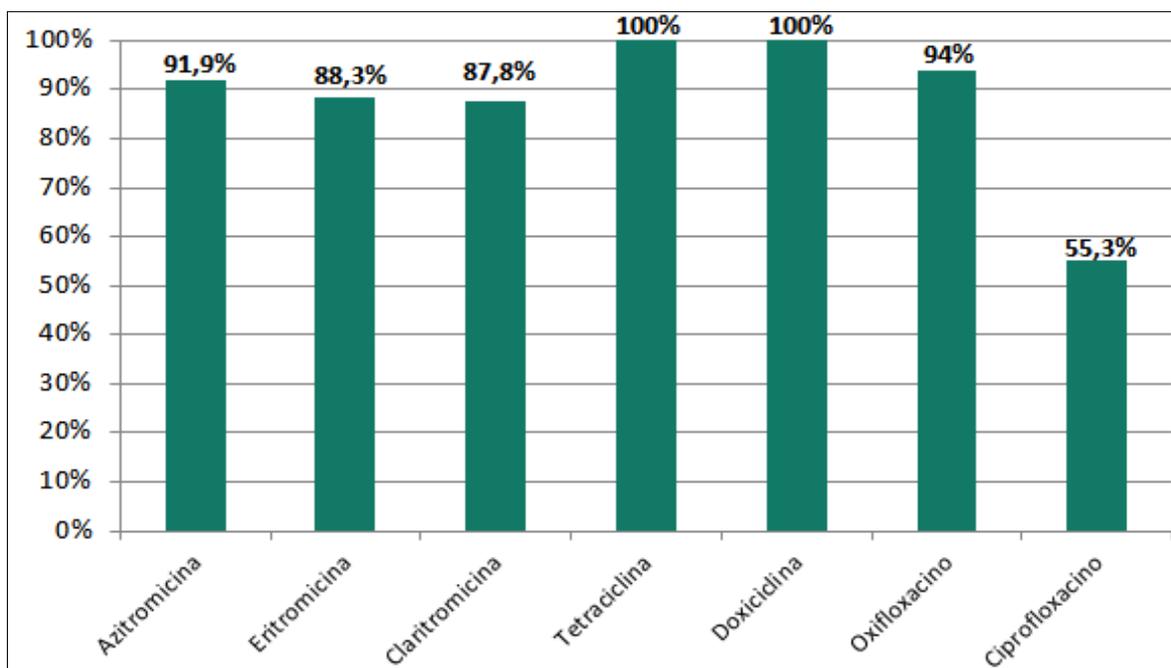


Tabla 1. Susceptibilidad y resistencia de *Ureaplasma urealyticum* a azitromicina, eritromicina y clindamicina en muestras uro-genitales de 197 mujeres. Clínica Alemana Temuco, Araucanía, Chile. Período 2013-2015.

Macrólidos	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina
Susceptibilidad	181 (91,9%)	174 (88,4%)	173 (87,9%)
Resistencia	16 (8,1%)	23 (11,6%)	24 (12,1%)

Tabla 2. Susceptibilidad antimicrobiana de *Ureaplasma urealyticum* a Azitromicina, Eritromicina y Claritromicina en distintos países, incluido Chile. Revisión por los autores.

Estudio	Año	% Susceptibilidad		
		Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina
Abarzúa F. - Chile	2019	91,9%	88,4%	87,9%
Foschi C. - Italia	2018	96,8%	-	-
Kasprzykowska U. - Polonia	2018	87,2%	71,9%	86,7%
Zhang Y. - China	2018	47,8%	-	64%
Maraki S. - Grecia	2017	96,6%	81,9%	-
D'Inzeo T. - Italia	2017	-	96,8 %	-
Beeton M. - Reino Unido	2016	100%	100%	-
Huang C. - China	2016	61%	46%	69%