



# Efecto de la bacteriuria asintomática en las tasas de implantación en pacientes en tratamiento con fertilización *in vitro*

## Effect of asymptomatic bacteriuria on implantation rates in patients in treatment with *in vitro* fertilization.

Luis Humberto Sordia-Hernández, Felipe Arturo Morales-Martínez, Lauro Saavedra-Portales, Eduardo Gutiérrez-Orozco, Otto Hugo Valdés-Martínez, Martha Merino-Ruiz

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La bacteriuria asintomática se relaciona con resultados adversos perinatales, causados principalmente por la alteración de la contractilidad uterina.

**OBJETIVO:** Evaluar el efecto de la bacteriuria asintomática en las tasas de implantación en ciclos de fertilización *in vitro*.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio transversal, descriptivo, prospectivo, observacional, realizado en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de mayo de 2018 a noviembre de 2018. Se incluyeron pacientes de 25 a 40 años de edad, con diagnóstico de infertilidad en tratamiento con fertilización *in vitro*/transferencia de embriones (FIV/TE), transferencia de embriones congelados (TEC), donación de óvulos (DOV), donación de embriones (DEM). Se realizó urocultivo por muestra obtenida mediante sondeo vesical para detectar bacteriuria asintomática después de la transferencia de embriones. Se evaluaron los resultados reproductivos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 50 pacientes, 3 de ellas (6%) tuvieron resultado positivo del urocultivo. El agente causal aislado fue *E. coli* en todos los casos. Una paciente con diagnóstico de bacteriuria asintomática resultó embarazada. Dos pacientes con diagnóstico de bacteriuria asintomática no lograron el embarazo. La diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.32$ ).

**CONCLUSIONES:** No encontramos ninguna diferencia significativa en las tasas de embarazo en pacientes con o sin bacteriuria asintomática; sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos controlados.

**PALABRAS CLAVE:** Bacteriuria asintomática; inseminación intrauterina; fertilización *in vitro*; implantación.

### Abstract

**BACKGROUND:** Asymptomatic bacteriuria is related to perinatal adverse outcomes, mainly caused by the alteration of uterine contractility.

**OBJECTIVE:** To assess the impact of asymptomatic bacteriuria on the implantation rates in *in vitro* fertilization.

**MATERIAL AND METHOD:** A cross-sectional, descriptive, prospective, observational study, conducted at the University Hospital Dr. José Eleuterio González, Mexico, from May 2018 to November 2018. There were included patients between 25 and 40 years of age, with diagnosis of infertility in treatment with *in vitro* fertilization/embryo transfer, frozen embryo transfer, egg donation, embryo donation. Urine culture was performed per sample obtained by bladder catheter to detect asymptomatic bacteriuria after embryo transfer. Reproductive results were evaluated.

**RESULTS:** There were included 50 patients, 3 of them (6%) had a positive urine culture result. The causative agent isolated was *E. coli* in all cases. One patient diagnosed with asymptomatic bacteriuria was pregnant. Two patients diagnosed with asymptomatic bacteriuria did not achieve pregnancy. The difference was not statistically significant ( $p = 0.32$ ).

Centro Universitario de Medicina, Reproductiva, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

**Recibido:** 23 de octubre 2019

**Aceptado:** 12 de febrero 2020

### Correspondencia

Eduardo Gutiérrez-Orozco  
edy.gtz.o@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Sordia-Hernández LH, Morales-Martínez FA, Saavedra-Portales L, Gutiérrez-Orozco E y col. Efecto de la bacteriuria asintomática en las tasas de implantación en pacientes en tratamiento con fertilización *in vitro*. Reproducción (México). 2020; Vol. 11: 10 de marzo 1-7. <https://doi.org/10.24245/rmmr.v11id.3978>

**CONCLUSIONS:** In the present study we found no significant difference in pregnancy rates in patients with or without asymptomatic bacteriuria; however, it is necessary to perform controlled clinical trials.

**KEYWORDS:** Asymptomatic bacteriuria; Intrauterine insemination; *In vitro* fertilization; Implantation.

## ANTECEDENTES

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo después de 12 meses de relaciones sexuales adecuadas y sin la utilización de algún método anticonceptivo; su evaluación se basa en la historia clínica y los hallazgos a la exploración física; el tratamiento se justifica después de 12 meses en mujeres menores de 35 años y de 6 meses en las mujeres mayores de 35 años.<sup>1</sup>

Las técnicas de reproducción asistida se definen como tratamientos que implican el manejo de gametos para lograr el embarazo. Según datos de la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar (NSFG) realizada en Estados Unidos, el porcentaje de mujeres de 15 a 44 años que habían utilizado servicios de infertilidad aumentó de 9% en 1983 a 15 % en 1995, luego disminuyó a 12% en 2002 y se mantuvo a ese nivel en 2006-2010.<sup>2</sup>

En la actualidad hay múltiples factores relacionados con el fracaso de la fertilización *in vitro* (FIV) para lograr resultados reproductivos favorables. Entre éstos están los inflamatorios que, por aumento de citocinas, producen falla en la implantación, trastornos hormonales como la disfunción tiroidea, deficiencia de vitamina D, alteraciones en las concentraciones séricas de

prolactina, incluso metabólicos, como la obesidad y la resistencia a la insulina.<sup>3</sup>

Asimismo, el aumento de la contractilidad uterina se ha relacionado con resultados reproductivos adversos. La contractilidad uterina se distingue por ondas endometriales originadas en el miometrio subendometrial o zona de unión, que están presentes durante la mayor parte del ciclo y pueden estar relacionadas con los cambios dependientes de estrógenos en el ciclo ovárico. Se ha comprobado que la inflamación crónica en órganos como el intestino y la vejiga puede alterar los patrones de contractilidad, del mismo modo que la inflamación uterina puede alterar su contractilidad. Otra causa que se ha relacionado es la transferencia de embriones traumática, que altera el patrón de contractilidad. Una revisión sistemática reciente de la administración de relajantes musculares para evitar contractilidad uterina al momento de la transferencia embrionaria obtuvo resultados no concluyentes; sin embargo, la calidad de los estudios fue deficiente.<sup>4</sup>

Las infecciones de las vías urinarias bajas se distinguen por la colonización bacteriana en la uretra y vejiga que normalmente se vincula con síntomas y signos urinarios, como urgencia, disuria, polaquiuria, turbidez u olor fétido de la orina.



Se subdivide en las siguientes afecciones:

- Bacteriuria asintomática: colonización de la orina por un mismo germen generalmente mayor que 100,000 UFC/mL de orina y ausencia total de síntomas urinarios.
- Cistitis aguda: infección bacteriana de la vejiga causada por gérmenes, por lo regular bacterias, que ingresan a la uretra y luego a la vejiga.
- Cistouretritis aguda: es una infección de las vías urinarias que se distingue por disuria, polaquiuria y en ocasiones tenesmo vesical. Se acompaña de bacteriuria entre  $10^2$  y  $10^5$  colonias/mL de orina.<sup>5</sup>

Durante mucho tiempo se ha asociado a la infección de las vías urinarias con resultados adversos perinatales, principalmente el parto pretérmino; la causa principal es la producción de endotoxinas bacterianas que alteran la contractilidad uterina.<sup>6-8</sup> Debido a esto, se cree que la bacteriuria asintomática durante la captura de ovocitos/transferencia de embriones también pudiera relacionarse con resultados adversos en mujeres en tratamiento con FIV. De esta forma, la detección oportuna de pacientes con bacteriuria asintomática y su posterior tratamiento mejoraría los resultados reproductivos obtenidos.

La prevalencia de bacteriuria asintomática durante el embarazo es de 2 a 15%, de los que 20 a 40% progresará a infección urinaria sintomática de acuerdo con diversos estudios.<sup>7,9-14</sup> Por ello, actualmente se promueve el tamizaje y tratamiento de la bacteriuria asintomática durante el embarazo porque disminuye la incidencia de prematuridad y bajo peso al nacimiento en 20 a 50%.<sup>15</sup>

En vista del efecto de la bacteriuria asintomática en los resultados perinatales de pacientes con

embarazo, así como del aumento de la contractilidad uterina secundaria a factores inflamatorios, es de suma importancia estudiar el posible efecto que puede tener en pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida para de esta forma mejorar los resultados reproductivos.

El objetivo general de este estudio es evaluar la tasa de implantación en ciclos de fertilización *in vitro* y su relación con bacteriuria asintomática para determinar el efecto que tiene en los resultados obtenidos durante una fertilización *in vitro*.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, descriptivo, prospectivo, observacional, realizado en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, de mayo de 2018 a noviembre de 2018. Previo consentimiento informado, se recolectaron los datos de las mujeres de 25 a 40 años con diagnóstico de infertilidad en tratamiento, pacientes bajo estimulación ovárica controlada con gonadotropinas, en protocolo con antagonistas de GnRH para ciclos de FIV.

Se realizó la historia clínica al momento del ingreso para la transferencia de embriones, con insistencia en información acerca de síntomas urinarios, como disuria, polaquiuria o tenesmo vesical. En caso de reportarse asintomáticas en este sentido, se incluyeron en el estudio. Se excluyeron las pacientes con administración de antibiótico en el último mes, pacientes con infección recurrente de las vías urinarias, pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, con inmunosupresión, pacientes con malformaciones mullerianas, ciclos cancelados o ambos.

Después de realizar la transferencia de embriones se tomó una muestra de orina por sondeo

vesical, previa asepsia de la región vulvo-vaginal, para hacer urocultivo con la intención de detectar bacteriuria asintomática. Para la siembra de la muestra se utilizó asa calibrada y se efectuó en cultivos de Azida de sodio para grampositivos, cultivo EMB (eosina y azul de metileno) para gramnegativos y Agar sangre para todo tipo de bacterias con el fin de realizar lectura en el equipo MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight*) (BD) que permite detectar por espectrometría de masas proteínas ribosomales de bacterias. El antibiograma se generó a través del Micro Scan Walk Away (Beckman Coulter) y se reportó conforme al sistema CLSI. Se eliminaron los datos de pacientes que abandonaron el estudio por cualquier circunstancia, pacientes con protocolo de estudios incompletos o que fueron trasladadas a otra unidad médica y que no recibieron el seguimiento correspondiente, asimismo, pacientes que retiraron su consentimiento informado para participar en el protocolo de investigación.

El cálculo de muestra fue de 49 pacientes, tomando en cuenta la prevalencia de la bacteriuria asintomática y el posible abandono del estudio. Se realizó con tipo de muestreo no probabilístico consecutivo, que consistió en reclutar a todos los individuos de la población accesible que cumplieron con los criterios de inclusión durante el periodo estipulado para el estudio.

Se hizo la captura de datos en una hoja de Excel de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se realizó un análisis univariado aplicando las medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar), según correspondió para variables paramétricas y no paramétricas, además de proporciones para las variables cualitativas. Asimismo, se hizo un análisis bivariado para variables cualitativas, según el caso correspondiente; se buscó una asociación de riesgo entre las variables, obteniendo el riesgo

relativo entre la tasa de implantación y la existencia de bacteriuria asintomática en pacientes con tratamiento por ciclos de fertilización *in vitro* vs las demás variables. Además, se realizó prueba de  $\chi^2$  para variables cualitativas y de t de Student para variables cuantitativas con intervalo de confianza de 95%, con la finalidad de determinar la dependencia entre variables. Se usó el programa estadístico Epi-Info 7.

Este estudio fue autorizado por el Comité Local de Investigación y Ética del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González con el registro GI18-00005.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 50 pacientes, la media de edad fue de  $35 \pm 3.86$  años, con mínimo de 23 y máximo de 40 años.

El diagnóstico de las pacientes fue diverso, 72% correspondió a infertilidad primaria, con predominio de factor inexplicable, seguido por factor ovárico; el 28% restante correspondió a infertilidad secundaria, con predominio de factor tuboperitoneal.

En cuanto al tipo de procedimiento, el realizado por FIV/TE tuvo mayor distribución (64%), seguido de TEC (30%) y se observaron casos aislados de FIV/DOV y DEM (4 y 2%, respectivamente).

Las pacientes con resultado positivo del urocultivo correspondieron a 6%, el agente causal aislado fue *E. coli* en todos los casos.

Se logró el embarazo en 21 de las 50 pacientes, lo que corresponde a 42%, mientras que 29 pacientes tuvieron prueba de embarazo negativa (58%).

Una vez terminado el análisis univariado, se procedió a la relación entre variables por medio



de un análisis bivariado, las variables numéricas se analizaron con la prueba t de Student.

La edad se mantuvo constante entre las pacientes con prueba inmunológica de embarazo positiva, con media de 35 años ( $p = 0.85$ ), lo mismo sucedió con el IMC, que obtuvo un valor de  $27 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0.91$ ); las concentraciones de FSH tuvieron diferencia, media de  $6.81 \text{ mUI/mL}$  en las pacientes con prueba inmunológica de embarazo positiva, en comparación con  $11.12 \text{ mUI/mL}$  en las pacientes con prueba negativa ( $p = 0.38$ ); las concentraciones de LH correspondieron a  $4.59$  y  $6.68 \text{ mUI/mL}$ , respectivamente ( $p = 0.26$ ); las concentraciones de TSH se mantuvieron iguales con valor de  $1.7 \text{ mUI/mL}$  ( $p = 0.49$ ), en el caso de la prolactina se registraron concentraciones de  $16-18 \text{ ng/mL}$  ( $p = 0.53$ ); por último, el tiempo de infertilidad se mantuvo con media similar entre grupos de  $3.3$  años ( $p = 0.89$ ), ninguno de los valores obtenidos se consideró con significación estadística (**Cuadro 1**).

La valoración entre la prueba de embarazo en asociación con el tipo de infertilidad obtuvo un resultado estadísticamente no significativo. Lo mismo sucedió con la valoración de la prueba inmunológica de embarazo y el tipo de procedimiento de intervención, el resultado no se consideró con significación estadística.

Por último, se determinó la asociación entre la bacteriuria y la prueba inmunológica de embarazo, se observó distribución homogénea entre grupos, el valor de  $\chi^2$  fue de  $0.09$  y  $p = 0.75$ , este valor se considera estadísticamente no significativo, la asociación de riesgo relativo estimado obtuvo un valor de  $0.67$  (IC95%  $0.05-7.97$ ), en donde el valor de referencia no sobrepasó la unidad, por lo que se considera indeterminado (**Cuadro 2**).

## DISCUSIÓN

De acuerdo con los resultados de este estudio, no se encontró relación negativa entre la existencia de bacteriuria asintomática y las tasas de implantación en pacientes tratadas con fertilización *in vitro*. Si bien no hubo una diferencia significativa, es de notar que de las tres pacientes con bacteriuria asintomática, dos de ellas no lograron el embarazo.

En este estudio se buscó establecer una relación negativa entre la existencia de bacteriuria asintomática y las técnicas de reproducción asistida. En una investigación realizada por Khairy,<sup>4</sup> se determinó que la infección de las vías urinarias en todas sus modalidades produce resultados adversos perinatales, uno de los más frecuentes es el parto pretérmino. Se cree que la causa principal es la producción de endotoxinas por las

**Cuadro 1.** Asociación de variables independientes con el resultado de la prueba de embarazo

	Positivo Media (desviación estándar)	Negativo Media (desviación estándar)	p (IC95%)
Edad (años)	35.2 (4.5)	35.4 (3.3)	0.85
IMC ( $\text{kg/m}^2$ )	27.2 (4.8)	27.4 (5.7)	0.91
FSH (mUI/mL)	6.8 (1.7)	11.1 (22.3)	0.38
LH (mUI/mL)	4.5 (1.7)	6.5 (7.8)	0.26
TSH (mUI/mL)	1.7 (0.9)	1.8 (0.9)	0.49
Prolactina (ng/mL)	18.1 (7.0)	16.9 (6.3)	0.53
Tiempo de infertilidad (años)	3.3 (2.2)	3.3 (1.5)	0.89

Cuadro 2. Asociación de los resultados de la prueba inmunológica de embarazo (PIE) vs bacteriuria asintomática

	PIE positiva	PIE negativa	OR	p
Pacientes con bacteriuria asintomática (n = 3)	1	2	0.67	0.75
Pacientes sanas (n = 47)	20	27		

bacterias, que alteran la contractilidad uterina.<sup>1</sup> Smith y Tanagho<sup>16</sup> extrapolaron la información de que cada año 7 millones de mujeres estarían solicitando atención ambulatoria por infección de las vías urinarias no complicada. En un estudio de encuestas 10.8% de las mujeres reportó una infección urinaria. La mayor parte (75 a 95%) son causadas por *Escherichia coli*,<sup>2</sup> este último hallazgo coincide con lo reportado en esta investigación, ya que en todos los casos se aisló esta bacteria.

No obstante, a la fecha no encontramos referencias bibliográficas que permitan contrastar específicamente los resultados de este estudio en relación con el efecto que pudiese tener la existencia de bacteriuria asintomática en los resultados reproductivos en pacientes tratadas con fertilización *in vitro*.

Según los datos preliminares reportados hasta 2016 por la Sociedad de Técnicas de Reproducción Asistida (SART), la probabilidad de lograr un embarazo exitoso por ciclo mediante fertilización *in vitro* es de 39.4% en pacientes menores de 35 años y de 37.2% en el caso de transferencia de embriones congelados en el mismo grupo de edad. En nuestro estudio encontramos una tasa de embarazo por ciclo en fresco de 46.8% y para embriones congelados de 33.3%; sin embargo, estos resultados no se clasificaron por grupo de edad.

La proporción de embarazos exitosos alcanzó 42% del total de la población; sin embargo, estos embarazos no se ven afectados o modificados por la existencia de bacteriuria asintomática de acuerdo con nuestro análisis.

Una fortaleza de este estudio es que es el primero que investiga la tasa de implantación en pacientes con bacteriuria asintomática sometidas a técnicas de reproducción asistida. Como limitaciones tenemos la muestra heterogénea del estudio porque se realizaron diversas técnicas de reproducción asistida. No se analizaron ciertos factores como edad embrionaria, número de embriones transferidos y calidad embrionaria, lo que sería ideal en futuras investigaciones. Además, el tamaño de muestra, al ser reducido, puede dar sesgo en el resultado. Por tanto, aunque se obtuvieron resultados similares entre grupos en lo que respecta a tasa de implantación, no son concluyentes.

CONCLUSIÓN

En este estudio la tasa de implantación en ciclos de fertilización *in vitro* no se vio afectada por la bacteriuria asintomática, por tanto, no se recomienda solicitar un urocultivo en pacientes sometidas a procedimientos de reproducción asistida. Sin embargo, es necesario realizar ensayos clínicos controlados para determinar con exactitud si existe alguna correlación entre la bacteriuria asintomática y los resultados reproductivos en pacientes con tratamientos de reproducción asistida.

REFERENCIAS

1. Medicine Practice of the committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2013;99:63. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.023.
2. Chandra A, Casey E, Hervey E. Infertility service use in the United States: Data from the National Survey of Family





- Growth. National Health Statistics Reports 2013;67:1982-2010.
3. Fox C, Moring S, Jeong J. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril* 2016;105:873-884. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.018.
4. Khairy M, Dhillon R, Chu J. The effect of peri-implantation administration of uterine relaxing agent in assisted reproduction treatment cycles: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online* 2016;32:362-376. doi: 10.1016/j.rbmo.2016.01.004.
5. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 29:73-79.
6. Calderón E, Casanova G, Galindo A, Gutierrez P, Landa S. Diagnóstico y tratamiento de las infecciones en vías urinarias: un enfoque multidisciplinario para casos no complicados. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70:03-10.
7. Amber N. Association of polymicrobial growth from urine culture with adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 2011;28:537-542. doi: 10.1055/s-0031-1272972.
8. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest* 2008;38:50-57. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.02009.x.
9. Ewelina R. Accuracy of onsite tests to detect asymptomatic bacteriuria in pregnancy. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2016; Sep;128(3):495-503. doi: 10.1097/AOG.0000000000001597.
10. Hosny A, El-Khayat W, Kashef M, Fakhry M. Association between preterm labor and genitourinary tract infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J Chin Med Assoc* 2017;80:575-581.
11. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:423-427. doi: 10.1080/14767050802360783.
12. Angelescu K, Nussbaumer-Streit B, Sieben W. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016;16:336. DOI: 10.1186/s12884-016-1128-0.
13. Geerlings S. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. *Microbiol Spectrum* 2016;4. doi: 10.1128/microbiolspec.UTI-0002-2012.
14. De Cueto M, Aliaga L, Alós J. Executive summary of the diagnosis and treatment of urinary tract infection: Guidelines of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2017;35:314-320. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.11.005.
15. Kazemier B, Koningstein F, Schneeberger C. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy a prospective cohort study with an embedded randomized controlled trial. 2015;15:1324-1333. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
16. McAninch J, Lue T, Smith D. Smith & Tanagho's General Urology. 18th ed. San Francisco: McGraw-Hill; 2014.