

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS
CON SEPSIS URINARIA**

CARMEN ALICIA LÓPEZ ORTÍZ

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

**Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia**

Mayo 2021

PME.01.262.2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Carmen Alicia López Ortiz

Registro Académico No.: 200930941

No. de CUI : 1940633721327


Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Ginecología y Obstetricia**, el trabajo de TESIS **RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA**

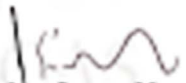
Que fue asesorado por: Dra. Lidia Roxana Ramírez

Y revisado por: Dr. Julio César Fuentes Mérida, MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN para mayo 2021.**

Guatemala, 22 de abril de 2021.


ABRIL 26, 2021
Dr. Rigoberto Velásquez Paz, MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Saenz Morales, MA.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/rdjgs

Quetzaltenango, 13 de agosto de 2020

Doctor
Jesen Avishai Hernández SÍ
Docente Responsable
Maestría En Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Occidente
Presente

Respetable Dr. Hernández:

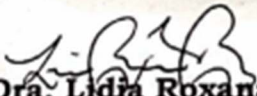
Por este medio le informo que he asesorado a fondo el informe final de Graduación que presenta de la Doctora **CARMEN ALICIA LÓPEZ ORTIZ** Carne 200930941 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula: **"RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA"**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. López Ortiz, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

"Id y Enseñad a Todos"


Dra. Lidia Roxana Ramirez
Asesora de Tesis
Escuela de Estudios de Post Grado
Hospital Regional de Occidente

Dra. Lidia Roxana Ramirez Juarez
GINECO-OBSTETRA
COL. No. 10,882

Quetzaltenango, 13 de agosto de 2020

Doctor
Jesen Avshai Hernández SÍ
Docente Responsable
Maestría En Ginecología y Obstetricia
Hospital Regional de Occidente
Presente

Respetable Dr. Hernández:

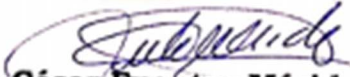
Por este medio le informo que he revisado a fondo el informe final de Graduación que presenta de la Doctora **CARMEN ALICIA LÓPEZ ORTIZ** Carne 200930941 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, el cual se titula: **"RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA"**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. López Ortiz, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

"Id y Enseñad a Todos"


Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.
Revisor de Tesis
Escuela de Estudios de Post Grado
Hospital Regional de Occidente



Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

DICTAMEN.UIT.EEP.296-2020
12 de octubre de 2020

Doctor

Jesen Avishai Hernández Sí, MSc.

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia

Hospital Regional de Occidente, San Juan de Dios

Doctor Hernández Sí:

Para su conocimiento y efecto correspondiente le informo que se revisó el informe final de la médica residente:

Carmen Alicia López Ortiz

De la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Ginecología y Obstetricia, registro académico 200930941. Por lo cual se determina Autorizar solicitud de examen privado, con el tema de investigación:

"Resistencia bacteriana en embarazadas con sepsis urinaria"

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado

c.c. Archivo
LARC/karin

INDICE

| Contenido | Numeración |
|--|------------|
| Resumen..... | 7 |
| Introducción..... | 11 |
| Antecedentes del problema..... | 14 |
| Marco Teórico..... | 17 |
| • Sepsis..... | 17 |
| • Fisiopatología..... | 17 |
| • Definiciones..... | 23 |
| • Infección Urinaria..... | 24 |
| • Criterios de Sepsis..... | 27 |
| • Epidemiología..... | 28 |
| • Factores predisponentes..... | 29 |
| • Manejo..... | 31 |
| • Vigilancia fetal..... | 39 |
| • Resistencia Bacteriana..... | 41 |
| • Tipos de resistencia..... | 42 |
| • Sensibilidad a los antimicrobianos en Enterobacterias..... | 48 |
| • Resistencias naturales en Enterobacterias..... | 48 |
| • Guía Sanford para el tratamiento antimicrobiano..... | 51 |
| • Estudios realizados en otros Hospitales..... | 62 |
| Objetivos del estudio..... | 65 |
| Método..... | 66 |
| • Tipo de estudio..... | 66 |
| • Criterios de inclusión y exclusión..... | 66 |
| • Variables..... | 66 |
| • Operacionalización de variables..... | 68 |
| • Instrumentos..... | 70 |
| • Análisis de estudio..... | 70 |
| • Población..... | 70 |
| • Muestra..... | 71 |
| • Metodología..... | 71 |
| Resultados..... | 72 |
| Análisis y discusión de resultados..... | 93 |
| Conclusiones..... | 100 |
| Recomendaciones..... | 102 |
| Bibliografía..... | 103 |
| Anexo | |
| • Boleta de recolección de datos..... | 106 |

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE POSTGRADOS
MAESTRIA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

Autora: Carmen Alicia López Ortiz

RESUMEN

Objetivo: El objetivo general fue determinar la resistencia bacteriana en embarazadas con diagnóstico de sepsis urinaria, ingresadas en el Hospital Regional de Occidente y como objetivos específicos se identificaron las características epidemiológicas y gineco-obstétricas de las pacientes, se identificó el agente bacteriano más frecuente en los urocultivos y el perfil de resistencia bacteriana de este centro asistencial.

Material y Métodos: Estudio descriptivo prospectivo en el que se incluyeron gestantes que fueron hospitalizadas con diagnóstico de sepsis de origen urinario, se tomaron los datos en base a los resultados de los urocultivos tomados previo al inicio de la cobertura antibiótica.

Resultados: Se estudiaron un total de 312 urocultivos en un periodo de 12 meses, 97 urocultivos fueron positivos, siendo E. Coli la bacteria más frecuente con un 27.5% y concurando con la literatura sigue siendo la bacteria aislada con mayor frecuencia en infecciones del tracto urinario; seguido de Klebsiella Pneumoniae (1.6%) y Proteus Mirabilis (1.3%), así también datos epidemiológicos de importancia que nos ayudan a identificar algunos factores de riesgo, ya que se encontró que el 61% de las pacientes no llevaba control prenatal y el 34.6% eran analfabetas, entre otros datos.

Es difícil señalar a una familia de antibiótico como el ideal para el tratamiento de esta patología, por eso la importancia de los urocultivos de tal forma que el antibiótico a usar sea el adecuado según la sensibilidad/resistencia que la bacteria implicada presente, existe mucha preocupación ya que en este estudio se encontró la presencia de bacterias que han creado mecanismos de resistencia contra antibióticos para los cuales fueron creados, como vemos en el caso de los aminoglucósidos en E. coli: amikacina 63.6% y gentamicina 49.4% donde se evidenció un importante porcentaje de resistencia, así también a las cefalosporinas de

primera y cuarta generación, lo cual no es lo esperado, ya que son antibióticos de primera elección, la buena noticia es que antibióticos como nitrofurantoína y fosfomicina aún presentan adecuada sensibilidad (>60%) para E. coli, ya que son de igual manera antibióticos de primera elección en el manejo ambulatorio de infecciones de vías urinarias según la literatura. En cuanto a Klebsiella P. Las Guías Sanford indica que las cefalosporinas son antibióticos adecuados especialmente los de tercera y cuarta generación, sin embargo, en el estudio se demostró resistencia a cefotaxima (80%) cefepime (60%), aunque aún existe adecuada sensibilidad a la ceftriaxona (60%) y a la cefixima (60%). Proteus M. conserva con adecuada sensibilidad a los aminoglucósidos y los carbapenem coincidiendo así con la literatura, pero preocupa la presencia de resistencia a las cefalosporinas. De la misma manera el estudio aporta datos acerca de otras familias de antibióticos.

Palabras clave: sepsis, embarazo, resistencia bacteriana, infecciones urinarias

BACTERIAL RESISTENCE IN PREGNANT WOMEN WITH URINARY SEPSIS

SUMMARY

Author: Carmen Alicia López Ortiz.

Objective: the general objective is to determine the bacterial resistance in pregnant women with diagnoses of urinary sepsis, admitted to the Western Regional Hospital and as specific objectives to identify the epidemiological and gynecological characteristics of the patients, identify the most frequent bacterial agent in the urine cultures and identify the bacterial resistance profile of this care center.

Material and Methods: Prospective descriptive study in which pregnant women who were hospitalized with diagnosis of sepsis of urinary origin were included, the data were taken based on the results of the urine cultures taken prior to the start of antibiotic coverage.

Results: A total of 312 urine cultures were studied in a 12-month period, 97 of them were positive, with E. Coli being the most frequent bacterium with 27.5% and, consistent with the literature, it is still the most frequently isolated bacterium in infections of the Urinary tract; followed by Klebsiella Pneumoniae (1.6%) and Proteus Mirabilis (1.3%), as well as important epidemiological data that do not help to identify some risk factors, since it was found that 61% of the patients did not have prenatal control and 34.6 % were illiterate, among other data.

It is difficult to point out a family of antibiotics as the ideal for the treatment of this pathology, therefore the importance of urine cultures in such a way that the antibiotic to be used is appropriate according to the sensitivity / resistance that the bacteria involved present, there is much concern since in this study the presence of bacteria that have created resistance mechanisms against antibiotics for which they were created was found, as we see in the case of aminoglycosides in E. coli: amikacin 63.6% and gentamicin 49.4% where an important percentage of resistance, as well as to the first and third generation cephalosporins, which is not expected since they are first-choice antibiotics, the good news is that antibiotics such as nitrofurantoin and fosfomicin still have adequate sensitivity (> 60%) for E coli since they are likewise antibiotics of first choice in the outpatient management of urinary tract infections according to the literature. Regarding Klebsiella P. The Sanford Guidelines indicate that cephalosporins are suitable antibiotics, especially third and fourth generation antibiotics,

however, the study demonstrated resistance to cefotaxime (80%), cefepime (60%), although there is still adequate sensitivity. ceftriaxone (60%) and cefixime (60%). *Proteus M.* preserves with adequate sensitivity to aminoglycosides and carbapenem, thus coinciding with the literature, but the presence of resistance to cephalosporins is of concern. In the same way, the study provides data about other families of antibiotics.

Keywords: sepsis, pregnancy, bacterial resistance, urinary infections.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una de las cinco primeras causas de muerte materna en todo el mundo y de mortalidad perinatal significativa¹. Es la causa más frecuente de shock en la mayoría de las unidades de cuidados intensivos, así como la principal causa de muerte en estas unidades con una tasa de hasta 29%².

La incidencia en la población general es de aproximadamente 240-300 casos por 100.000 habitantes, con más de 750.000 casos por año y un aumento esperado de 1,5% cada año³, sin embargo, afortunadamente, el shock séptico es poco frecuente en el embarazo, que ocurre en 0.002-0.01% de todos los partos, y sólo 0.3-0.6% de las pacientes reportadas con sepsis están embarazadas. Incluso en pacientes obstétricas con bacteriemia documentada el shock séptico se produce en 0-12% de estos casos y las tasas de mortalidad aumentan gradualmente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad⁴.

Las pacientes obstétricas representan un reto en virtud de sus cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos y la sepsis es, sin duda, el desorden que requiere de las habilidades más complejas por parte del personal médico para satisfacer de forma pronta y eficaz las metas terapéuticas que esta entidad demanda. A pesar de su complejidad, es pobremente abordada en la literatura nacional.

La Organización Mundial de la Salud en lo referente a la muerte materna reporta aproximadamente 5.2 millones de casos en todo el mundo lo que ubica a la sepsis como a la tercera causa de muerte materna a nivel mundial, siendo responsable del total de las defunciones 11 al 13%, es decir, aproximadamente 55,000 mujeres mueren cada año a causa de esta patología durante el embarazo o en el puerperio.⁵

La sepsis materna clasifica infecciones relacionadas con el embarazo, infecciones sin relación con el embarazo e infecciones nosocomiales. En el embarazo las causas más frecuentes de esta patología son la pielonefritis y corioamnionitis. En el puerperio las infecciones del tracto genital y la endometritis.⁵

La infección de las vías urinarias constituye una de las infecciones más frecuentes durante el embarazo. Los microorganismos involucrados son principalmente las enterobacterias, entre ellas *Escherichia coli* (80% de los casos), *Klebsiella ssp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter ssp*.

Existen además otros agentes que siguen en frecuencia, como el Streptococcus del grupo B y Staphylococcus coagulasa negativo ²¹.

La resistencia bacteriana es una consecuencia del uso de los antimicrobianos, y en particular de su abuso, y surge por mutación del microorganismo o adquisición de genes de resistencia.

Según la OMS la resistencia antimicrobiana es el fenómeno por el cual un microorganismo deja de verse afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible. Los microorganismos resistentes (entre ellos las bacterias, los virus y algunos parásitos) son inmunes a los efectos de los antimicrobianos, como los antibióticos o los antivíricos, de modo que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas.

A pesar del desarrollo de nuevos antibióticos la infección de vías urinarias continúa asociándose a morbilidad elevada a nivel materno y fetal. Convirtiéndose así en un problema de salud pública a nivel mundial.

Por todo lo expuesto anteriormente y sabiendo que nuestra población obstétrica tiende a la automedicación, al mal uso de antibióticos y a la polimedicación, así también, llamándome la atención la presencia de pacientes cuyos urocultivos presentaban resistencia a múltiples antibióticos, surge la idea de realizar este estudio.

En el presente estudio cuyo objetivo principal fue investigar la resistencia bacteriana en pacientes gestantes con diagnóstico de sepsis urinaria desde el momento de su ingreso hospitalario, estudio descriptivo prospectivo basado en resultados de urocultivos tomados en este centro hospitalario, con la finalidad de obtener datos estadísticos para identificar el perfil de resistencia bacteriana de nuestra población y de esa manera tomar estrategias para el adecuado tratamiento de esta población tan vulnerable, además se conocieron las características epidemiológicas de la población estudiada, se identificó que E. Coli sigue siendo el agente bacteriano más común. Como lo veremos más adelante, en general según la literatura, E. Coli es susceptible a los aminoglucósidos, pero este estudio demostró que ha presentado alta resistencia (gentamicina con 49.4% y amikacina con 63.6%), sin embargo, aún tiene poca resistencia a la nitrofurantoina (8.3%) y fosfomicina (40%) lo que es oportuno ya

que suelen ser antibióticos de primera elección. Así también se dió a conocer otros datos relacionados con las bacterias encontradas en los urocultivos y su comportamiento con respecto a los diferentes antibióticos utilizados.

Además de dar conclusiones y recomendaciones a la misma institución y de esta manera fomentar salud, proporcionar un mejor conocimiento acerca de la enfermedad y contribuir a un mejor manejo de las pacientes.

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Hablando un poco de historia, los antiguos médicos griegos, incluyendo a Hipócrates, usaban de rutina sustancias con actividades antimicrobianas como vino, mirra y sales inorgánicas, para el tratamiento de enfermedades. De todos modos, hasta el descubrimiento de la base microbiológica de las infecciones, en el siglo XIX, su tratamiento continuó siendo estrictamente empírico.

Sin embargo, la quimioterapia como ciencia principia con Paul Ehrlich en 1910, siendo el primero en formular los principios de la toxicidad selectiva y en reconocer las relaciones químicas específicas entre los parásitos y los medicamentos, el desarrollo de resistencia a los antibióticos y el papel de la terapéutica combinada. En 1929 Fleming, descubre la penicilina, el primer antibiótico natural, pero fracasa en su intento de purificarlo, y fue hasta en 1940 la "edad de oro" de la terapéutica antimicrobiana con la purificación de la penicilina realizada por Chain y Florey.

Un informe de la OMS en 1997 reconocía que «las cepas de microbios fármaco resistentes tienen un impacto mortal sobre la lucha contra la tuberculosis, el paludismo, el cólera, la diarrea y la neumonía; todas ellas enfermedades importantes que han matado juntas a más de 10 millones de personas el año pasado. Algunas bacterias ya resisten por lo menos a 10 medicamentos diferentes.» El mismo informe continúa: «Una causa principal de esta crisis de resistencia a los antibióticos es la utilización incontrolada e inapropiada de los antibióticos en el mundo entero. Muchas personas los utilizan para tratar infecciones contra las cuales no están indicados a dosis inadecuadas y durante un período de tiempo incorrecto. El director de la OMS sugiere que son las personas las que los utilizan erróneamente, omitiendo que los médicos prescriben antibióticos con frecuencia, como lo demuestran los siguientes estudios. ⁶

Estudio de cohorte cuasiexperimental ambispectivo, realizado en 2 fases de 3 meses cada una, divididos por un periodo de retroalimentación entre julio de 2016 y enero de 2017 en las UCI de una institución de alta complejidad. Se reclutaron 78 pacientes, el 93% de ellos en choque séptico al ingreso a UCI, el microorganismo más frecuente fue *E. coli* (29,4%) seguido por *Klebsiella pneumoniae* (8,5%). En la fase 2 el porcentaje de tratamientos adecuados fue mayor (71%) respecto a la fase 1 (65%); diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,015$). La estancia en UCI fue más corta en la fase 2 (4,2 vs. 6,7; $p = 0,04$) así como los días de ventilación mecánica (5,7 vs. 2; $p = 0,03$). ⁷

Implementar un programa de uso racional de antibióticos en pacientes críticos se asocia a reducción en el tiempo de estancia en UCI y días de ventilación mecánica pero no en la mortalidad. Recomendaban implementar programas de uso racional de antibióticos, manejo multidisciplinario de los pacientes, liderados por los grupos de medicina intensiva, con el fin de mejorar los desenlaces clínicos.

En el año 2015 se llevó a cabo una investigación que tuvo como objetivo determinar la etiología y resistencia bacteriana en infección de vías urinarias en pacientes embarazadas atendidas en el servicio de hospitalización de Ginecología y Obstetricia del Hospital Provincial General Puyo durante el periodo de marzo-agosto 2015, el tipo de estudio fue descriptivo-documental-retrospectivo. La información se obtuvo mediante el registro de los urocultivos obtenidos de las historias clínicas de las pacientes gestantes con infección de vías urinarias. En total se investigó 80 pacientes, el mayor porcentaje de infección de vías urinarias en mujeres gestantes es causada por la bacteria *Escherichia Coli* en un 88.2% de los casos estudiados, seguida de *Proteus Mirabilis* en un 8.8% y finalmente *Staphylococo Aureus* en un 2.9%. Con respecto a la distribución de resistencia antibiótica a los diferentes fármacos el 79.4% es resistente a la ampicilina, el 41.2 % al sulfametoxazol-Trimetroprin, el 29,4% a la gentamicina, etc. En cuanto a la sensibilidad, el 94.1%, es sensible a la cefalexina, el 79,4 a la ciprofloxacina, el 73.5% a la ampicilina-sulbactam etc. Se debe tomar en cuenta que la ciprofloxacina no debe ser administrada durante el embarazo. En conclusión: para evitar complicaciones materno-fetales y el uso indiscriminado de antibióticos favoreciendo el surgimiento de cepas resistentes, se propone la realización de una guía de manejo y tratamiento en infección de vías urinarias en el embarazo, basada en los gérmenes más frecuentes aislados en las pacientes del estudio.

La infección urinaria constituye una de las infecciones bacterianas más frecuentes durante la gestación. El compromiso infeccioso del tracto urinario durante el embarazo puede asociarse a complicaciones maternas y perinatales. La bacteriuria asintomática no tratada por ejemplo puede evolucionar a pielonefritis aguda (25% de los casos vs 3-4% de las que sí se tratan). La pielonefritis aguda, por su parte, puede asociarse a insuficiencia renal aguda, sepsis-*shock* séptico y parto prematuro.

Desde el punto de vista microbiológico existen al menos dos aspectos que son importantes de revisar periódicamente con relación al control de una población de

embarazadas. El primero es qué microorganismos están más frecuentemente involucrados en el cuadro. En este sentido la literatura nacional y extranjera es bastante coincidente, y además constante a través del tiempo. Las enterobacterácea son el grupo más importante. Dentro de ellas *Escherichia coli* se describe en más del 80% de los casos. Además, se encuentra *Klebsiella*, *proteus*, enterobacter, etc. Existen, además, otros agentes que siguen en frecuencia, como *Streptococcus* grupo B y *Staphylococcus coagulasa* negativo. El otro aspecto relevante para tener en consideración, y que ha demostrado ser bastante más dinámico que el primero dice relación con la sensibilidad a los diferentes antimicrobianos que se podrían utilizar en las embarazadas para tratar esta patología. La sensibilidad al antibiótico puede diferir de un centro a otro, y, lo que es más importante, puede cambiar a través del tiempo en una misma población, a través de diferentes mecanismos de resistencia que se comentarán más adelante. Este punto tiene gran importancia en la elección del esquema terapéutico cuando se inicia en forma empírica el tratamiento en espera del cultivo.⁸

La importancia en lo anteriormente mencionado radica en que el aumento en la crisis de la resistencia bacteriana perjudicará y hará más difícil el manejo posterior de los procesos infecciosos para las mismas pacientes, conducirá a un problema de salud pública, representará mayores costos hospitalarios y un reto para todo el entorno sanitario.

MARCO TEÓRICO

SEPSIS

FISIOPATOLOGÍA:

La sepsis representa un síndrome clínico complejo resultante de la respuesta nociva del huésped a un proceso infeccioso. En 1992 con el objeto de homogenizar este grupo de pacientes, se establecieron los criterios para reconocer la presencia del SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y se definieron en forma clara los conceptos de sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de sepsis. En ese entonces se estableció que la presencia de por lo menos dos criterios define la presencia clínica del SIRS. Cuando la presencia del SIRS es inducida por una infección se define la condición como sepsis y cuando es inducida por un ataque diferente a una infección (por ej: pancreatitis o trauma) se define como síndrome de sepsis. Se estableció también que la severidad de la sepsis está determinada por la presencia o no de disfunción orgánica y que la presencia de hipotensión refractaria a la administración de líquidos define la presencia de choque séptico. Finalmente, la presencia de más de una disfunción orgánica que requiera soporte terapéutico define la presencia de falla multisistémica.

En la última década se ha aprendido que la definición de SIRS era muy inespecífica, lo cual motivó a un nuevo consenso que se llevó a cabo en Washington D.C. en el 2001 en el cual se hicieron tres recomendaciones: 1. Continuar con las definiciones previamente establecidas de sepsis, sepsis severa, choque séptico y síndrome de sepsis. 2. Redefinir el diagnóstico de choque SIRS. ⁹

El sistema inmune del ser humano es un arsenal de moléculas, células y tejidos especializados en la defensa del cuerpo frente a elementos extraños, incluidos los microorganismos. En este sentido, un agente infeccioso que invade un hospedero susceptible despierta en él una gran variedad de mecanismos inmunológicos, que buscan neutralizar la invasión y mantener así la homeostasis del cuerpo. El proceso básico que se lleva a cabo en esta respuesta es el de la inflamación, que se inicia por las estrategias de reconocimiento de la inmunidad innata y es, a su vez, el evento iniciador de la inmunidad adaptativa. Sin embargo, si esta respuesta inmune no se controla y llega a desarrollarse de manera exagerada y generalizada, produce diversas alteraciones que pueden representar incluso un riesgo para la vida del hospedero. Esta respuesta sistémica recibe el nombre de sepsis y representa la otra cara de la respuesta inmune al dejar de ser un mecanismo benéfico y convertirse en sí misma en una

condición deletérea. El desarrollo de la sepsis está determinado por las características del hospedero y por los factores intrínsecos del patógeno. Hasta ahora, la teoría más aceptada sobre la fisiopatología de la sepsis sostiene que esta representa una respuesta inflamatoria amplificada que sobrepasa los mecanismos de regulación negativa. No obstante, se ha propuesto que en la sepsis realmente subyace un estado de inmunosupresión. El evento iniciador de la respuesta inflamatoria es el reconocimiento de los componentes estructurales o de las toxinas del agente infeccioso por el sistema inmune del hospedero, que conduce a la secreción de un gran número de mediadores que funcionan de forma autocrina, paracrina y endocrina, para activar las vías de la inflamación y la coagulación. El resultado de esta activación son los efectos biológicos, que se traducen en las manifestaciones clínicas observadas en los pacientes sépticos.

A continuación, se describen los diferentes procesos inmunológicos que ocurren durante la infección y que conducen a la sepsis.^{10, 11}

Reconocimiento y activación:

Generalmente la sepsis se inicia con la diseminación de microorganismos responsables de una infección local, generalmente en la piel o en los tractos digestivo, respiratorio o genitourinario, o bien son introducidos directamente en la circulación por catéteres intravasculares. Los componentes estructurales del microorganismo expresan rearrreglos moleculares altamente conservados, conocidos como PAMP (por la sigla en inglés de pathogen associated molecular patterns), que cumplen funciones vitales y son exclusivos del metabolismo microbiano. Algunos de los más conocidos son: el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas, el peptidoglicano (PGN) y el ácido lipoteicoico (LTA) de las grampositivas, el lipoarabinomanán de las micobacterias, el zimosán de la pared de las levaduras, el ADN bacteriano hipometilado rico en secuencias específicas que contiene los dinucleótidos citosina y guanina en forma no metilada (motivos CpG), el ARN viral de cadena simple o doble y la flagelina de las bacterias flageladas. Por su parte, el hospedero normal reconoce estas características moleculares por medio de los receptores de reconocimiento de PAMP (PRR, por la sigla en inglés de pathogen recognition receptors), presentes de manera soluble y en la superficie de células de la inmunidad innata.^{12, 13}

Respuesta inflamatoria:

Con la activación de los PRR (por sus siglas en inglés: pathogen recognition receptors) se libera una gran cantidad de mediadores que conducen a activar directamente las células de la inmunidad innata y a inducir la respuesta inmune adquirida mediante la maduración de las CD (células de la inmunidad) y la modulación de la respuesta de los linfocitos T (LT) CD4+ hacia Th1 (Linfocitos T Helper 1).

Citocinas:

Son proteínas que median un gran número de funciones en diferentes grupos celulares. Los fagocitos mononucleares son una de las principales fuentes de citocinas proinflamatorias una que vez han reconocido los PAMP. A continuación, se describen las principales citocinas inflamatorias involucradas en la sepsis.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α):

Lo producen los neutrófilos, células endoteliales, mastocitos y células asesinas naturales (NK). La administración de esta citocina a animales de experimentación no infectados puede inducir las alteraciones patológicas observadas en la sepsis. Los estímulos para la liberación de este mediador incluyen los PAMP, la fracción C5a del complemento, la IL-1 y el mismo TNF- α . Este produce fiebre, aumenta la concentración de catecolaminas, activa neutrófilos, células endoteliales, monocitos y macrófagos, induce actividad procoagulante y estimula la liberación de otras citocinas, mediadores lipídicos y factores de crecimiento. El nivel plasmático de esta citocina aumenta tempranamente durante la sepsis, pero disminuye después de algunas horas.

Interleucina-1 beta (IL-1 β):

Su amplio rango de efectos biológicos incluye: activación de linfocitos B (LB) y LT, células NK, células endoteliales, neutrófilos y osteoclastos; induce la secreción de otras citocinas, factores de crecimiento y catecolaminas; estimulación del catabolismo, que lleva a hipertrigliceridemia; aumento de la temperatura corporal y, en dosis altas, puede causar hipotensión, leucopenia, congestión pulmonar e incluso la muerte.

Interleucina-6 (IL-6):

Si bien no induce por sí sola las características del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), es un marcador importante de inflamación pues, a diferencia del TNF- α , su concentración plasmática se mantiene alta en el tiempo. La liberan monocitos, macrófagos, células endoteliales, astrocitos, fibroblastos, LT y LB. Conduce a la producción hepática de reactantes de fase aguda e interviene en la diferenciación de los LB, la activación de los LT y la liberación del factor tisular (FT).

Interleucina-12 (IL-12):

Participa en el establecimiento de la respuesta Th1 y en la producción de IFN- γ por los LT y las células NK. También se la ha relacionado con hepatomegalia y esplenomegalia, leucopenia y anemia. En el choque séptico por *Neisseria meningitidis* el nivel plasmático de IL-12 se relaciona con el pronóstico y la gravedad de la enfermedad.

Interferón gamma (IFN- γ):

En los estadios iniciales de la inflamación, las células NK producen IFN- γ y, a medida que se desarrolla la respuesta inmune, los LT CD4+ Th1 se convierten en la principal fuente de este mediador. La combinación de TNF- α e IFN- γ conduce a una activación óptima de los macrófagos, que los convierte en células microbidas potentes.

Factor inhibidor de la migración de macrófagos (MIF):

Lo secretan las células epiteliales pulmonares y renales, los macrófagos y los eosinófilos tras la exposición a citocinas proinflamatorias y a PAMP. Esta sustancia estimula la secreción de citocinas proinflamatorias, de óxido nítrico (NO) y de mediadores lipídicos. Se lo ha considerado un predictor importante del pronóstico de los pacientes sépticos, pues el aumento de su concentración plasmática se relaciona con manifestaciones clínicas graves y mortalidad precoz.

Quimiocinas:

Cumplen un papel importante durante la inflamación, porque facilitan la migración leucocitaria y median otros procesos como la angiogénesis y la degranulación de leucocitos. La interleucina-8 (IL-8) es una quimiocina liberada por monocitos, macrófagos, neutrófilos, células

endoteliales y epiteliales estimuladas por PAMP, TNF- α o IL-1, cuyos principales efectos son la quimiotaxis y la activación de los neutrófilos. La proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1, por la sigla en inglés de monocyte chemoattractant-1 protein) es otra quimiocina importante en sepsis por su potente acción quimioatrayente sobre las células mononucleares. Varios estudios demuestran que las concentraciones de estas quimiocinas se relacionan con la gravedad y el pronóstico de la sepsis, por lo que podrían considerarse útiles en el diagnóstico. ^{12,13}

Sistema del complemento:

La activación del complemento por las diferentes vías lleva a la formación de las anafilotoxinas C3a, C4a y C5a que incrementan la permeabilidad vascular e inducen en los mastocitos y los basófilos la liberación de histamina, TNF- α , PAF (factor activador de plaquetas, por la sigla en inglés de platelet-activating factor), prostaglandinas y leucotrienos. Además, C5a es un factor quimiotáctico potente para células inflamatorias. Las anafilotoxinas también pueden formarse por la acción de la calicreína, la elastasa, la trombina y la plasmina, que pueden fraccionar a C3 y C5. Durante la sepsis, el complemento es uno de los principales mediadores del daño tisular. En los casos fulminantes por *Neisseria meningitidis* se ha evidenciado una activación excesiva de este sistema. En modelos animales, la neutralización con anticuerpos del receptor para la fracción C5a protege de la muerte por sepsis. También se han utilizado inhibidores de C1q, de la lectina ligadora de manosa (MBL, por la sigla en inglés de mannose-binding lectin) y de factor D con resultados promisorios, aunque su aplicación en humanos aún es incipiente.

Mediadores lipídicos:

Los diversos estímulos inflamatorios conducen a la activación de la enzima citoplasmática fosfolipasa A2 (PLA-2, por la sigla en inglés de phospholipaseA2), que cataliza la hidrólisis de los fosfolípidos de la cara interna de la membrana celular liberando ácido araquidónico (ARA, por la sigla en inglés de arachidonic acid), que puede ser metabolizado por la cicloxigenasa, produciendo prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y prostaciclina, o por la lipoxigenasa, generando leucotrienos. Durante la inflamación, las principales fuentes de prostaglandinas son las plaquetas, los macrófagos, las células endoteliales y los mastocitos; los leucotrienos son producidos esencialmente por los mastocitos, los neutrófilos y los macrófagos. Durante la sepsis se ha visto un aumento en la actividad de la PLA-2 en los neutrófilos y en la

concentración de TX y prostaciclina. Se han utilizado los inhibidores de la cicloxigenas, como el ibuprofeno, en pacientes sépticos y, si bien han disminuido los niveles de TX y prostaciclina, no han demostrado mejoría en el pronóstico ni en la mortalidad. ^{12,13}

Radicales libres:

Son átomos o moléculas con un electrón desapareado lo que les confiere gran inestabilidad y alta reactividad, que los convierten en tóxicos. Las células fagocíticas producen las especies reactivas del oxígeno (ROS, por la sigla en inglés de reactive oxygen species) y del nitrógeno (RNS, por la sigla en inglés de reactive nitrogen species) que juegan un papel importante en la destrucción de los agentes infecciosos. Durante la sepsis se encuentran aumentadas las concentraciones de estos dos tipos de sustancias y representan un riesgo para el hospedero, pues tienen relación con el daño celular y tisular.

Óxido nítrico (NO):

Es un RNS que se produce a partir del aminoácido L-arginina, gracias a la acción de las enzimas óxido nítrico-sintasas (NOS, por la sigla en inglés de nitric oxide synthases). Existen tres tipos de NOS: I o neuronal (n-NOS), II o inducible (iNOS) y III o endotelial (eNOS). La iNOS solo se activa durante la inflamación, gracias a la estimulación que producen el LPS, la IL-1, el TNF- α y el IFN- γ , y genera NO en gran cantidad y por un período prolongado. En la sepsis, las principales fuentes de NO (inducible) son los neutrófilos y las células endoteliales. El NO contribuye a la hipotensión característica del choque séptico, porque altera la contractilidad vascular con lo que favorece la vasodilatación e induce la disfunción miocárdica. Cuando se encuentra en concentración alta, el NO reacciona con el O₂ y forma peroxinitrito, un producto tóxico que causa daño tisular. La terapia con inhibidores selectivos y no selectivos de NOS ha mostrado que mejora los parámetros hemodinámicos de los pacientes sépticos, pero ha aumentado significativamente la tasa de mortalidad; ello sugiere que, además de ser deletéreo, el NO tiene algún papel protector, posiblemente como inmunomodulador. ¹⁴

Activación de la coagulación:

El desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID) es común en los pacientes con sepsis, con una prevalencia que oscila entre 16% y 38%. La CID se caracteriza por la activación sistémica de la coagulación, que lleva a la formación intravascular de fibrina y a la disminución de las plaquetas y de factores de la coagulación; como resultado se producen

trombos que pueden ocluir los vasos sanguíneos, dificultando en última instancia el aporte de oxígeno a las células y promoviendo el desarrollo de la disfunción orgánica. Con el tiempo también se producen hemorragias graves que resultan del consumo masivo y subsecuente agotamiento de los factores de la coagulación y de las plaquetas. Durante la sepsis, los neutrófilos, las células endoteliales y especialmente los monocitos activados producen grandes cantidades de factor tisular (FT), activando la coagulación por la vía extrínseca. Además, se encuentran alteradas la actividad y la concentración de las proteínas anticoagulantes antitrombina (AT), inhibidor de la vía del TF (TFPI, tissue factor pathway inhibitor) y proteína C reactiva (PCR). Con respecto al sistema fibrinolítico, el TNF- α y la IL-1 estimulan la liberación del activador tisular del plasminógeno (TPA, por la sigla en inglés de tissue plasminogen activator) y del activador del plasminógeno similar a urocinasa (UPA, por la sigla en inglés de urokinase-like plasminogen activator), que activan el plasminógeno y degradan la fibrina.

Cascada antiinflamatoria:

Durante la sepsis, el proceso inflamatorio es seguido de una respuesta antiinflamatoria, conocida como síndrome de respuesta antiinflamatoria compensadora (CARS, por la sigla en inglés de compensatory antiinflammatory response syndrome) o inmunoparálisis. En esta respuesta se produce la liberación de citocinas con propiedades antiinflamatorias, como IL-4, IL-10 e IL-13, el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) y el factor transformante de crecimiento beta (TGF- β , por la sigla en inglés de transforming growth factor beta).

DEFINICIONES

Los términos relacionados a sepsis se utilizan a menudo indistintamente tanto en la literatura general y obstétrica. En 1992, el American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/ SCCM) publicaron el informe de consenso basado en un panel convocado para estandarizar las definiciones para la clasificación de la sepsis. Así, en 2001 una organización internacional de especialistas en el cuidado crítico, revisaron las definiciones de sepsis y condiciones relacionadas en un esfuerzo por mejorarlas, las cuales se revisan de nuevo en el 2008 y 2012 en el consenso de la “Campaña Sobreviviendo a la Sepsis” publicando los criterios diagnósticos. ¹⁵

Infección: Como un fenómeno microbiológico caracterizado por la respuesta inflamatoria a la presencia de microorganismos o a la invasión de tejidos normalmente estériles del

huésped por los mismos.

Bacteriemia: Que es la presencia de bacterias viables en la sangre confirmada por medio de cultivos y que puede ser transitoria.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)

Es una respuesta inflamatoria diseminada ante una variedad de insultos clínicos severos, los que pueden ser infecciosos o no. Este se reconoce por la presencia de dos o más de los siguientes parámetros: Temperatura $> 38,3^{\circ} \text{C}$ o $< 36^{\circ} \text{C}$, Frecuencia cardiaca > 90 latidos/min, Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, leucocitos > 12.000 células/mm³, < 4000 células/mm³, o > 10 por ciento de formas inmaduras (bandas).

Sepsis: Se define como la presencia (probable o documentada) de infección junto con manifestaciones sistémicas de infección.

Sepsis severa: Se define como sepsis más disfunción de órgano o tejido o hipoperfusión inducida por sepsis.

Choque séptico: Se define como hipotensión persistente inducida por sepsis a pesar de una adecuada reanimación con líquidos. La hipoperfusión tisular inducida por sepsis se define como la hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria. La hipotensión inducida por sepsis se define como una presión arterial sistólica (PAS) < 90 mmHg o presión arterial media (PAM) < 70 mmHg o una disminución de la PAS > 40 mmHg o menos o dos desviaciones estándar debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión.

INFECCIÓN URINARIA

La infección de las vías urinarias constituye una de las infecciones más frecuentes durante el embarazo. Los microorganismos involucrados son principalmente las enterobacterias, entre ellas *Escherichia coli* (80% de los casos), *Klebsiella ssp*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter ssp*. Existen además otros agentes que siguen en frecuencia, como ser *Streptococcus* del grupo B y *Staphylococcus coagulasa negativo*.¹⁶

Durante el 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 ureteral y vesical que se asocia a un aumento del volumen urinario en la vejiga aumentando

su capacidad vesical y disminuyendo su vaciamiento (éstasis urinaria), 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 lo que favorece la aparición de los gérmenes, aumento del reflujo vesicoureteral, 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, múltipara, y de bajo nivel socioeconómico, pero sobre todo en aquellas con historia previa de infección urinaria. 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. Aumenta el riesgo de parto prematuro y de recién nacido de bajo peso al nacer. La mortalidad fetal más alta se presenta cuando la infección ocurre durante los 15 días que anteceden al parto. Por lo expuesto anteriormente, la detección y el tratamiento temprano de las IU en las embarazadas es una prioridad.

La infección urinaria desde el punto de vista clínico puede presentarse como una infección asintomática: Bacteriuria asintomática del embarazo, o como una infección sintomática: cistitis y pielonefritis gravídicas.¹⁷

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.

Cistitis: Se caracteriza por la presencia de disuria, polaquiuria, micción urgente acompañado de dolor suprapúbico, orina maloliente y en ocasiones hematuria. No existe clínica de infección del tracto urinario superior, cuando se asocia a dolor lumbar, signos sistémicos de infección y fiebre indican siempre afectación renal.

Pielonefritis aguda: es una infección de la vía excretora alta y del parénquima renal de uno o ambos riñones, suele presentarse en el último trimestre y casi siempre secundaria a una BA no diagnosticada o no tratada correctamente. Es la forma más grave de presentación de la infección del tracto urinario. La clínica incluye la sintomatología de la cistitis más alteración del estado general, fiebre, sudación, escalofríos y dolor lumbar intenso y constante. A la exploración física hay puñopercusión lumbar homolateral positiva. **El 2 - 3% desarrollará shock séptico, con la consiguiente gravedad para la madre y el feto.**

DIAGNÓSTICO:

Diagnóstico de bacteriuria asintomática:

El urocultivo al principio del embarazo es el procedimiento diagnóstico de elección, el momento para hacerlo es al final del primer trimestre a inicio del segundo entre las 9 y 17 semanas. Si éste revela más de 100.000 UFC/ ml de un único microorganismo considerado uropatógeno, es suficiente para el diagnóstico de BA. La presencia de más de una especie bacteriana, así como bacterias que normalmente no causan bacteriuria asintomática, es indicativo de contaminación.¹⁸

En caso de contajes entre 10.000 y 100.000 UFC/ ml debe repetirse el cultivo. En caso de un urocultivo negativo, el control se hará mensualmente con examen general de orina. Es infrecuente que después de un urocultivo negativo en la rutina diagnóstica del primer trimestre, desarrollen una infección sintomática. En caso de urocultivo positivo se dará el tratamiento antibiótico y se realizará control con urocultivo y examen general de orina a las 2 semanas de terminado el tratamiento, y continuará con urocultivo y examen general de orina mensuales durante el resto del embarazo. La persistencia de un urocultivo positivo después del tratamiento sugiere infección del parénquima renal.

Diagnóstico de cistitis:

Se describen cuatro síntomas y un signo que incrementan significativamente la probabilidad de infección urinaria: Disuria, Polaquiuria, Hematuria, Dolor lumbar, Dolor a la palpación en el ángulo costovertebral. A su vez, cuatro síntomas y un signo disminuyen la probabilidad de infección urinaria: Ausencia de disuria, Ausencia de dolor lumbar, Historia de flujo o irritación vaginal, evidencia al examen genital de flujo vaginal. El análisis de orina suele mostrar: Sedimento: piuria (en general > 3 leucocitos por campo de 40 aumentos) - Urocultivo positivo (> 100.000 UFC/ ml).

Diagnóstico de Pielonefritis aguda:

La clínica se confirma con el urocultivo con > 100.000 UFC/ ml de orina. En el sedimento se encuentra leucosituria, también puede haber cilindros leucositarios, proteinuria y hematíes. La paciente presenta además dolor costovertebral con puñopercusio positiva, fiebre, náuseas y vómitos.

CRITERIOS DE SEPSIS

Extraído de las Guías Clínicas de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia FLASOG: 2013, GUÍA Nº 1

| | |
|--|--|
| <p>A. Variables generales</p> <ul style="list-style-type: none">• Fiebre (>38,3 * C)• Hipotermia (temperatura central <36* C)• Frecuencia cardiaca mayor a 90 por minuto o mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal para la edad.• Taquipnea• Alteración del estado mental• Edema significativo o balance hídrico positivo (Mayor de cc/kg por más de 24 horas)• Hiperglicemia (glicemia mayor a 140 mg/dl o 7,7 mmol/L) en ausencia de diabetes | <p>B. Variables Inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none">• Leucocitosis (recuento de leucocitos >12.000 mm³)• Leucopenia (recuento de leucocitos <4000 mm³)• Recuento de glóbulos blancos normal con más de 10% de formas inmaduras• Proteína C-reactiva plasmática mayo de 2 desviaciones estándar del valor normal• Procalcitonina plasmática mayor de 2 desviaciones estándar del valor normal. |
| <p>C. Variables hemodinámicas</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipotensión arterial (PAS <90 mmHg, PAM <70 mmHg, o una disminución de la PAS > 40 mmHg en adultos) | <p>E. Variables de perfusión tisular Hiperlactatemia (>1 mmol/L) Disminución del llenado capilar o piel marmórea</p> |
| <p>D. Variables de disfunción de órganos</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂<300)• Oliguria aguda (diuresis <0,5 ml /kg/h al menos 2 horas a pesar de resucitación adecuada con fluidos)• Aumento de la creatinina >0,5 mg/dL o 44,2 mmol/L• Anormalidades de la coagulación (INR>1,5 o TTPa> 60 segundos)• Íleo (ausencia de ruidos intestinales)• Trombocitopenia (recuento de plaquetas <100.000 mm)• Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total en plasma >4 mg/dl o 70 mmol/L) | <p>Tabla 2 Criterios de sepsis severa Definición sepsis severa = sepsis inducida por hipoperfusión tisular o disfunción de órganos (cualquiera de los siguientes secundarios a infección).</p> <ul style="list-style-type: none">• Sepsis inducida por hipotensión• Lactato por encima de los límites superiores normales de laboratorio.• Excreta de orina <0,5 ml/kg/h durante más de 2 horas a pesar una adecuada resucitación con fluidos.• Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ <250 en ausencia de neumonía como fuente de infección.• Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ <200 en presencia de neumonía como fuente de infección• Creatinina >2,0 mg/dl (176,8 mmol/L)• Bilirrubina >2 mg/dl (34,2 mmol/L)• Recuento de plaquetas <100.000 mm³• Coagulopatía (cociente internacional normalizado INR >1,5) |

EPIDEMIOLOGÍA

La sepsis es una de las cinco primeras causas de muerte relacionada con el embarazo en todo el mundo, sin embargo, en la actualidad la literatura de sepsis en el embarazo es escasa, con estudios disponibles limitados y predominantemente retrospectivos, por lo que definir con precisión la prevalencia y mortalidad es difícil y toda información disponible debe interpretarse con cautela. Afortunadamente, el choque séptico es poco frecuente en el embarazo, que ocurre en 0.002-0.01% de todos los partos, y sólo 0.3-0.6% de las pacientes reportadas con sepsis están embarazadas. Incluso en pacientes obstétricas con bacteriemia documentada el choque séptico se produce en 0-12% de estos casos y las tasas de mortalidad aumentan gradualmente de acuerdo con la gravedad de la enfermedad, a incidencia de sepsis obstétrica es diferente en países desarrollados y subdesarrollados, variando desde 0,96 hasta 7,04 por mujeres de edad entre 15 y 49 años. Las tasas de mortalidad estimada oscilaron desde 0,01 hasta 28,46 por 100.000 mujeres de entre 15 y 49 años. ¹⁹

La principal patología no obstétrica relacionada con sepsis en la gestante es la infección urinaria; sin embargo, en países como el nuestro es importante tener en cuenta patologías infecciosas tropicales tipo malaria como originaria de la sepsis. La sepsis obstétrica es, principalmente, el resultado de infecciones pélvicas debidas a corioamnionitis, endometritis, infecciones de la herida quirúrgica, aborto séptico o infección del tracto urinario. El factor de riesgo más habitual para la sepsis obstétrica es la cesárea; la tasa de esta parece estar incrementándose en todo el mundo. ¹⁹

FACTORES PREDISPONENTES ²

Entre los factores que predisponen al desarrollo de sepsis y choque séptico (CHS) en pacientes obstétricas se encuentran:

- Empleo de procedimientos invasivos, tanto diagnósticos como terapéuticos, durante el periodo gestacional.
- Complicaciones agudas del embarazo que requieren el uso de catéteres intravenosos a permanencia.
- Aumento en el número de cesáreas.
- Selección de bacterias resistentes a diversos antibióticos y por tanto de mayor virulencia en los hospitales que atienden pacientes obstétricas.

- Un mayor número de pacientes que reciben tratamiento con medicamentos inmunosupresores y que se embarazan.
- Incremento en la supervivencia de mujeres con enfermedades crónicas debilitantes crónicas y que se embarazan. La sepsis y el choque séptico durante el embarazo pueden ser resultado tanto de factores obstétricos como no obstétricos, así como de condiciones que complican el embarazo, el parto y el puerperio.¹⁰ La sepsis en las mujeres embarazadas, principalmente, es el resultado de infecciones pélvicas, como corioamnionitis, endometritis, infección en la herida quirúrgica, aborto séptico o infecciones del tracto urinario (*Cuadros I y II*).

Cuadro I. Factores de riesgo para sepsis en pacientes obstétricas.

| A. Factores obstétricos |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> a. Amniocentesis otros procedimientos invasivos intrauterinos b. Cerclaje cervical c. Ruptura de membranas prolongadas d. Trabajo de parto prolongado e. Múltiples tactos vaginales (>5) f. Trauma vaginal g. Cesárea |
| B. Factores de la paciente |
| <ul style="list-style-type: none"> a. Obesidad b. Alteraciones en la tolerancia a la glucosa c. Diabetes mellitus d. Alteraciones inmunológicas e. Tratamiento con medicamentos inmunosupresores f. Desnutrición y anemia g. Infecciones cervicovaginales h. Antecedentes de infección pélvica i. Insuficiencia renal j. Insuficiencia hepática k. Uso previo de antibiótico de amplio espectro |
| Modificado de: Lucas D, Robinson P, Nel M, int J Obstet Anesth. 2012;21;56 |

Cuadro II. Causas de sepsis en obstétrica.

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 1. Causas Obstétricas <ul style="list-style-type: none"> a. Corioamnionitis b. Endometritis c. Aborto séptico d. Infección de la episiotomía e. Infección de la herida quirúrgica f. Tromboflebitis pélvica séptica 2. Causas no relacionadas al aparato genital <ul style="list-style-type: none"> a. Pielonefritis b. Apendicitis c. Colecistitis d. Infección de mama (mastitis/abscesos) 3. Causas no obstétricas <ul style="list-style-type: none"> a. Neumonía b. VIH c. Tuberculosis d. Influenza e. Hepatitis viral |
| Modificado de: Lucas D, Robinson P, Nel M, int J Obstet Anesth. 2012;21;56 |

Tabla 1. Causas de sepsis severa y choque séptico durante el embarazo y el puerperio

| | |
|---|---|
| 1. Pielonefritis aguda | |
| 2. Retención de productos de concepción | Aborto séptico Manejo conservador de placenta acreta, increta o percreta |
| 3. Corioamnionitis o endometritis | Gangrena gaseosa Absceso pélvico |
| 4. Neumonía | Ejemplos bacterianos <ul style="list-style-type: none"> • Estafilococos • Neumococos • Micoplasma • Legionella Ejemplos virales <ul style="list-style-type: none"> • Influenza • H1N1 • Herpes • Varicela |
| 5. Fascitis necrosante | Incisión abdominal Episiotomía Laceración perineal |
| 6. Etiología intraperitoneal no obstétrico | Ruptura apendicular o apendicitis aguda Infarto intestinal Colecistitis aguda Pancreatitis necrosante |

7

La sepsis en obstetricia es causada generalmente por bacterias Gram negativas, pero también puede ser ocasionada por bacterias Gram positivas, hongos e incluso virus. En cerca del 50% de los pacientes con choque séptico (CHS) no se identifica la etiología de la infección; en los pacientes con aislamiento del agente etiológico, los bacilos Gram negativos (BGN) se identifican entre el 30 y 80% de los casos, mientras que las bacterias Gram positivas (BGP) se aíslan sólo del 5 al 25% de los casos. En pacientes obstétricas la sepsis, en la mayoría de ocasiones, se desarrolla de manera secundaria a infecciones del aparato genital, en las cuales los agentes etiológicos más comunes son: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter sp*, *Enterococcus faecalis* y bacterias anaerobias. En otros casos, la infección grave puede tener su origen en vías urinarias, tracto gastrointestinal, vías biliares y aparato respiratorio; en estos casos, los agentes etiológicos involucrados incluyen: *Escherichia coli*,

Klebsiella pneumoniae, *Proteus sp*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* y bacterias anaerobias. ¹

Tabla 4. Patógenos implicados en shock séptico en obstetricia

Cocos Gram-positivos

- **Neumococo Streptococcus, grupos A, B, y D**
- **Staphylococcus aureus**

Bacilos Gram-negativos

- **Escherichia coli**
- **Hemophilus influenzae**
- **Especies de Klebsiella**
- **Especies de Enterobacter**
- **Especies de Proteus**
- **Especies de Pseudomonas**
- **Especies de Serratia**

Bacilos Gram-positivos

- **Listeria monocytogenes**

Anaerobios

- **Especies de Bacteroides**
- **Clostridium perfringens**
- **Especies de Fusobacterium**
- **Peptococcus**
- **Peptostreptococcus**

MANEJO

El concepto más importante del manejo de pacientes con sepsis o choque séptico (CHS), propuesto en las Guías de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis, es que el tratamiento de estos padecimientos se debe organizar en dos conjuntos de acciones: el inicial se debe completar dentro de las primeras seis horas desde el inicio de la atención del paciente, y el segundo conjunto se llevará a cabo dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos. La detección temprana de la sepsis, así como una intervención oportuna, pueden mejorar el pronóstico y la supervivencia en la sepsis y el CHS, además de considerar que la mayoría de estos pacientes requieren ingreso en la UCI. ³

Reanimación inicial

Se recomienda la reanimación protocolizada y cuantitativa de pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis (definida en este documento como hipotensión que persiste después de sobrecarga líquida inicial o concentración de lactato en sangre ≥ 4 mmol/L).

Durante las primeras 6 horas de reanimación, los objetivos de la reanimación inicial de hipoperfusión inducida por sepsis deben incluir todos los puntos:

PVC 8–12mm Hg

PAM \geq 65mm Hg

Diuresis \geq 0,5 mL/kg/hr

Saturación de oxígeno de la vena cava superior (Scvo2) o saturación de oxígeno venosa mixta (SvO2) 70 % o 65 %, respectivamente.

Sugerimos dirigir la reanimación para normalizar el lactato en pacientes con niveles de lactato elevados como marcador de hipoperfusión tisular.

A. Detección sistémica de sepsis y mejora del rendimiento

1. Se debe evaluar a pacientes gravemente enfermos y posiblemente infectados en busca de sepsis grave para permitir la aplicación precoz del tratamiento de sepsis.

Diagnóstico

se deben realizar cultivos antes del tratamiento antibiótico si no se causan retrasos (> 45 min) en el comienzo de la administración antibiótica. Al menos dos conjuntos de hemocultivos (en frascos aerobios y anaerobios) antes del tratamiento antibiótico, con al menos uno recogido por vía percutánea y otro recogido a través de cada dispositivo de acceso vascular, a menos que el dispositivo se haya insertado recientemente (<48horas). Uso del ensayo 1,3 beta-D-glucano, ensayos de anticuerpos manano y antimanano, si se encuentran disponibles, y la candidiasis invasiva en el diagnóstico diferencial como causa de la infección.

Estudios de imágenes realizados con urgencia para constatar el posible foco de la infección.

B. Tratamiento antibiótico

1. La administración de antibióticos intravenosos efectivos dentro de la primera hora después del reconocimiento de choque septicémico y sepsis severa sin choque septicémico debería ser el objetivo del tratamiento.

Se debe escoger adecuadamente el antibiótico que se va a utilizar en una paciente con sepsis mejora notablemente el pronóstico y sus resultados, por lo que se recomienda iniciar con antibiótico de amplio espectro como, por ejemplo, piperacilina tazobactam, 4,5 gramos IV cada 6 horas o meropenem, 1 a 2 gramos cada 8 horas. En caso de no disponer de los

antibióticos anteriores, se puede usar el antibiótico de mayor espectro que posea la institución, como, por ejemplo: clindamicina 600 mg IV cada 6 horas más gentamicina 240 mg IV día. En los casos específicos en los que el mejor fármaco para la madre no sea seguro para el feto, como las quinolonas, pero sea la única opción, se debe administrar prevaleciendo la salud materna, previo consentimiento informado. Reevaluar la posibilidad de desescalar el antibiótico de acuerdo con resultados de cultivos y antibiogramas, dado que de esta forma disminuyen el riesgo de resistencia bacteriana, los costos y la toxicidad. ³

2. El uso de niveles bajos de procalcitonina o biomarcadores similares para asistir al médico en la interrupción de antibióticos empíricos en pacientes que parecen ser septicémicos, pero que no tienen evidencia posterior de infección.

3. Tratamiento empírico combinado para pacientes neutropénicos con sepsis grave y para pacientes con patógenos bacterianos difíciles de tratar y resistentes a varios fármacos, como *Acinetobacter* y *Pseudomonas* spp. Para los pacientes seleccionados con infecciones severas asociadas con insuficiencia respiratoria y choque septicémico, la politerapia con un espectro extendido de betalactámicos y un aminoglucósido o fluoroquinolona se sugiere para bacteriemia de *P. aeruginosa*. De modo similar, una combinación más compleja de betalactámicos y un macrólido se sugiere para pacientes con choque septicémico de infecciones septicémicas de *Streptococcus pneumoniae*. ^{3 1}

4. El tratamiento de combinación empírica no debe administrarse durante un período superior a 3–5 días. La reducción de la dosis al tratamiento más apropiado de agente individual debe realizarse tan pronto como se conozca el perfil de sensibilidad. ³

5. La duración del tratamiento normalmente es de 7 a 10 días si está clínicamente indicado; las tandas más largas pueden ser apropiadas en pacientes que tienen una respuesta clínica lenta, focos de infección no drenados, bacteriemia con *S. aureus*; algunas infecciones fúngicas y víricas, o deficiencias inmunitarias; incluida la neutropenia. ^{19 3}

6. El tratamiento antivírico se inicie tan pronto como sea posible en pacientes con sepsis grave o choque septicémico de origen vírico.

7. Los agentes antimicrobianos no se deben utilizar en pacientes con estados inflamatorios graves en los que se determinó causa no infecciosa.

C. Control de fuente

1. El diagnóstico anatómico específico de infección que requiera consideración sobre el control de una fuente emergente se busque y diagnostique o se excluya tan pronto como sea posible, y que se realice una intervención para el control de fuente dentro de las primeras 12 horas desde el diagnóstico, de ser posible.

2. Si los dispositivos de acceso intravascular son una posible fuente de sepsis severa o choque septicémico, deberían extraerse de inmediato después de que se hayan establecido otros accesos vasculares.

G. Tratamiento con fluidos para sepsis grave ³¹⁷

1. Cristaloides como la opción inicial de fluidos en la reanimación de sepsis severa y choque septicémico.

2. Evitar el uso de hidroxietilalmidón para la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico.

3. Albúmina en la reanimación con fluidos de sepsis severa y choque septicémico cuando los pacientes requieren cantidades importantes de cristaloides.

4. Sobrecarga líquida inicial en pacientes con hipoperfusión tisular inducida por sepsis con sospecha de hipovolemia para alcanzar un mínimo de 30 ml/kg de cristaloides (una porción de esto puede ser un equivalente de albúmina).

5. La técnica de sobrecarga líquida debe aplicarse donde se continúe con la administración de fluidos, siempre que exista una mejora hemodinámica basada en variables dinámicas

H. Vasopresores

1. Tratamiento con vasopresores al inicio para lograr un objetivo de presión arterial media (PAM) de 65 mm Hg.

2. Norepinefrina como vasopresor de primera elección.

3. Epinefrina (añadida a la norepinefrina o como posible sustituto de esta) cuando se necesita otro agente para mantener una presión arterial adecuada (grado 2B).

4. Se pueden añadir 0,03 U/min de vasopresina a norepinefrina (NE) con el intento de aumentar la PAM o disminuir la dosis de NE.

5. La vasopresina de baja dosis no se recomienda como vasopresor inicial único para el tratamiento de hipotensión inducida por sepsis y las dosis de vasopresina más altas que 0,03 0,04 U/min deben reservarse para tratamientos de rescate (fracaso al tratar de lograr una PAM adecuada con otros agentes vasopresores).

6. Dopamina como agente vasopresor alternativo a norepinefrina solo en pacientes sumamente seleccionados (por ej., pacientes con riesgo bajo de taquiarritmias y bradicardia absoluta o relativa).

7. No se recomienda fenilefrina en el tratamiento de choque septicémico excepto en las siguientes circunstancias:

- norepinefrina asociada con arritmias graves.
- Gasto cardíaco alto y presión arterial continuamente baja,
- como tratamiento de rescate cuando la combinación de fármacos inotrópicos/vasopresores y vasopresina de baja dosis no logra el objetivo PAM.

8. No utilizar dopamina de baja dosis para protección renal.

Todos los pacientes que requieren vasopresores deben tener un catéter arterial colocado tan pronto como sea posible si se dispone de recursos. ³

I. Tratamiento con inotrópicos

Se debe administrar o incorporar un tratamiento de prueba con perfusión de dobutamina de hasta 20 µg/kg/min al vasopresor (si se usa) en presencia de:

- Disfunción miocárdica, como lo indican las presiones cardíacas de llenado elevadas y bajo gasto cardíaco,
- signos continuos de hipoperfusión, a pesar de lograr un volumen intravascular adecuado y PAM adecuada. ³

J. Corticosteroides:

1. No utilizar hidrocortisona intravenosa como tratamiento de pacientes adultos con choque septicémico si la reanimación con fluidos adecuada y el tratamiento con vasopresores son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámico, sugerimos solo hidrocortisona intravenosa en una dosis de 200 mg por día.

K. Administración de hemoderivados:

1. Una vez que se resolvió la hipoperfusión tisular y en ausencia de circunstancias atenuantes, tales como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda o arteriopatía coronaria

isquémica, recomendamos que la transfusión de eritrocitos se lleve a cabo cuando la concentración de hemoglobina disminuya a $< 7,0\text{g/dl}$ para lograr un objetivo de concentración de hemoglobina de $7,0$ a $9,0\text{g/dl}$ en adultos.

2. No utilizar eritropoyetina como tratamiento específico de anemia asociada con sepsis grave.
3. No utilizar el plasma fresco congelado para corregir las anomalías de coagulación en las pruebas de laboratorio en ausencia de hemorragia o procedimientos invasivos planificados.
4. No utilizar antitrombina para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico.
5. En pacientes con sepsis grave, administrar de manera preventiva plaquetas cuando los recuentos sean $< 10\,000/\text{mm}^3$ ($10 \times 10^9/\text{l}$) en ausencia de hemorragia aparente. Sugerimos la transfusión de plaquetas a modo de prevención cuando los recuentos sean $< 20\,000/\text{mm}^3$ ($20 \times 10^9/\text{L}$) si el paciente presenta un riesgo significativo de hemorragia. Se recomiendan recuentos plaquetarios más elevados ($\geq 50\,000/\text{mm}^3$ [$50 \times 10^9/\text{L}$]) para la hemorragia activa, la cirugía o los procedimientos invasivos (grado 2D).³

L. Control de glucosa:

1. Un enfoque protocolarizado sobre el manejo de glucemia en pacientes de UCI con sepsis grave, que comienzan con la dosis de insulina cuando 2 niveles consecutivos de glucemia son $> 180\text{mg/dl}$. Este enfoque protocolarizado debe tener un objetivo de glucemia superior $\leq 180\text{mg/dl}$ en lugar de un objetivo superior de glucemia $\leq 110\text{mg/dl}$.

M. Tratamiento de reemplazo renal:

Los tratamientos de reemplazo renal continuo y la hemodiálisis intermitente han de ser equivalentes en pacientes con sepsis grave e insuficiencia renal aguda.

N. Prevención de trombosis venosa profunda

1. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamientos diarios de prevención con fármacos para la tromboembolia venosa.

Esto debe lograrse con la administración diaria de heparina subcutánea de bajo peso molecular. Si la depuración de creatinina es $< 30\text{ ml/min}$, recomendamos el uso de dalteparina o alguna otra forma de LMWH que posea un grado bajo de metabolismo renal o UFH.³

2. Los pacientes con sepsis grave deben recibir tratamiento con una combinación de tratamiento farmacológico y con dispositivos de compresión neumática intermitente cuando sea posible.

3. Los pacientes septicémicos que tengan una contraindicación sobre el uso de heparina no deben recibir el tratamiento de prevención con fármacos, pero sí el tratamiento mecánico preventivo, como las medias de compresión graduada o los dispositivos de compresión intermitente, a menos que estén contraindicados. Cuando el riesgo disminuya, sugerimos comenzar el tratamiento de prevención con fármacos.²⁰

Tabla 3. Dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular antenatal y posnatal según el peso

| Peso | Tipo de HPBM | | |
|------------|---------------|--------------|-------------|
| | Enoxaparina | Dalteparina | Tinzaparina |
| <50 kg | 20 mg/día | 2.500 U/día | 3.500 U/día |
| 50-90 kg | 40 mg/día | 5.000 U/día | 4.500 U/día |
| 91-130 kg | 60 mg/día | 7.500 U/día | 7.000 U/día |
| 131-170 kg | 80 mg/día | 10.000 U/día | 9.000 U/día |
| >170 kg | 0,6 mg/kg/día | 75 U/kg/día | 75 U/kg/día |

O. Prevención de úlcera gastroduodenal aguda: La prevención de úlcera gastroduodenal aguda que utiliza bloqueante H2 o inhibidor de la bomba de protones debe aplicarse a los pacientes con sepsis grave/choque septicémico que tienen factores de riesgo de hemorragia.

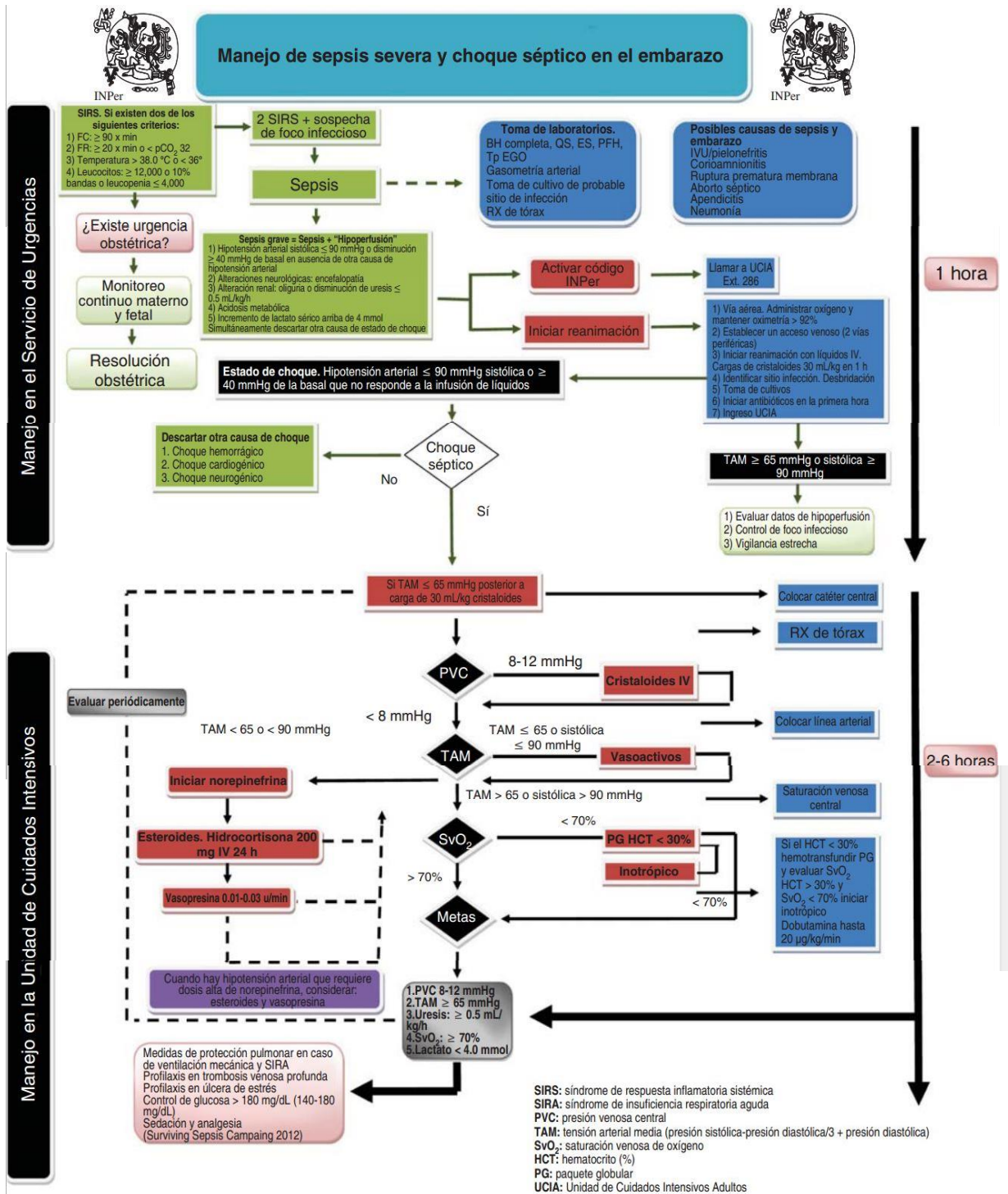
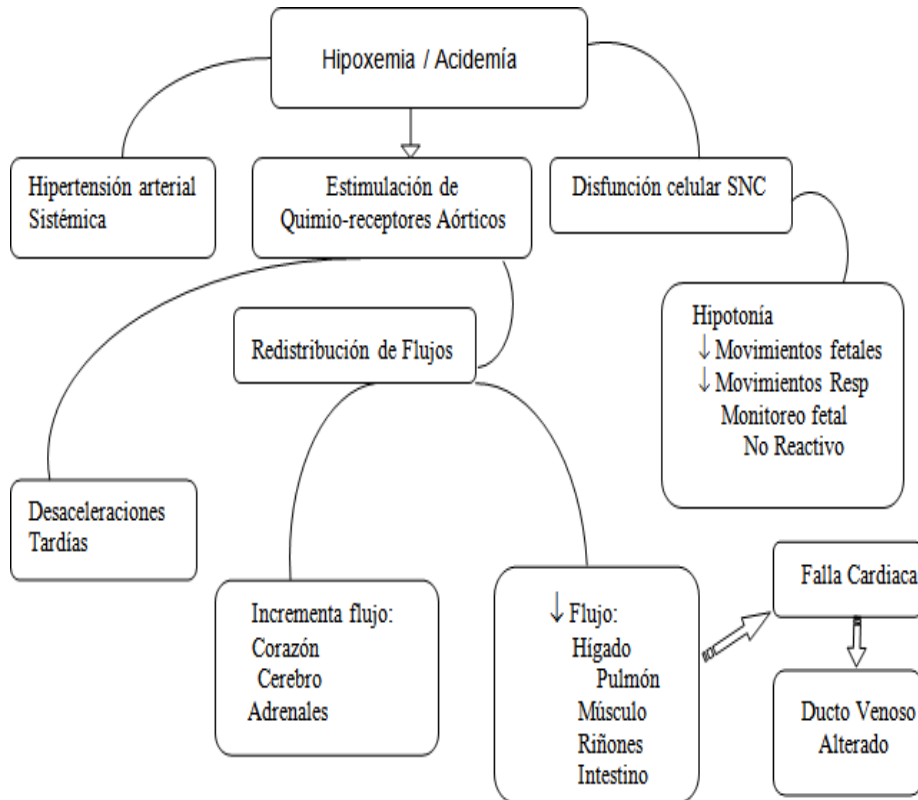


Figura 1. Algoritmo del manejo de la sepsis y el choque séptico en pacientes obstétricas.

VIGILANCIA FETAL

El monitoreo fetal se indica a edades gestacionales compatibles con potencial para la supervivencia neonatal extrauterina. El monitoreo de la frecuencia cardiaca fetal en pacientes con sepsis severa a menudo revela taquicardia fetal como respuesta al episodio febril materno. Además, la variabilidad de la frecuencia cardiaca fetal puede ser mínima o ausente, con aceleraciones ausentes y, a menudo el desarrollo de las desaceleraciones. La hipoxemia fetal, generada por patologías de fondo maternas, supone un número importante de efectos colaterales y adversos en el feto. La afección materna que exige la atención de una terapia intensiva genera disminución parcial o total del aporte de oxígeno al feto; esta disminución parcial puede ser aguda o crónica y presentarse como un episodio único o recurrente. La hipotensión y la hipoperfusión cerebral son importantes en la ocurrencia de daño cerebral. El concepto de reserva fetal se ha establecido para describir los mecanismos de adaptación feto- placentaria activados ante un descenso parcial y/o crónico de oxígeno. ²⁰



Por definición, la asfixia siempre es aguda; no existe la posibilidad de un feto crónicamente “asfixiado”, sino más bien un estado de hipoxia compensada. Por consiguiente, las pruebas actuales pueden identificar a un feto con una prueba “normal” que nace asfixiado debido a un episodio intraparto o, por el contrario, una prueba “anormal” en la cual se obtiene un feto con gasometría normal indicativa de un suceso transitorio *in útero* del cual se recuperó. Pese a las pruebas disponibles en medicina fetal, el diagnóstico parece elusivo, dado que la prueba se aplica de forma prenatal y se intenta extrapolar el resultado de una prueba al resultado postnatal. Es por esto que el término “sufrimiento fetal” ha caído en desuso debido al significado negativo que supone, ya que el término implica que el recién nacido “debe” estar “asfixiado”, lo cual no ocurre siempre ante un resultado “anormal” de la prueba. Hoy en día se debe hablar de una reserva fetal insuficiente o, mejor aún, “feto con riesgo de pérdida de bienestar.

La monitorización fetal y tocodinámica está indicada a una edad gestacional compatible con el potencial de supervivencia neonatal o extrauterina. La monitorización de la frecuencia cardíaca fetal en el escenario de sepsis severa por lo general revela taquicardia fetal como respuesta al episodio febril de la madre. La monitorización tocodinámica puede revelar taquisistolia como el resultado de irritación miometrial por miometritis purulenta. Las circunstancias en las cuales no está indicada la vigilancia fetal por encima de la interrupción del embarazo son: el deterioro considerable del estado materno; la restricción del crecimiento intrauterino severo; el anhidramnios; cuando hay flujo diastólico reverso en la onda de velocidad de flujo en arteria umbilical y cuando la madurez pulmonar se encuentre documentada por amniocentesis.²⁰

En el área de la medicina materno-fetal se cuenta en la actualidad con diversas opciones de vigilancia, en aquellos fetos que cursan con alteraciones en el flujo útero placentario, entre ellas, el ultrasonido de segundo nivel; la evaluación Doppler de vasos maternos y fetales; el registro cardiotocográfico; el perfil biofísico; y los estudios invasivos (amniocentesis). El estudio de amniocentesis para documentar madurez pulmonar está indicado en aquellas mujeres que, tras completar su esquema de madurez pulmonar, con embarazos entre las 30 y 34 semanas. La amniocentesis para realizar cultivo de líquido amniótico es también una opción cuando existe la sospecha razonable de La muerte o daño fetal puede ser resultado de causas metabólicas, entre ellas la hiperglicemia e hiperinsulinemia que podemos encontrar en pacientes con sepsis severa o shock séptico como resultado de la respuesta metabólica al

trauma. El riesgo de muerte fetal se correlaciona de manera directa con el nivel de hiperglucemia materna durante el embarazo. En presencia de descontrol glucémico el feto se halla en riesgo de acidosis láctica. Durante un episodio febril materno el feto desarrollará taquicardia y de hecho a menudo precede a la fiebre materna. La reducción de la temperatura corporal en la madre con acetaminofén o una manta fría disminuirá la necesidad que tiene el feto de dispersar el incremento en la temperatura a través de la circulación placentaria, de este modo disminuye la frecuencia cardíaca fetal basal. ²⁰

RESISTENCIA BACTERIANA

El futuro médico debe saber en todo momento a que nos estamos refiriendo en cada uno de ellos, para darle la interpretación correcta a la información que habitualmente les llega a las manos, ya sea a través de las comunicaciones científicas, como de los informes del laboratorio. De este modo podemos referirnos a mecanismos de resistencia individuales, resistencia poblacional y resistencia poblacional en microorganismos que están produciendo una infección. ²¹

Resistencia individual: se refiere a la interacción molecular entre una célula bacteriana con todo su arsenal genético y metabólico, y un antibiótico determinado. Al referirnos a arsenal genético y metabólico queremos señalar que no siempre es suficiente con que el microorganismo posea un gen que codifica un mecanismo de resistencia en particular. Ese gen o esos genes deben ser expresados en cantidad y calidad suficiente, y muchas veces deben interactuar distintos mecanismos de resistencia para alcanzar la sobrevida bacteriana.

Resistencia poblacional: representa el comportamiento in vitro de un inóculo bacteriano preestablecido (una población bacteriana) enfrentado a determinada concentración de un antibiótico, por un período de tiempo determinado. Estos son los tipos de estudios que en general se realizan en el laboratorio clínico. Los resultados finales de estos estudios darán un informe de sensibilidad o resistencia, que son muy importantes para la orientación terapéutica del paciente, pero que no siempre coinciden con el éxito terapéutico.

Resistencia poblacional en microorganismos que están produciendo una infección: en este caso hablamos de eficacia terapéutica y juegan otros factores, como el sitio de infección, las propiedades farmacocinéticas del antibiótico (donde se encuentran incluidas la dosis y el

fraccionamiento diario del mismo), el estado inmunológico del paciente, el tamaño del inóculo bacteriano, etc. La recuperación del estado de salud del paciente es el parámetro que determina la efectividad del tratamiento.

Tipos de resistencia:

La resistencia antibiótica puede ser natural (intrínseca) o adquirida. La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. La resistencia adquirida es la que estudiamos en el laboratorio e informamos al clínico. La resistencia adquirida es la que puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el germen que produce la infección. Genética de la resistencia Las bacterias son capaces de adquirir resistencia en función de su variabilidad genética. Nuevos mecanismos de resistencia pueden ser adquiridos mediante mutación o mediante transferencia de material genético entre células bacterianas de especies relacionadas o diferentes. Estos genes de resistencia pueden estar codificados en el material genético cromosómico o extracromosómico (plásmidos). Tener presente estos elementos tiene implicancias epidemiológicas e incluso en algunos casos terapéuticas, como se verá más adelante. ^{22, 23}

SISTEMATIZACIÓN

La gran mayoría de los mecanismos de resistencia pueden agruparse en tres categorías.

1. Inactivación enzimática: el principal mecanismo de inactivación es la hidrólisis, como sucede con las betalactamasas y los betalactámicos, pero también pueden ocurrir modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos. ²³

2. Modificaciones en el sitio blanco: existen diversas estrategias para alcanzar este objetivo. Destacaremos algunas como ser: modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones en las PBP de *Streptococcus pneumoniae* que confiere resistencia a penicilina e incluso a ceftriaxona; la adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2' en *Staphylococcus spp.* meticilinoresistentes o el dihidrofolato reductasa alternativa en las cepas resistentes a trimetoprim.

3. Alteraciones de la permeabilidad:

se pueden incluir aquí tres tipos.

3.1. Alteraciones de las membranas bacterianas: se ve fundamentalmente en gramnegativos, donde la membrana externa de la envoltura celular rica en lípidos es impermeable a las sustancias hidrofílicas. De este modo dichas sustancias quedan confinadas a la penetración a través de proteínas transmembrana con función de porinas. Existen algunas moléculas de antibiótico, como penicilina y vancomicina, que por su tamaño son incapaces de pasar a través de las porinas de bacilos gramnegativos. La disminución de la expresión de dichas porinas puede disminuir el flujo de llegada del antibiótico al espacio periplásmico. Se considera que en este caso los niveles de resistencia alcanzados no suelen ser suficientes como para conferir resistencia absoluta a un antibiótico. La ocurrencia simultánea de este mecanismo unido a otro, por ejemplo, hidrólisis enzimática (aún en niveles discretos), sí puede conferir altos niveles de resistencia y ocasionar fallos terapéuticos.

3.2. Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.

3.3. Aumento de la salida de antibióticos: la resistencia por eflujo es un mecanismo inespecífico, que afecta a diferentes grupos de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol. En gramnegativos estos sistemas en general se encuentran constituidos por tres proteínas: una de alto peso molecular asociada a la membrana citoplasmática, una con función de fusión de ambas membranas y una porina asociada a la membrana externa.

MECANISMOS DE RESISTENCIA A BETALACTÁMICOS

Los tres grandes mecanismos ya descritos pueden ponerse en juego; trastornos en la permeabilidad, alteración del sitio blanco de acción e hidrólisis enzimática. Los trastornos de permeabilidad se corresponden fundamentalmente con la disminución de la expresión de porinas. Como ya se ha dicho, no es un mecanismo que por sí mismo promueva altos niveles de resistencia, pero puede ser muy importante en conjunción con distintos tipos de betalactamasas. ²⁴

Modificación del sitio blanco de acción:

Como ya fue dicho, el sitio blanco de los betalactámicos son las diferentes PBP. La información genética de estas proteínas se encuentra codificada en el genoma bacteriano y

no en plásmidos. Sin embargo, elementos que regulan la expresión de esos genes sí puede ser codificada en un plásmido. Pueden distinguirse distintas alternativas para que se produzca una PBP que presente menor afinidad por los antibióticos. La expresión de un gen alternativo, que codifique una PBP básicamente distinta a la existente, es el caso de *S. aureus* meticilinoresistente, donde la expresión del gen *mecA* produce una PBP alternativa PBP2' que es menos afín a la totalidad de los betalactámicos.

Con esto se quiere decir que la expresión del gen *mecA* genera la resistencia a la totalidad de los betalactámicos, independientemente de los resultados *in vitro*. Este sería el típico caso donde la regulación es mediada por plásmidos. Formación de genes mosaico, por incorporación de fragmentos de material genético de otro microorganismo: este proceso generado por transformación y recombinación homóloga genera genes en parches, cuya secuencia queda constituida en parte por la información preexistente, y en parte por la recientemente adquirida. Ejemplos de esto son algunas de las PBP de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y las PBP modificadas de *Neisseria gonorrhoeae*, donde se han detectado fragmentos con secuencias de alta homología con las PBP de *N. lactamica*.

Hidrólisis enzimática:

Este mecanismo implica la inactivación de los betalactámicos como consecuencia de la acción de enzimas que reciben el nombre de betalactamasas, y es el principal mecanismo de resistencia a betalactámicos. Estas enzimas son un claro ejemplo de la plasticidad de la genética bacteriana. Probablemente originadas de un reducido grupo de enzimas cromosómicas, constituyen hoy una familia de proteínas de gran disimilitud, que ha requerido numerosas clasificaciones con el intento de poderlas agrupar. Las evidencias disponibles tienden a asignarle en un comienzo, alguna función particular en la síntesis de pared, sobre todo en bacterias gramnegativas. Estas hipótesis surgen de experimentos realizados en *Salmonella*, la cual no codifica en su cromosoma betalactamasas de clase C. Cuando se introduce en una *Salmonella* un plásmido que codifica una betalactamasa de clase C (típicamente cromosómica), se observan en el microorganismo alteraciones morfológicas, retardo en la velocidad de crecimiento y disminución de su virulencia. Estas enzimas destruyen por hidrólisis, penicilinas, cefalosporinas y carbapenemes. La mayoría de estas enzimas actúan a través de la formación de un complejo acilpenicilina (merced a la presencia de una serina en la posición 70) que se hidroliza rápidamente, regenerando la enzima. Estas enzimas forman parte de un amplio grupo de proteínas denominadas serinproteasas. ²⁵

Clasificación de las betalactamasas:

Basándose en datos de secuencia parcial del ADN de las betalactamasas, Ambler en 1980 propone clasificarlas en cuatro clases: A, B, C y D. Las enzimas de clase A, cuyo prototipo es la enzima TEM-1, (actualmente presente en más del 50% de los aislamientos de enterobacterias en general), están codificadas en plásmidos y su peso molecular oscila entre 25 y 30 kD (kiloDalton), al igual que las de clase B y D. Las enzimas de clase C, están generalmente codificadas en el cromosoma bacteriano y son típicamente inducibles por betalactámicos. Se trata de proteínas que presentan unos 100 aminoácidos más que la de los otros grupos, por lo que su peso molecular suele rondar los 40 kD o más. En algunas especies, la región reguladora del gen ha desaparecido, y en consecuencia la enzima se expresa constitutivamente. Las enzimas de clase B requieren zinc para su actividad y son consideradas por ello metalo betalactamasas. En general son plasmídicas, inhibibles por EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), incluyéndose aquí las enzimas que confieren resistencia a los carbapenemes. Las enzimas de clase D constituyen un grupo reducido de enzimas plasmídicas, con actividad incrementada sobre oxacilina (OXA-1), inhibibles por iones cloruros y de forma variable por inhibidores del tipo ácido clavulánico o sulbactam. Estas enzimas, al igual que lo observado en las enzimas de clase A, han ampliado su espectro de acción mediado por mutaciones puntuales a partir de enzimas con actividad reducida a penicilinas como es el caso de las OXA derivadas.

METALO BETALACTAMASAS (DE CLASE B)

Se trata de una familia de enzimas de gran diversidad genética, con porcentajes de identidad de secuencia de entre el 20% y 40. El mecanismo de acción de estas enzimas difiere de las serin proteasas, ya que en este caso no se producen uniones covalentes entre la enzima y el sustrato. Desde el punto de vista médico, existen dos aspectos importantes para clasificar las betalactamasas; ellos son la ubicación de los genes (cromosómicos o plasmídicos) y el espectro de acción. En base a esta información se pueden realizar ciertas generalizaciones. Al referirnos a betalactamasas plasmídicas nos referiremos fundamentalmente a las de clase A, que son las serin enzimas que clásicamente se encuentran en plásmidos, mientras que las cromosómicas serán las de clase C. De todas maneras, debe saberse que desde hace unos años atrás no es infrecuente la detección de betalactamasas de clase C en plásmidos.

Principales betalactamasas plasmídicas:

En los grampositivos son fundamentalmente penicilinasas, sin incluir acción sobre cefalosporinas. Las betalactamasas en bacilos gramnegativos originalmente poseían un espectro más reducido de acción que las cromosómicas, pero eran más eficaces. La presencia de una estructura a manera de compuerta (denominado bucle omega) relacionada con el óptimo enfrentamiento entre el anillo betalactámico y la molécula de agua ya mencionada, restringía a su vez la llegada al sitio activo de moléculas más grandes. Estas primeras enzimas denominadas betalactamasas de espectro ampliado (BLEA), tienen acción sobre penicilinas y cefalosporinas de primera generación.

El agregado de cadenas laterales grandes a nivel del carbono 7 del anillo cefalosporánico, evita la entrada de estos antibióticos al sitio activo de las (BLEA) y define a las cefalosporinas de tercera generación. Mutaciones generalmente en dos pasos, generaron la aparición de betalactamasas de espectro expandido (BLEE), con acción sobre cefalosporinas de tercera generación. Para la generación de una BLEE a partir de una BLEA, una primera mutación implica la apertura del bucle omega, con la consiguiente pérdida de la eficacia (disminución de V_{max}). Una segunda mutación reajusta la molécula de agua al anillo betalactámico. La sustitución de dos aminoácidos es suficiente para producir estos cambios. Por lo dicho, las betalactamasas plasmídicas ofrecen al menos dos motivos de alerta: su fácil diseminación inter e intraespecie, y su alta variabilidad con el consiguiente aumento del espectro de acción. La mayoría de las transformaciones se dan a nivel intrahospitalario, donde las cepas pasan de paciente en paciente y las enzimas de germen en germen, hasta que las mutaciones ocurren.²⁶

Resistencia a glicopéptidos:

Se trata de mecanismos complejos que involucran por lo menos cinco genes, algunos de ellos sobrepuestos parcialmente. El efecto final es la síntesis de un peptidoglican que presenta un pentapéptido que culmina en Dala-Dlactato (Dlac) o Dala-Dserina (Dser). Este producto no se une a vancomicina. Si bien las resistencias a vancomicina y teicoplanina pueden estar relacionadas, no se comprende tan bien la resistencia a este último. Se describirá por lo tanto la resistencia a vancomicina. Se trata de un mecanismo inducible, que requiere la presencia de este antibiótico. Hasta el momento se conocen cinco fenotipos de resistencia, correspondientes a cinco grupos de genes distintos, denominados VanA a la E. Este tipo de resistencia se corresponde con cambios en el sitio blanco.

QUINOLONAS E INHIBICIÓN DE LA REPLICACIÓN DEL ADN

Mecanismo de resistencia: básicamente son de dos tipos, por alteración del sitio blanco y por alteración de la permeabilidad. En los últimos años se ha descrito un mecanismo de resistencia plasmídico y trasmisible, que consiste en la acción de una proteína producto del gen *qnr*, que actuaría bloqueando el sitio blanco de acción. Las alteraciones del sitio blanco se producen por mutación espontánea a nivel cromosómico por alteración de una de las subunidades de la enzima denominada A (la ADN girasa está constituida por dos subunidades A y dos subunidades B). Estas enzimas mutadas tienen menor afinidad por el antibiótico. La aparición de una mutación puntual tiene una probabilidad de ocurrencia de 1×10^{-6} a 1×10^{-9} y es en sí un fenómeno estocástico, independiente de la presencia de antibióticos. La presión de selección que ejercen estos, favorecen la diseminación y prevalencia de aquellas cepas más adaptadas a las condiciones que le impone el fármaco. Las alteraciones de permeabilidad incluyen la modificación de expresión de porinas y un sistema de bombas de eflujo que promueve la excreción del fármaco hacia el medio extracelular. Estas bombas descritas primero para grampositivos, también se hallan en gramnegativos asociadas a porinas de la membrana externa, lo que genera un canal directo entre el citoplasma y el exterior, evitando el espacio periplásmico. La energía de activación depende de un contratransporte de protones, y como ya se ha dicho, constituyen un mecanismo inespecífico de multiresistencia, que incluye resistencia a tetraciclinas, eritromicina, cloranfenicol y quinolonas. Este sistema es habitualmente utilizado por las bacterias para la exportación de diversas sustancias como toxinas (por ejemplo, hemolisinas) y sideróforos.

AMINOGLUCÓSIDOS:

Mecanismos de resistencia: los tres grandes mecanismos de resistencia ya nombrados son encontrados contra estos antibióticos. El más importante es la inactivación enzimática, seguido por alteración de la permeabilidad y lejos en tercer lugar, limitado a la estreptomycinina y la espectinomycinina, puede observarse una mutación puntual en el sitio de acción de estos agentes, la proteína de la subunidad 30s denominada proteína S12.

Inactivación enzimática: diversas enzimas pueden inactivar estos antibióticos por acción a distintos niveles. Así, pueden acetilar, adenilar o fosforilar, por intermedio de acetiltransferasas, adeniltransferasas y fosfotransferasas. Las enzimas pueden ser

cromosómicas o plasmídicas y se expresan constitutivamente, independientemente de la presencia de antibiótico. La inactivación enzimática se produce en el proceso de transporte del antibiótico hacia el interior de la célula para alcanzar el ribosoma.

La resistencia a los aminoglucósidos tiene una incidencia variable a nivel mundial, debido al predominio diferente de las enzimas inactivantes como consecuencia de la presión de selección ejercida por el uso de determinados aminoglucósidos. El predominio de enzimas que inactivan la estreptomicina y kanamicina ha llevado a desplazar el uso de estos fármacos en general la mayor incidencia de resistencia se da en enterobacterias. Alteraciones de la permeabilidad: los aminoglucósidos entran a la célula bacteriana por un mecanismo complejo que implica la adherencia a moléculas de carga negativa, como residuos del LPS, cabezas polares de fosfolípidos y proteínas aniónicas de membrana externa. Luego de esta adherencia por rearreglo del LPS se produce la entrada al espacio periplásmico del agente. Al llegar a la membrana citoplásmica se produce el ingreso al citoplasma, por un sistema de transporte acoplado al gradiente protónico. Dicho gradiente depende de la actividad de las cadenas respiratorias aerobias, lo cual explica la inactividad de estos agentes frente a anaerobios.²⁷

SENSIBILIDAD A LOS ANTIMICROBIANOS EN ENTEROBACTERIACEAE

Se ha evidenciado en varios estudios que los gram negativos pertenecientes a las Enterobacterias, se han aislado con frecuencia en los urocultivos, la progresiva disminución de la sensibilidad de a los antimicrobianos y la aparición y diseminación de resistencias motivan que el tratamiento de las ITU causadas por estos microorganismo constituya, en algunos casos, un importante problema terapéutico, por lo que es necesario conocer algunos aspectos importantes y que pueden influir en la toma de decisión con respecto al antibiótico que se utilizará con las pacientes.

Resistencias naturales en las enterobacterias:

Todos los bacilos gram-negativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae de aislamiento frecuente en especímenes clínicos en humanos, presentan resistencia in vitro a los siguientes antimicrobianos: penicilina, isoxazolil penicilina (oxacilina), meticilina, glucopéptidos, macrólidos, azálidos [excepto *Salmonella enterica* no Typhi y *Shigella* spp.], cetólidos, clindamicina, estreptograminas y oxazolidinonas (linezolid).²⁸

Otro punto a tener en cuenta es la resistencia natural que presentan las diferentes especies a distintos grupos de antimicrobianos, los cuales pueden utilizarse como indicadores de géneros y especies.

a - Polimixina B y colistina *Proteus* spp., *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Edwardsiella tarda*, *Cedecea* spp. y todas las especies de *Serratia* excepto *S. fonticola*.

b - Nitrofuranos *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia marcescens* y *M. morganii*

c- Beta-lactámicos Para ello se pueden agrupar en productoras y no productoras de beta-lactamasa cromosómica inducible de clase 1 o AmpC de acuerdo a la clasificación de Bush, Jacoby y Medeiros o clase C de Ambler.

- **C1 No Productoras de beta-lactamasa de tipo AmpC inducible (clase 1) o clase C de Ambler:** En este grupo se pueden ubicar las siguientes enterobacterias: *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter koseri*, *Proteus vulgaris* y *Proteus penneri*.
- *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp. y *P. mirabilis* no presentan resistencia natural a los antibióticos betalactámicos, excepto a penicilina, meticilina y oxacilina. *E. coli* y *Shigella* spp., aunque producen la enzima tipo AmpC en forma constitutiva, no inducible, habitualmente con un mínimo modo de expresión, no presentan resistencia a las aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina), carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y acil ureidopenicilinas (mezlocilina y piperacilina), salvo en cepas que hiperproducen AmpC .
- *K. pneumoniae* y *K. oxytoca* presentan resistencia a las amino y carboxipenicilinas debido a la presencia de una beta-lactamasa cromosómica de clase 2b, SHV-1 y 2be, K-1 (KOXY), respectivamente. Ambas son constitutivas, se expresan de forma moderada o baja y son inhibidas por inhibidores de beta-lactamasas (IBL), ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. *C. koseri*, posee una beta-lactamasa cromosómica con propiedades de hidrólisis semejantes a la SHV-1 de *K. pneumoniae*. *P. penneri* y *P. vulgaris* presentan una cefuroximasa de clase 2e inducible, inhibida por los IBL, que determina resistencia a las cefalosporinas de primera y segunda generación (como cefalotina y cefuroxima, respectivamente) y a las aminopenicilinas, pero sensibilidad a cefoxitina.

- **C2 Productoras de beta-lactamasa del tipo Amp C inducible (clase 1)**
Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii, S. marcescens, M. morgani, Providencia spp. Estas enterobacterias presentan resistencia a: ampicilina y amoxicilina, con o sin ácido clavulánico, y a cefalosporinas de primera generación.
- cloacae, E. aerogenes y C. freundii, presentan además resistencia a cefoxitina; mientras que S. marcescens, M. morgani y Providencia spp. presentan sensibilidad variable a este antimicrobiano. Especies infrecuentes de Enterobacter tales como E. taylorae, E. agglomerans, etc, quedan excluidos de esta recomendación.

GUÍA SANFORD: COMPARACION DE ESPECTROS ANTIBACTERIANOS

La elección de un agente antibacteriano se debe hacer teniendo en cuenta los patrones locales/institucionales de susceptibilidad del microorganismo y resistencia a los medicamentos, los cuales varían considerablemente con base en la geografía y los cambios temporales. Estos datos tienen como objetivo transmitir una perspectiva general de la susceptibilidad/resistencia a fin de proporcionar una base para la toma de decisiones relativa al tratamiento empírico inicial, así como del tratamiento antibacteriano específico. Estos datos reflejan las susceptibilidades in vitro, fueron extraídos de los insertos de los productos y/o reportes de la literatura publicada. La susceptibilidad in vitro no es un factor de predicción de la eficacia in vivo.

| Miroorganismos GRAM- NEGATIVOS | Penicilinas | | Amino penicilinas | | Penicilinas antipseudomonas | | | | Carbapenemes | | | | Fluoroquinolonas | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------------------------------|-------------|-------------------|-----------|-----------------------------|--------------|----------|------------|--------------|-----------|----------|-----------|------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------------------|-----------|---------------|---|---|--|
| | Penicilinas antiestafilocólicas | Penicilinas | AMP-Sulb | Amox/Clav | AMP/Amo | Piperacilina | Pip-Tazo | Ticar-Clav | Ticarcilina | Meropenem | Imipenem | Ertapenem | Doripenem | Aztreonam | Gatifloxacin | Gemifloxacin | Moxifloxacin | Levofloxacin | Pefloxacin ^{NDEUA} | Ofloxacin | Ciprofloxacin | | | |
| <i>H. influenza</i> | 0 | 0 | + | + | ± | ± | + | + | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | | |
| <i>E. coli</i> | 0 | 0 | + | + | ± | ± | + | + | ± | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| <i>Klebsiella sp.</i> | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| <i>E. coli/Klebs sp.</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | ± | 0 | 0 | + | + | + | + | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| BLEE+ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>E. coli/Klebs sp.</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| KPC+ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter sp.</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | |

+ = Generalmente susceptibles; ± = sensibilidad/resistencia variables; 0 = por lo general resistente, blanco= no hay datos. ** La mayoría de las cepas ±, pueden ser utilizadas en ITU, no en infección sistémica

30. Guía Sanford, para el tratamiento antimicrobiano 2013, David N. Gilbert, M. D. Robert C. Moellering, Jr., M. D. George M. Eliopoulos, M. D. Henry F. Chambers, M. D. Michael S. Saag, M. D., Edición 43. Editorial. Antimicrobial Therapy, Inc.

| TABLA 4 (3) | | CEFALOSPORINAS | | | | | | | | |
|------------------------|---|--------------------------------|---------------------------|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---|---|--|
| | | 1 ^a Generación | 2 ^a Generación | 3 ^a y 4 ^a Generaciones (Incluyendo anti-SARM) | Agentes Orales | | | | | |
| | | | | | 1 ^a Generación | 2 ^a Generación | 3 ^a Generación | | | |
| Microorganismos | GRAM-POSITIVOS: <i>Strep.</i> , Grupo A, B, C, G <i>Strep. pneumoniae</i> ³ Estreptococos <i>viridans</i> Enterococcus <i>faecalis</i> S. aureus (SASM) | Cefazolin | | | | | | | | |
| | | Cefuroxima | + | + | | + | | | | |
| | | Ceftarolina | + | + | | + | | | | |
| | | Cefazidima | + | + | | + | | | | |
| | | Cefepime | + | + | 3 | ± | 3 | 0 | ± | |
| | | Cefalexina | + | + | | + | | 0 | + | |
| | | Cefuroxima axetil | + | + | | + | | 0 | + | |
| | | Cefpodox /cefдинир/ Cefditoren | + | + | | + | | 0 | + | |
| | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| S. aureus (SARM) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| S. aureus (SARM-AC) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| <i>S. epidermidis</i> | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | ± | |
| <i>C. jeikeium</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| <i>L. monocytogenes</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| GRAMNEGATIVOS | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>N. gonorrhoeae</i> | + | ± | ± | ± | + | + | ± | + | + | ± | ± | ± | 0 | 0 | ± | ± | ± | + | ± | + |
| <i>N. meningitidis</i> | 0 | ± | ± | + | ± | ± | ± | + | + | ± | ± | ± | 0 | 0 | ± | ± | ± | ± | ± | ± |
| <i>M. catarrhalis</i> | ± | + | + | + | + | + | ± | + | + | + | + | ± | 0 | 0 | ± | ± | ± | + | ± | + |
| <i>H. influenzae</i> | + | + | + | + | + | + | ± | + | + | + | + | ± | 0 | 0 | ± | ± | ± | + | ± | + |
| <i>E. coli</i> | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <i>Klebsiella sp.</i> | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| <i>E. coli / Klebs sp.</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BLEE+ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

+ = Generalmente susceptibles; ± = sensibilidad/resistencia variables; 0 = por lo general resistente,

blanco = **no hay datos** * Un carbacefem-1 mejor clasificado como cefalosporina

30. Guía Sanford, para el tratamiento antimicrobiano 2013, David N. Gilbert, M. D. Robert C. Moellering, Jr., M. D. George M. Eliopoulos, M. D. Henry F. Chambers, M. D. Michael S. Saag, M. D., Edición 43. Editorial. Antimicrobial Therapy, Inc

TABLA 4 (3) (continuación)

| CEFALOSPORINAS | | | | | | | |
|-----------------------|---|---------------|---|----------------|---------------|-------------------|--------------------------------|
| Microorganismos | 1ª Generación | 2ª Generación | 3ª y 4ª Generaciones (Incluyendo anti-SARM) | Agentes Orales | | | |
| | | | | 1ª Generación | 2ª Generación | 3ª Generación | |
| GRAM-NEGATIVOS | | Cefuroxima | Cefazidima | Cefepime | Cefalexina | Cefuroxima axetil | Cefpodox /cefdinir/ Cefditoren |
| | <i>E. coli</i> / <i>Klebs</i> sp. KPC+0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | <i>Enterobacter</i> sp. <i>Serratia</i> sp. | ± | 0 | + | + | 0 | 0 |
| | <i>Salmonella</i> sp. | ± | + | + | + | 0 | ± |
| | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | + |
| | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | + |
| | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | + |
| | 0 | 0 | + | + | 0 | 0 | + |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|-----|-----|-----|---|---|
| <i>Shigella</i> sp. | + 0 | + | + | + | + | + | 0 | 0 | + | + | + | + | + |
| <i>Proteus mirabilis</i> | | + | + | + | + | + | + | + | + 0 | + 0 | + 0 | + | ± |
| <i>Proteus vulgaris</i> | | + | + | + | + | + | + | + | | | | | |
| <i>Providencia</i> sp. | 0 | + | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | 0 | + | + |
| <i>Morganella</i> sp. | 0 | 0 | + | + | + | + | + | + | 0 | 0 | ± | 0 | 0 |

Ceftaz 8-16 veces menos activo que cefotax/ceftriaxona, eficaz sólo contra cepas sensibles a Pen. (AAC 39:2193, 1995).

Cefuroxima, cefprozil, cefpodoxima orales más activos *in vitro* vs. *S. pneumoniae* resistente (PIDJ 14:1037, 1995).

+ = Generalmente susceptibles; **±** = sensibilidad/resistencia variables; **0** = por lo general resistente, blanco = no hay datos. * Un carbacefem-1 mejor clasificado como cefalosporina

30. Guía Sanford, para el tratamiento antimicrobiano 2013, David N. Gilbert, M. D. Robert C. Moellering, Jr., M. D. George M. Eliopoulos, M. D. Henry F. Chambers, M. D. Michael S. Saag, M. D., Edición 43. Editorial. Antimicrobial Therapy, Inc.

TABLA 4 (5) (continuación)

| | | Colistimetato (Colistina) | Linezolid | Quinupristina/dalfopristina | Metronidazol | Rifampicina |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------|-----------------------------|--------------|-------------|
| | VARIOS | | + | + | + | + |
| | AGENTES EN TRACTO URINARIO | Fosfomicina | | | | |
| | | Nitrofurantoína | | | | |
| | | TMP-SMX | | | | |
| | | Trimetoprim | | | | |
| GLICO/LIPOGLICOL/LIPOPÉPTIDOS | | Telavancina | | | | |
| | | Teicoplanin ^N | | | | |
| | | DEUA | | | | |
| | | Vancomicina | | | | |
| GLICILCICLINA | Tigeciclina | | | | | |
| TETRACICLINAS | Minociclina | | | | | |
| CETÓLIDO | Telitromicina | | | | | |
| MACRÓLIDOS | | Claritromicina | | | | |
| | | Azitromicina | | | | |
| | Clindamicina | | | | | |
| AMINO-GLUCÓSIDOS | | Amikacina | | | | |
| | | Tobramicina | | | | |
| Microorganismos | | | | | | |
| GRAM-NEGATIVOS: | | | | | | |
| | <i>M. catarrhalis</i> | | | | | |
| | <i>H. influenzae</i> | | | | | |
| | <i>Aeromonas</i> | | | | | |
| | <i>E. coli</i> | | | | | |
| | <i>Klebsiella</i> sp. | | | | | |
| | <i>E. coli</i> /Klebs sp. | | | | | |
| | BLEE+ | | | | | |
| | <i>E. coli</i> /Klebs sp. | | | | | |

5 Aunque activo *in vitro*, TMP-SMX no es clínicamente efectivo para la faringitis estreptocócica del Grupo A o para las infecciones debidas a *E. faecalis*. 6 Aunque activo *in vitro*, daptomicina no es clínicamente eficaz para la neumonía causada por *Strep. pneumoniae*.

+ = Generalmente susceptible; **±** = susceptibilidad/resistencia variable; **0** = normalmente resistentes; blanco =no hay datos

Los antimicrobianos como azitromicina tienen una alta penetración tisular y algunos, como claritromicina, se metabolizan en compuestos más activos, por lo que la actividad *in vivo*

puede exceder a la actividad *in vitro*.

** Vancomicina, metronidazol administrados por vía oral vs. *C. difficile*; vancomicina IV no es eficaz. S = sinérgico con antibióticos activos sobre la pared celular.

TABLA 4 (6)

| | AMINO GLUCÓSIDOS | MACRÓLIDOS | CETÓLIDOS | TETRACICLINAS | GLICILCICLINA | GLICO/LIPOGLIC O/LIPOPÉPTIDOS | AGENTES TRACTO URINARIO | VARIOS |
|----------------------------|---------------------|-------------|-------------|---------------|---------------|----------------------------------|-------------------------------|-------------|
| Microorganismos | | | | | | | | |
| <i>Serratia marcescens</i> | + + + | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | + 0 0 | 0 0 0 | ± 0 0 | 0 0 0 |
| <i>Proteus vulgaris</i> | + + + | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | ± 0 0 | 0 0 0 | ± 0 0 | 0 0 0 |
| <i>Acinetobacter sp.</i> | 0 + 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | + 0 0 |
| <i>Ps. aeruginosa</i> | + + 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | + 0 0 |
| <i>B. (Ps.) cepacia</i> | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 |
| <i>S. (X.) maltophilia</i> | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | + 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 0 | 0 0 ± |

30. Guía Sanford, para el tratamiento antimicrobiano 2013, David N. Gilbert, M. D. Robert C. Moellering, Jr., M. D. George M. Eliopoulos, M. D. Henry F. Chambers, M. D. Michael S. Saag, M. D., Edición 43. Editorial. Antimicrobial Therapy, Inc

TABLA 5B: OPCIONES DE TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN SISTÉMICA DEBIDA A BACILOS GRAM-NEGATIVOS SELECCIONADOS RESISTENTES A MÚLTIPLES FÁRMACOS

Las opciones de tratamiento recomendadas en esta Tabla usualmente no están aprobadas por la FDA. Las sugerencias se basan alternativamente en datos *in vitro*, estudios en animales y/o experiencia clínica limitada.

| MICROORGANISMO | RESISTENTE A | OPCIONES DE TRATAMIENTO PRIMARIO | OPCIONES DE TRATAMIENTO ALTERNATIVO | COMENTARIOS |
|--|--|---|---|--|
| Acinetobacter baumannii | Todas las Penicilinas, todas las Cefalosporinas, Aztreonam, Carbapenemes, Aminoglucósidos y Fluoroquinolonas | Polimixina E (colistina) + (Imipenem o meropenem) Ver Tabla 10A, página 192, para orientación sobre dosificación de Colistina | Polimixina E (colistina) + Rifampicina 300 mg IV c/12 horas o 600 mg IV c/24 horas. Otra opción (si activo <i>in vitro</i>): Minociclina (JDPC 20:184, 2012) (sinergia <i>in vitro</i> entre minociclina e imipenem) | Refs: <i>Int J Antimicrob Agts</i> 37:244, 2011; <i>BMC Inf Dis</i> 11:109, 2011. El efecto detergente de colistina reconstituye la actividad antibiótica de carbapenemes y de otros medicamentos. No utilizar colistina como monoterapia. |
| E. coli, Klebsiella pneumoniae, u otros | Todas las Cefalosporinas, TMP-SMX, Fluoroquinolonas | Imipenem 500 mg IV c/6 horas O Meropenem 1 g IV c/8 horas | Tal vez Cefepima en dosis altas de 2 g IV c/12 horas. Polimixina E | Para ITU: fosfomicina, nitrofurantoina (AAC 53:1278, 2009). Resistente a cefdinir, pero la combinación de cefdinir con amoxicilina-clav activo <i>in vitro</i> . |

| | | | | |
|--|--|---|--|---|
| <p>Enterobacteriaceae que producen un espectro extendido de organismos productores de betalactamasas (BLEE)</p> | <p>Aminoglucósidos</p> | <p>O Doripenem 500 mg IV c/8 horas (CID, 39:31 2004) (Nota: Dori no está aprobado por la FDA para el tratamiento de neumonía).</p> | <p>(colistina) en combinación con carbapenem. <i>Para dosificación, ver la Tabla 10A, página 192.</i></p> | <p><i>vitro (AAC 53:1278, 2009).</i></p> |
| <p>Bacilos Gram-negativos productores de carbapenem asas</p> | <p>Todas las Penicilinas, Cefalosporinas, Aztreonam, Carbapenemes, Aminoglucósidos, Fluoroquinolonas</p> | <p>Polimixina E (colistina) en combinación con carbapenem. <i>Ver Tabla 10A, página 192, para orientación sobre dosificación de Colistina.</i></p> | <p>Combinación de colistina y Rifampicina.</p> | <p><i>Ver Tabla 10A, página 192, para orientación sobre dosificación de Colistina.</i></p> |
| <p>Pseudomonas aeruginosa</p> | <p>Todos los beta-lactámicos, Aminoglucósidos, Fluoroquinolonas</p> | <p>Polimixina E (colistina) en combinación con carbapenem. <i>Ver Tabla 10A, página 192, para orientación sobre dosificación de Colistina.</i></p> | <p>Colistina NAFDA inhalada 50-75 mg en 3-4 mL de solución salina a través de nebulizador + Colistina IV + carbapenem</p> | <p><i>Ver Tabla 10A, página 192, para orientación sobre dosificación de Colistina.</i></p> |

30. Guía Sanford, para el tratamiento antimicrobiano 2013, David N. Gilbert, M. D. Robert C. Moellering, Jr., M. D. George M. Eliopoulos, M. D. Henry F. Chambers, M. D. Michael S. Saag, M. D., Edición 43. Editorial. Antimicrobial Therapy, Inc.

ESTUDIOS REALIZADOS EN OTRO HOSPITALES

INFECCIÓN URINARIA DURANTE EL EMBARAZO, PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA AL TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL GENERAL DE NEIVA, COLOMBIA

INTRODUCCIÓN.

La infección de vías urinarias es una de las complicaciones médicas más frecuentes en el embarazo; los cambios fisiológicos asociados al embarazo predisponen al desarrollo de complicaciones que pueden afectar significativamente a la madre y al feto. A pesar del desarrollo de nuevos antibióticos la infección de vías urinarias continúa asociándose a morbilidad elevada a nivel materno y fetal.

La relación entre infección de vías urinarias, parto prematuro y bajo peso al nacer está ampliamente documentada. Cerca de un 27% de los partos prematuros han sido asociados con algún tipo de infección de vías urinarias.

La Escherichia 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 Klebsiella pneumoniae, también se han aislado gérmenes grampositivos, Streptococcus agalactiae y estafilococo coagulasa negativo. En algunas series la resistencia bacteriana de Escherichia coli a antibióticos como ampicilina está entre 28-39%, a trimetoprim-sulfametoxazol 31%, a cefalosporinas entre 9 al 19% y a cefuroxime en 1%. Por lo tanto, se ha cuestionado el uso de la ampicilina para el tratamiento inicial de la infección de vías urinarias por sus altas tasas de resistencia bacteriana en las distintas poblaciones estudiadas. Sin embargo, es poco lo que se conoce a nivel local acerca de la susceptibilidad antibiótica en pacientes embarazadas con infección urinaria. El objetivo del presente trabajo es determinar el perfil de resistencia antibiótica para los gérmenes más frecuentemente implicados en la infección de vías urinarias durante el embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño: es descriptivo, retrospectivo.

Lugar: Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, hospital general de referencia que atiende la población de la región suroriental de Colombia.

Población a estudio: pacientes gestantes con diagnóstico clínico y bacteriológico de infección de vías urinarias a quienes el resultado de urocultivo fue positivo en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 al 30 de abril de 2005.

Criterios de inclusión: pacientes gestantes hospitalizadas, con diagnóstico clínico de infección urinaria y resultado de urocultivo positivo.

Criterios de exclusión: paciente con antecedente de infección de vías urinarias o consumo de antibiótico previo a la hospitalización.

Muestreo: secuencial por conveniencia.

VARIABLES: las variables estudiadas fueron la infección urinaria, resistencia bacteriana, susceptibilidad bacteriana y resultado del urocultivo.

Diagnóstico identificado como tal o como infección renal o cistitis.

Criterios diagnósticos: clínico: basado en los síntomas registrados (fiebre, dolor lumbar, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, urgencia para la micción, nicturia) y/o signos (fiebre, dolor a la palpación en hipogastrio, fosas ilíacas, flancos, dolor a la percusión lumbar, puntos costumusculares y costovertebrales dolorosos, hematuria macroscópica). Parcial de orina: de acuerdo con el registro de al menos dos de los siguientes hallazgos: pH mayor de 6,5, nitritos, leucocituria mayor de diez por campo, bacteriuria mayor de dos cruces (++) y eritrocituria, o cuando apareció consignada por el médico la interpretación del parcial de orina como infección de vías urinarias. Urocultivo: se consideró positivo cuando se encontró germen causal mayor de 10 unidades formadoras de colonias.

RESULTADOS

Un total de 50 pacientes hospitalizadas fueron seleccionadas, en un periodo de 15 meses desde enero de 2004 hasta abril de 2005; de estas 45 presentaron urocultivos positivos.

La *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*.

El análisis de la resistencia bacteriana a los antibióticos mostró que la *Escherichia coli* es resistente a la ampicilina en un 82% y a trimetoprim-sulfa en un 54%. Si se revisan otros antibióticos, la resistencia a la amikacina, cefepime, cefotaxime, gentamicina fue de 3%, ninguna cepa de *Escherichia Coli* fue resistente a nitrofurantoina, meropenem e imipenem. Otros gérmenes implicados en la infección de vías urinarias son la *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*, que mostraron una resistencia del 100% a la ampicilina, el perfil de resistencia bacteriana de cada germen se muestra en la tabla 1.

En nuestra serie no se aislaron gérmenes como estreptococo ni estafilococo, que son importantes en otras poblaciones. ²⁹⁻³⁰

Tabla 1. Perfil de resistencia urinaria de los patógenos urinarios

| | Ampicilina | Ampicilina sulbactam | Cefalotina | Trimetropim Sulfametoxazol | Ciprofloxacina | Amikacina | cefepime | Cefotaxime | Gentamicina | Nitrofurantoin ^a | Imipenem | Meropenem |
|---|------------|----------------------|------------|----------------------------|----------------|-----------|----------|------------|-------------|-----------------------------|----------|-----------|
| E. coli | 82% | 79% | 69% | 54% | 7% | 3% | 3% | 3% | 3% | 0% | 0% | 0% |
| Klebsiella Pneumoniae | | 0% | 0% | 50% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Enterobacter Cloacae | | 67% | 33% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Klebsiella Oxytoca | | 50% | 50% | 0% | 0% | 0% | 50% | 50% | 0% | 0% | 0% | 0% |
| otros | 80% | 40% | 40% | 80% | 20% | 20% | 40% | 40% | 60% | 20% | 0% | 0% |
| Otros: Citrobacter farmeri, citrobacter Freudii, Enterobacter aerogenes, Pseudomona 1, uorescente, Surenotrophomonas mahophilila. | | | | | | | | | | | | |

OBJETIVOS

General

- Identificar el perfil de resistencia bacteriana en embarazadas con diagnóstico de sepsis urinaria, ingresadas en el Hospital Regional de Occidente.

Específicos

- Identificar las características epidemiológicas de las pacientes con diagnóstico de sepsis urinaria.
- Conocer los antecedentes gineco-obstétricos y médicos de importancia de las pacientes con diagnóstico de sepsis urinaria.
- Identificar el agente bacteriano más frecuente aislado en los urocultivos de pacientes con diagnóstico de sepsis urinaria.
- Identificar el antibiótico con mayor porcentaje de resistencia/sensibilidad en pacientes con diagnóstico sepsis urinaria.
- Clasificar el grado de severidad de las pacientes ingresadas con diagnóstico de sepsis urinaria.

MÉTODO

Tipo de estudio: descriptivo-prospectivo transversal

Población de estudio: pacientes embarazadas ingresadas en el departamento de Ginecología y Obstetricia de hospital Regional de Occidente, durante los años 2018-2019.

Muestra: usando la formula $n = \frac{Z^2 \times P \times Q \times N}{E^2 \times N + Z^2 \times P \times Q}$, donde N: es el tamaño de la población conocida que en este caso es 1675, según dato proporcionado por la sección de registro de este centro hospitalario, P: es la probabilidad de éxito (0.5) Q: probabilidad de fracaso (1-P:0.5) Z: nivel de confianza 95% (1.96) E: margen de error 5% (0.05), dando una muestra total de 312 pacientes

Sujeto de estudio: pacientes de cualquier edad gestacional que consultaban a esta institución y a quienes se le ingresaba con diagnóstico inicial de Sepsis de origen urinario.

Criterios de inclusión y exclusión:

Inclusión:

- Pacientes embarazadas que estuvieron ingresadas en algún servicio del departamento de Ginecología y Obstetricia de Hospital Regional de Occidente.
- Pacientes ingresadas con diagnóstico inicial de sepsis de origen urinario
- Pacientes a quienes se les realizó urocultivo al momento de su ingreso y previo al inicio del tratamiento antibiótico.

Exclusión

- Pacientes que tuvieron otro proceso infeccioso juntamente con sepsis urinario.
- Pacientes con uso de antibióticos al momento de su ingreso.

Variables

Características del paciente: factores incluibles de importancia en un estudio de investigación.

- **Edad:** tiempo cronológico de vida.
- **Estado civil:** condición de una persona en el nivel social.
- **Escolaridad:** nivel educativo que tiene la madre.
- **Procedencia:** lugar de origen geográfico de la paciente.

Características gineco-obstétricas y antecedentes maternos:

- Gestas, partos, cesáreas, hijos vivos, abortos, hijos muertos.
- Antecedentes médicos
- Cuadro infeccioso en la última semana y uso de antibiótico
- Cuadro infeccioso último mes y uso de antibiótico.
- Cuadro infeccioso en el primer trimestre del embarazo y uso de antibiótico.
- Control prenatal: cuidado médico de forma periódica durante tu embarazo
- Hospitalizaciones anteriores

Agente etiológico: microorganismo bacteriano causante del proceso infeccioso.

Resistencia bacteriana: es la capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas.

Clasificación de sepsis: sepsis, sepsis severa y choque séptico.

Operacionalización de las variables:

| Variables | Definición Conceptual | Tipo de variable y escala de medición | Dimensiones | Definición operacional |
|---|---|--|----------------------|--|
| Embarazo | Período de tiempo que va, desde la fecundación del óvulo por el espermatozoide, hasta el momento del parto. | Cualitativo nominal | Semanas de gestación | 1 semana a 40 semanas. |
| Características epidemiológicas | Factores incluíbles de importancia en un estudio de investigación | Cuantitativa Intervalo | Edad | 10-19 años 20-35 años >36 años |
| | | Cualitativo ordinal | Escolaridad | 1)Analfabeta 2)Primaria 3)Básico 4)Diversificado 5) Universitario. |
| | | Cualitativo nominal | Estado civil | 1)Soltera 2)Casada 3)Unida |
| | | Cualitativo nominal | procedencia | rural urbana |
| Características gineco-obstétricas y | Antecedentes gineco-obstétricos y médicos de | Cualitativo nominal | Gestas | valores variables según refiera la paciente |

| | | | | |
|-------------------------------|---|---------------------|---|--|
| antecedentes maternos: | importancia de la paciente. | Cualitativo nominal | Cuadro infecciosos última semana | 1)No 2)Si: 3)Tipo de infección 4)Tratamiento recibido |
| | | Cualitativo nominal | Cuadro infecciosos últimos mes | 1)No 2)Si: 3)Tipo de infección Tratamiento recibido |
| | | Cualitativo nominal | Cuadro infecciosos primer trimestre del embarazo | 1)No 2)Si: 3)Tipo de infección 4)Tratamiento recibido |
| | | Cualitativo nominal | Control prenatal | 1)No 2)Si: |
| | | Cualitativo nominal | Hospitalizaciones anteriores por procesos infecciosos | 1)No 2)Si: 3)Tipo de infección: 4)Tratamiento recibido: |
| Agente etiológico | Microorganismo bacteriano causante del proceso infeccioso | Cualitativo nominal | Bacteria aislada | Variable según urocultivo. |

| | | | | |
|---|---|---------------------|-------------------------|--|
| Susceptibilidad - Resistencia bacteriana | La capacidad que tienen las bacterias de soportar los efectos de los antibióticos o biocidas destinados a eliminarlas o controlarlas. | Descriptivo | Antibiograma | 1) Susceptibilidad/ sensibilidad: variable según Antibiograma. 2) Resistencia: variable según Antibiograma. |
| Clasificación de sepsis | Clasificación de sepsis según grado de gravedad, según criterios clínicos y de laboratorio. | Cualitativo nominal | Clasificación de sepsis | 1) Sepsis 2) sepsis grave 3) choque séptico |

INSTRUMENTOS

Se utilizó una “ficha de recolección de datos” donde se anotó la información de cada paciente al momento de su ingreso, necesaria para la investigación, a través de una entrevista dirigida hacia la paciente, así también se reclamó al tercer día el resultado del urocultivo para determinar el perfil de sensibilidad/resistencia del agente bacteriano aislado según el antibiograma reportado por el laboratorio de la institución.

ANÁLISIS DEL ESTUDIO

Los resultados que se obtuvieron en la tabulación de la “ficha de recolección de datos” fueron analizados y presentados con gráficas estadísticas tales como: gráfica de sectores, barras simples y cuadros comparativos

POBLACIÓN:

En base a los datos del departamento de Registro y estadística del Hospital Regional de Occidente en el año 2017 se tuvo un total de 1675 pacientes con diagnósticos de sepsis de origen urinario. Por lo que se tomó este dato en cuenta para la estimación de la muestra.

MUESTRA:

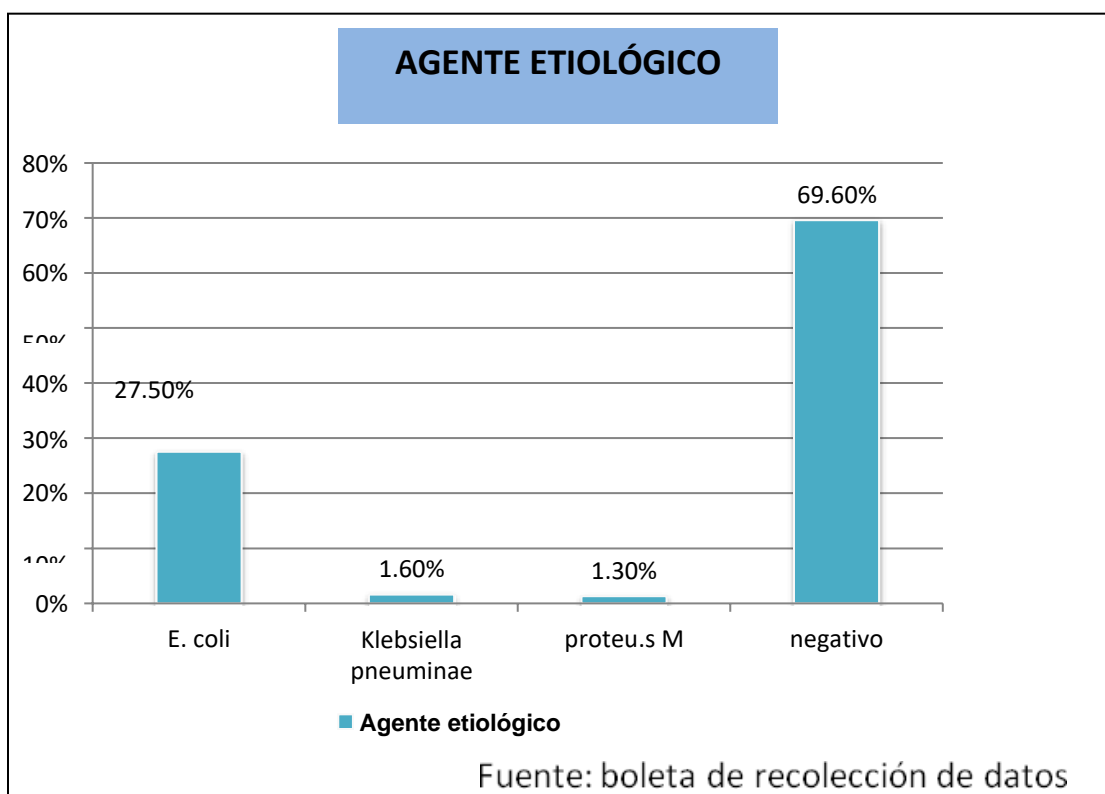
Se utilizó muestreo aleatorio simple y conociendo la población antes mencionada, con un nivel de confianza del 95% y con un margen de error del 5%. Se obtuvo una muestra de 312 pacientes que fueron incluidas en el estudio.

METODOLOGÍA:

Estudio descriptivo prospectivo tipo trasversal. Donde se utilizó variables cualitativas y se tuvo como herramienta una ficha de recolección de datos, se captó a cada paciente embarazada ingresada con diagnóstico de sepsis origen urinario, que estuviese en cualquier servicio del departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional de Occidente, en la ficha de recolección de datos se anotó la información obtenida a través de una entrevista dirigida a la paciente, a quienes al momento de su ingreso y previo al inicio de antibióticos se les realizó un urocultivo (ya que según el protocolo interno establecido por el mismo departamento: toda paciente con diagnóstico de sepsis de origen urinario al momento de su ingreso, se le debe realizar urocultivo previo a la antibioticoterapia) así también al obtener el resultado del urocultivo se terminó de llenar la ficha de recolección de datos de cada paciente y se anotó el perfil de resistencia/sensibilidad según el antibiograma reportado por el laboratorio de esta institución.

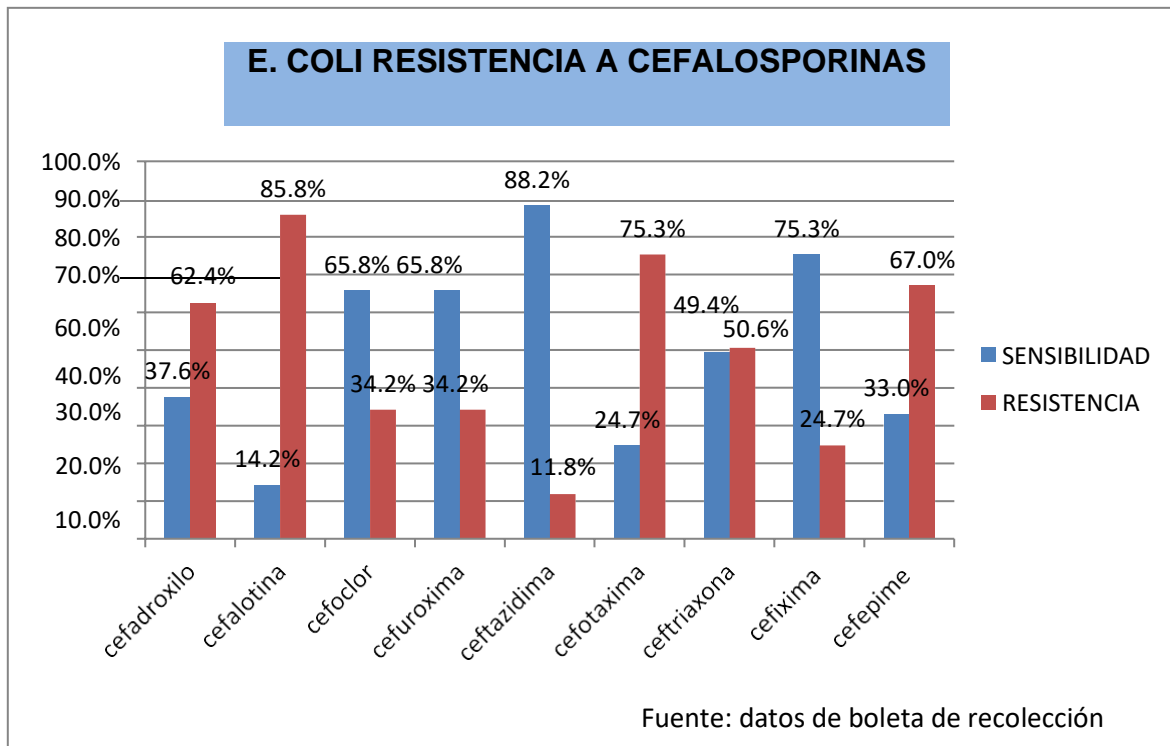
RESULTADOS

Gráfica No. 1
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



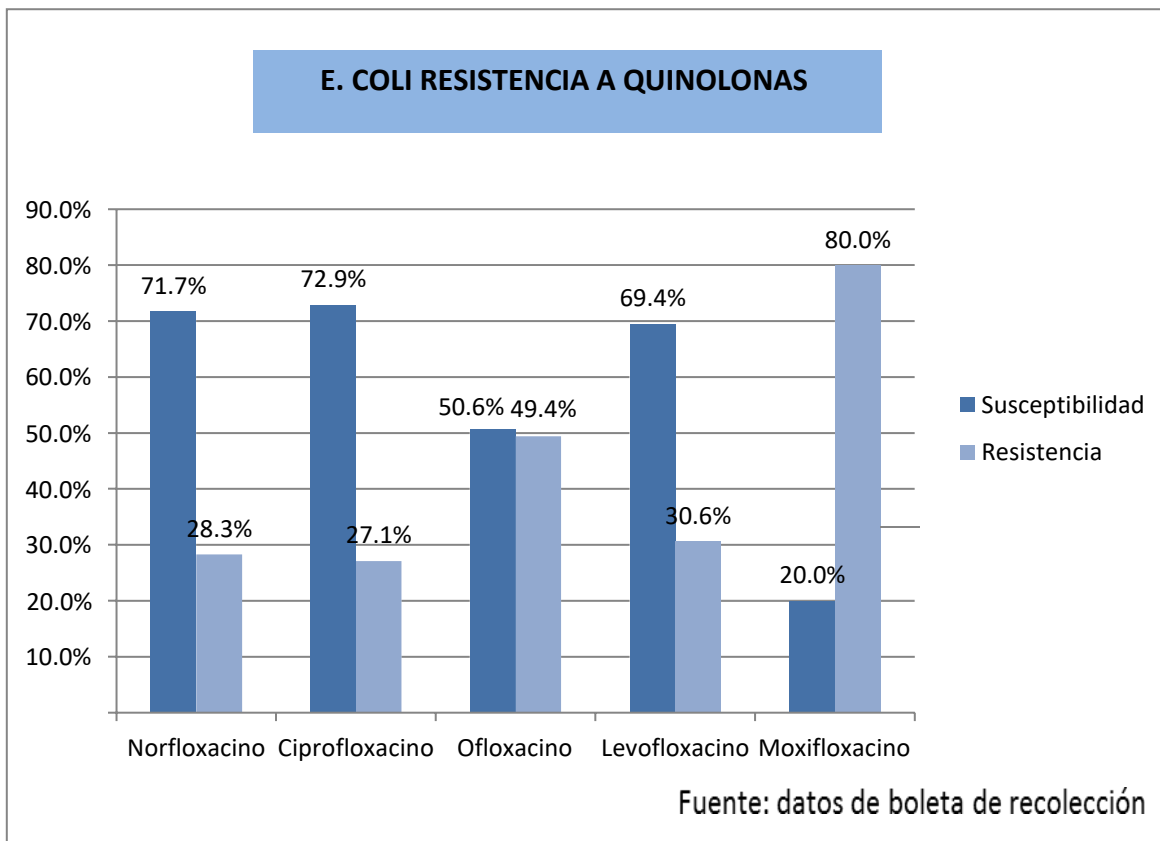
Gráfica No. 2

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



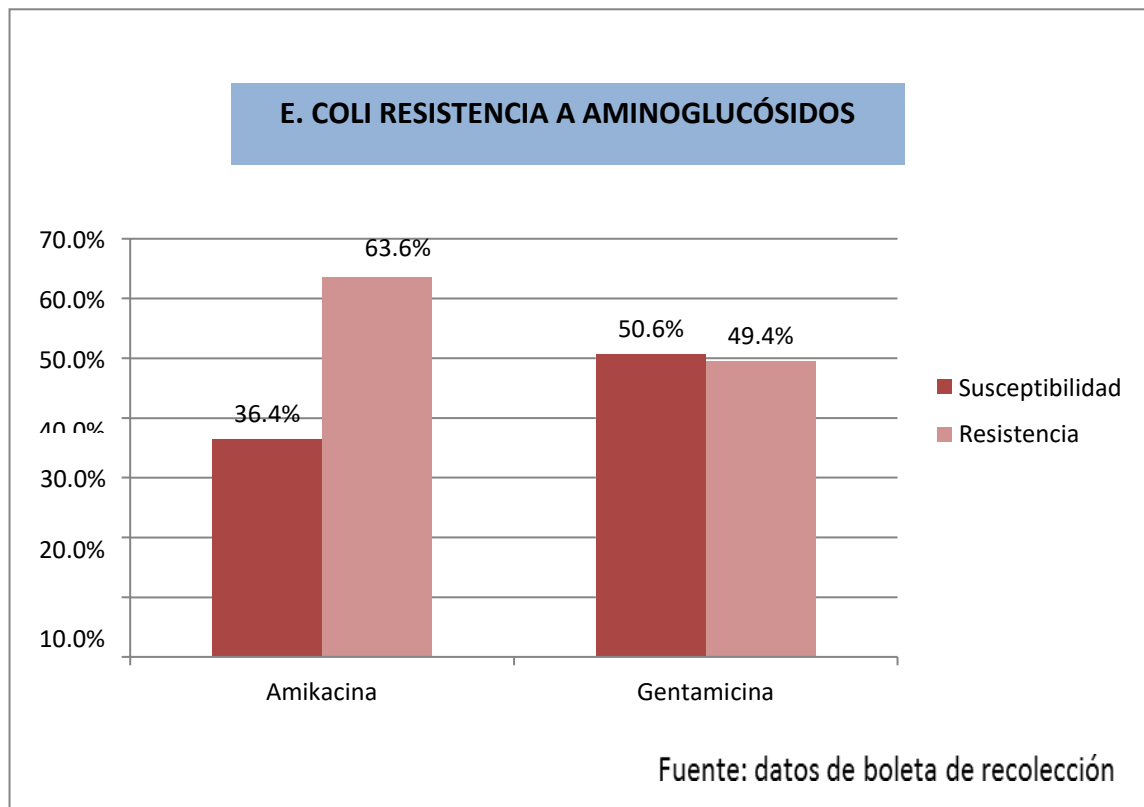
Gráfica No. 3

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

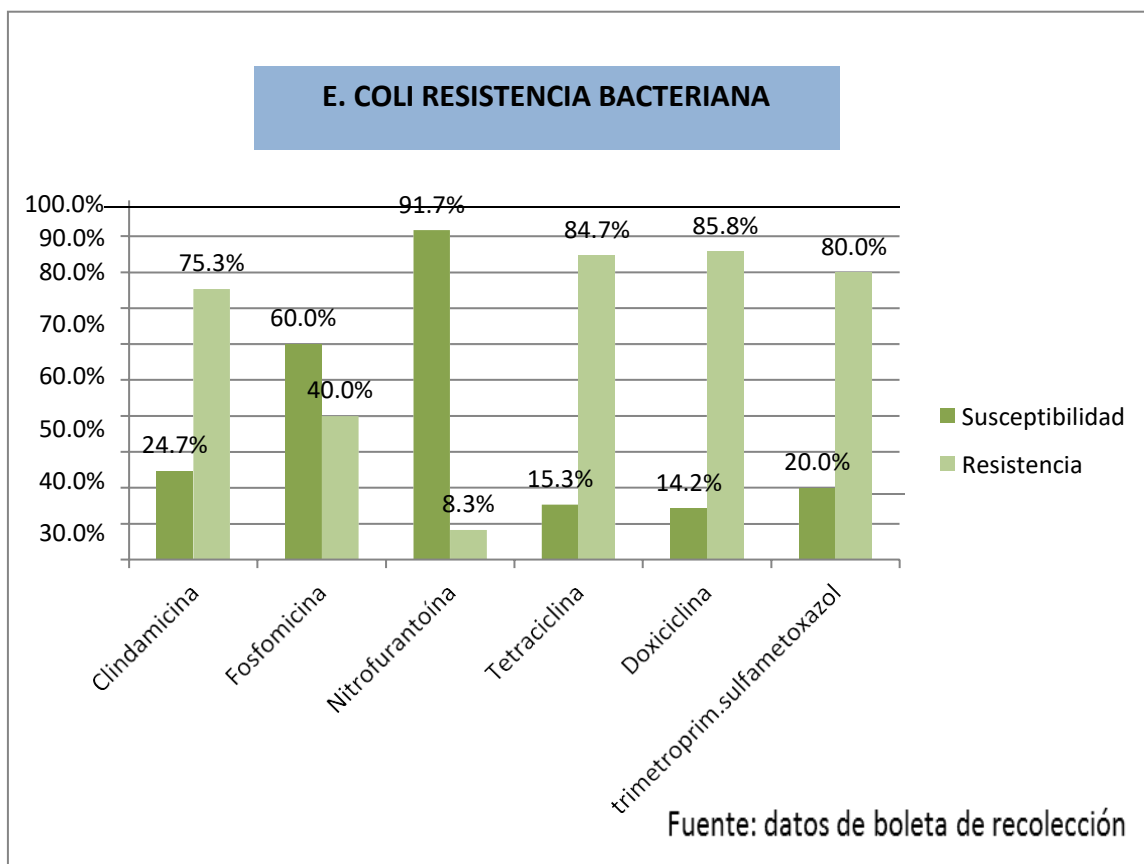


Gráfica No. 4

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

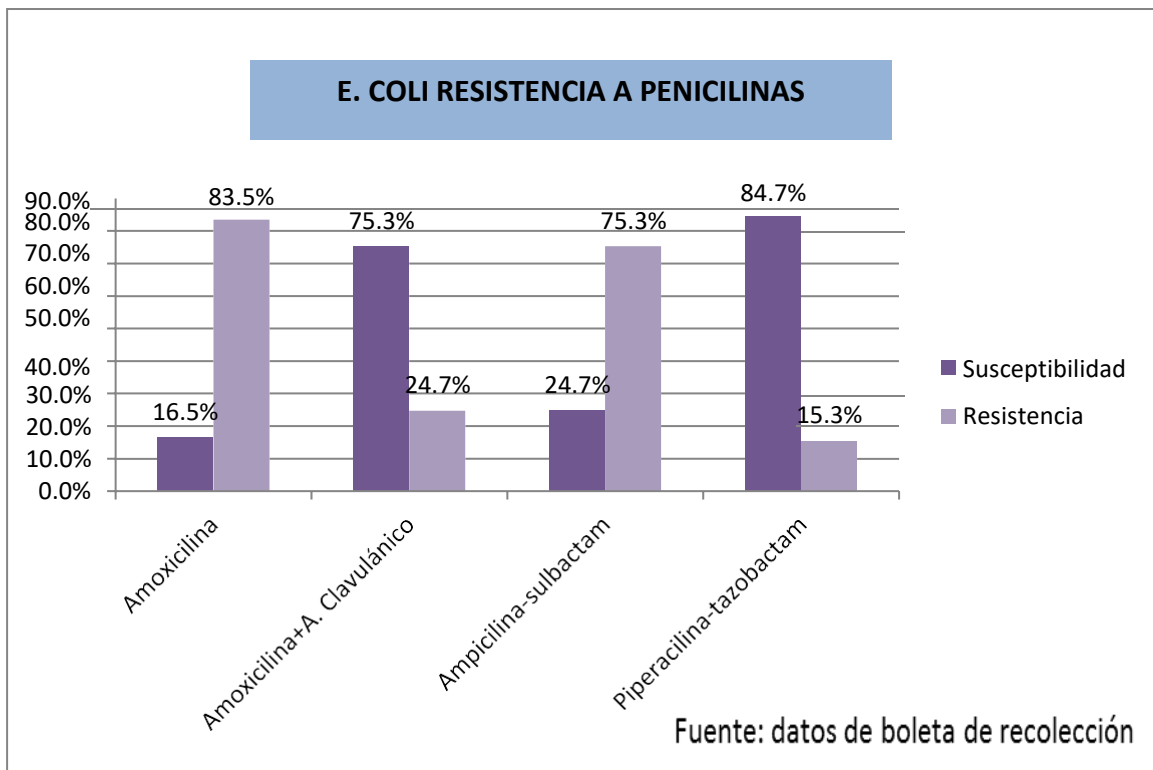


Gráfica No. 5
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

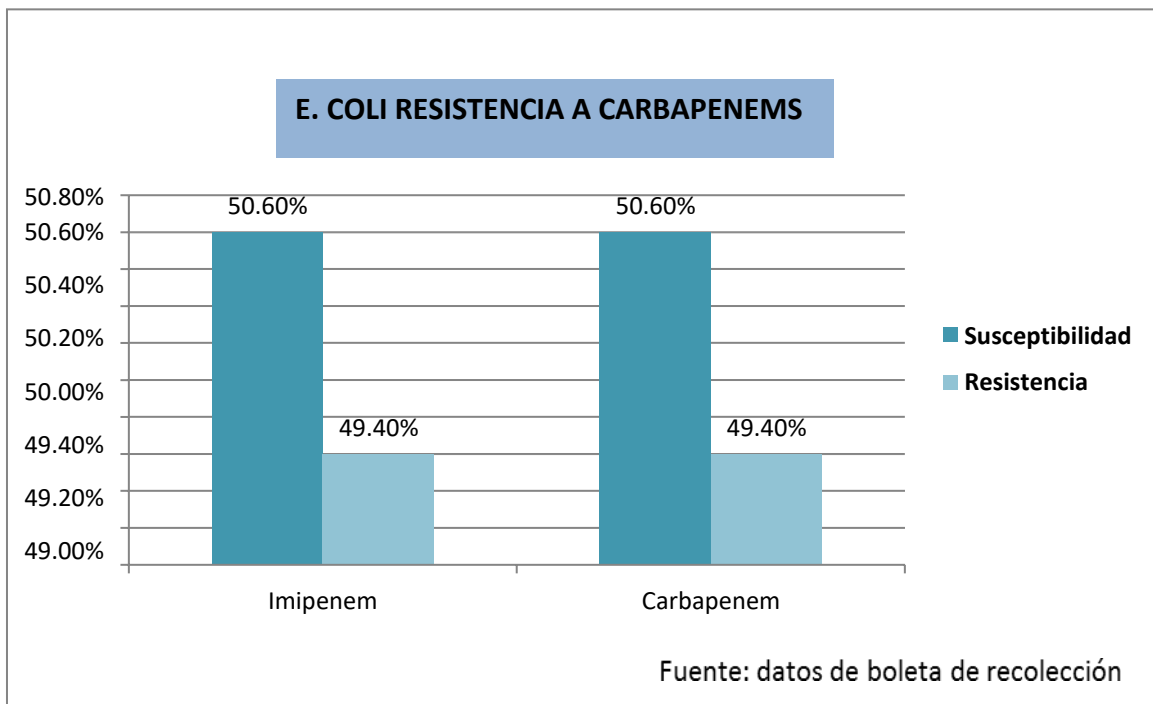


Gráfica No. 6

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

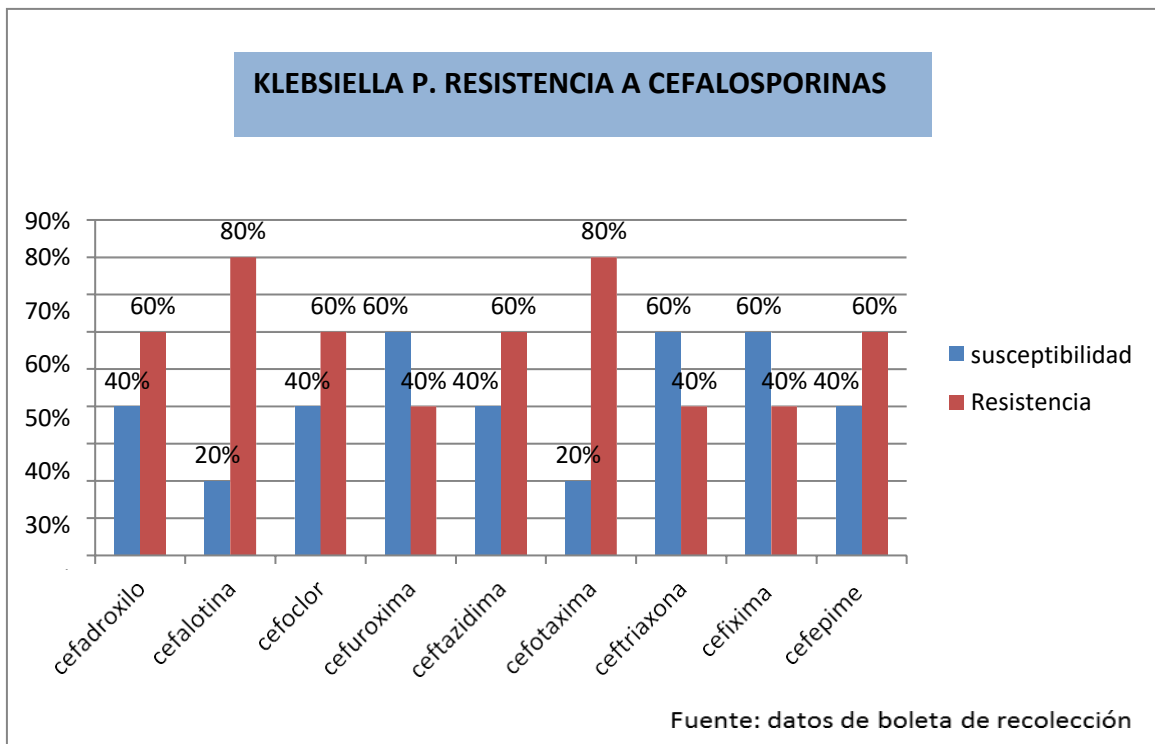


Gráfica No. 7
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

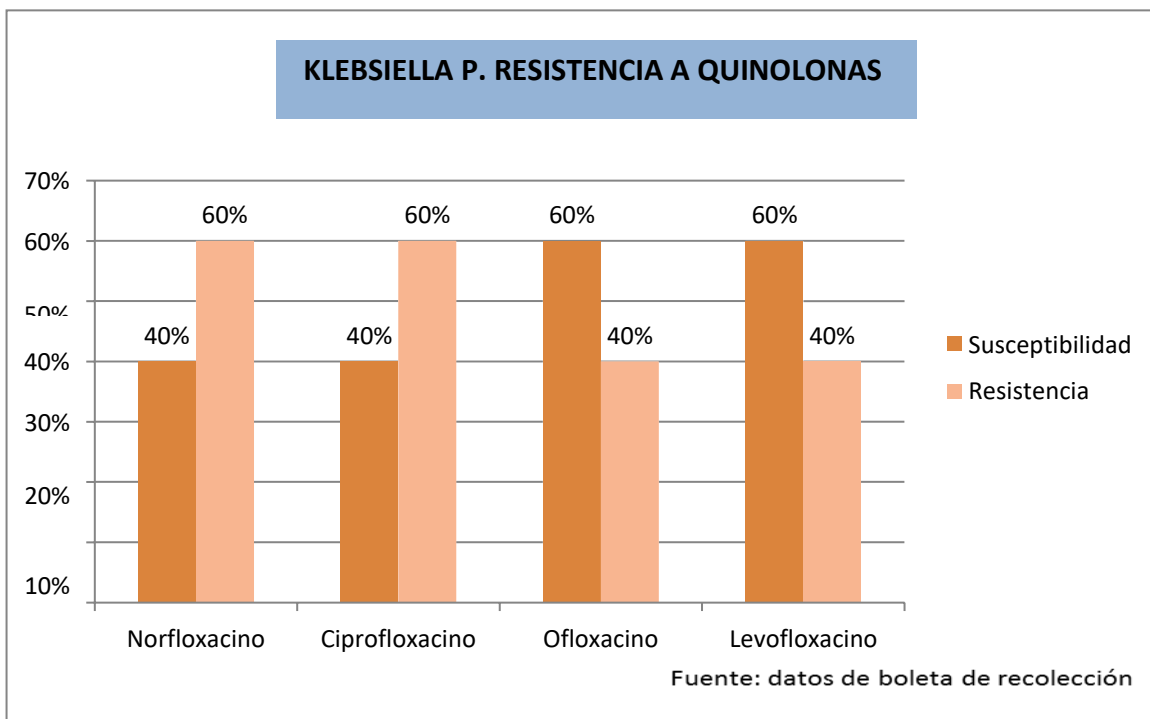


Gráfica No. 8

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

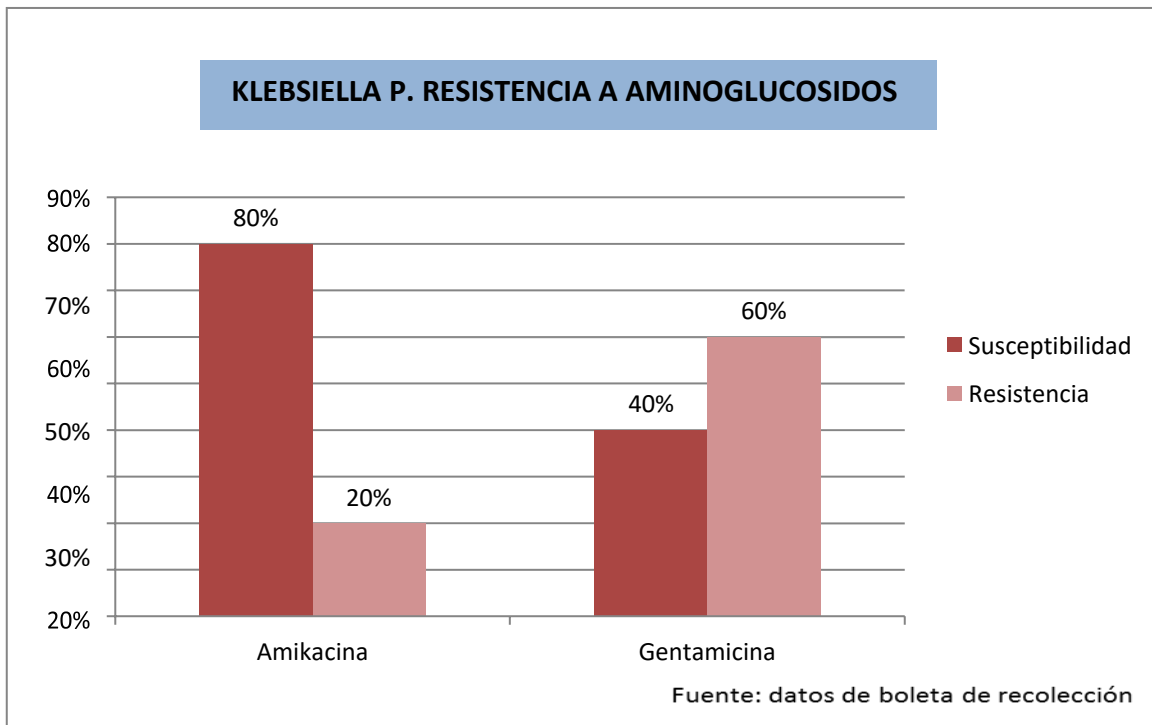


Gráfica No. 9
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



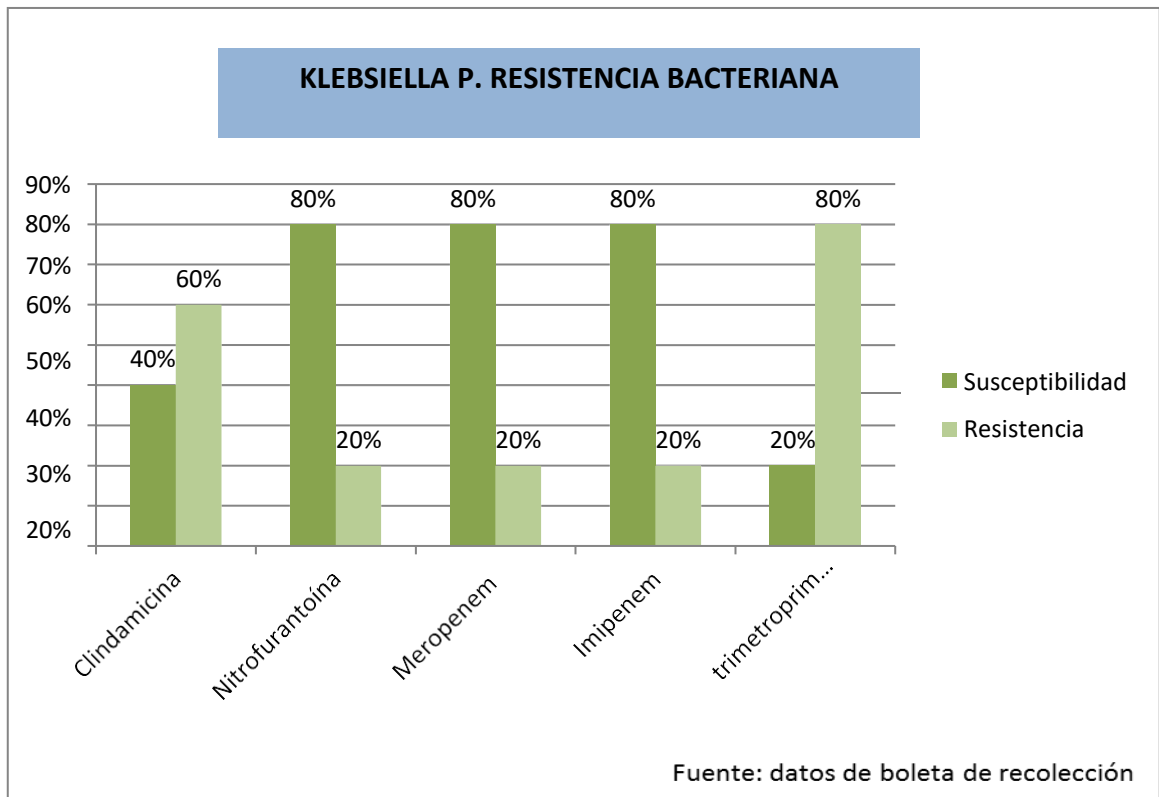
Gráfica No. 10

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



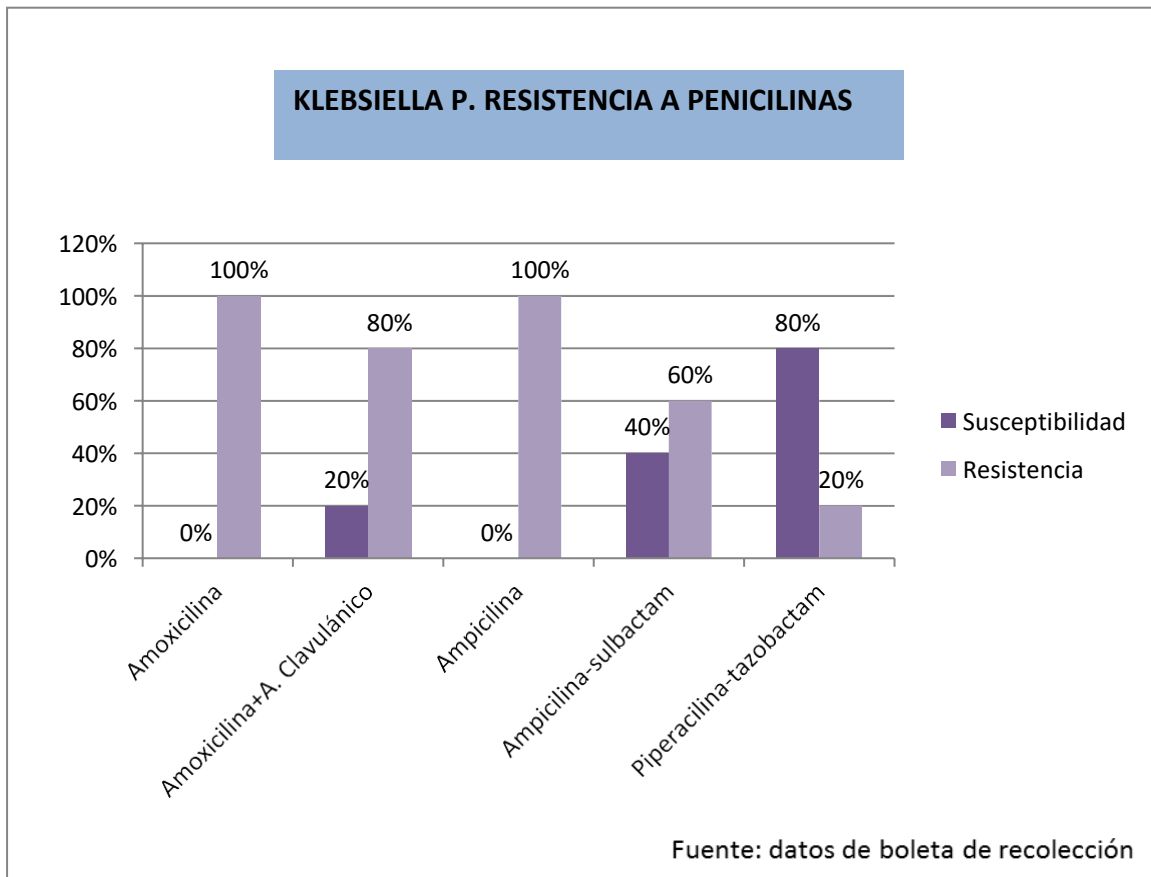
Gráfica No. 11

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

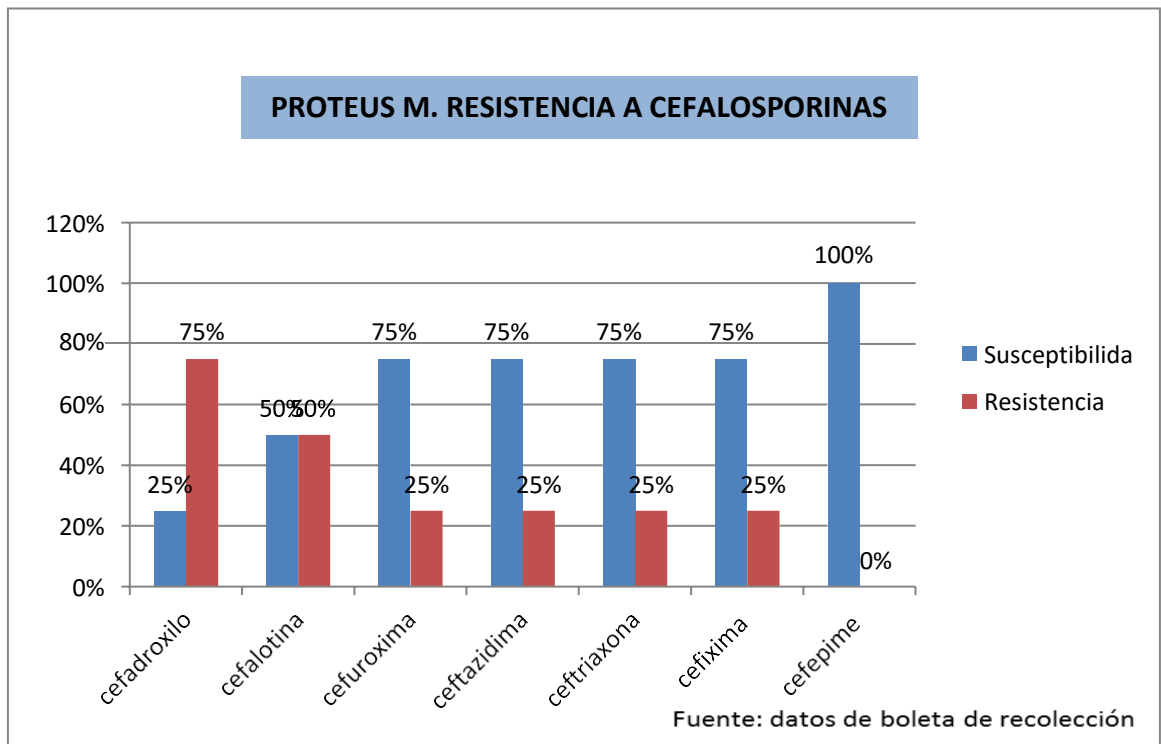


Gráfica No. 12

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

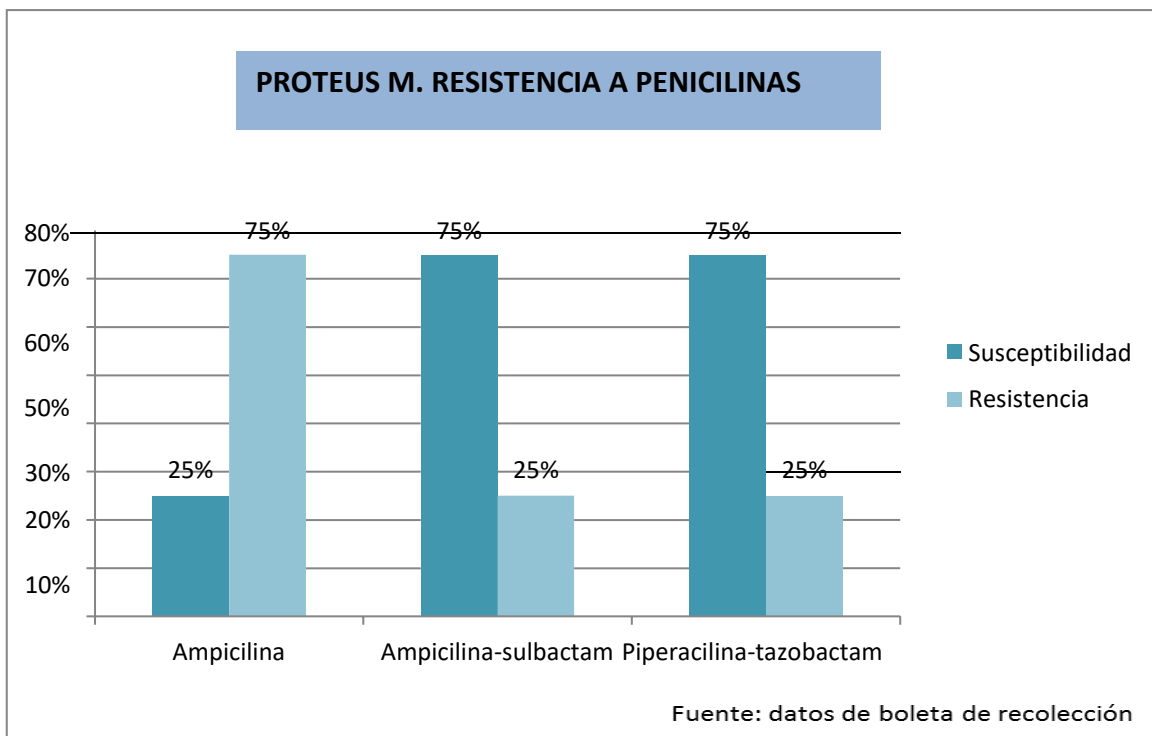


Gráfica No. 13
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

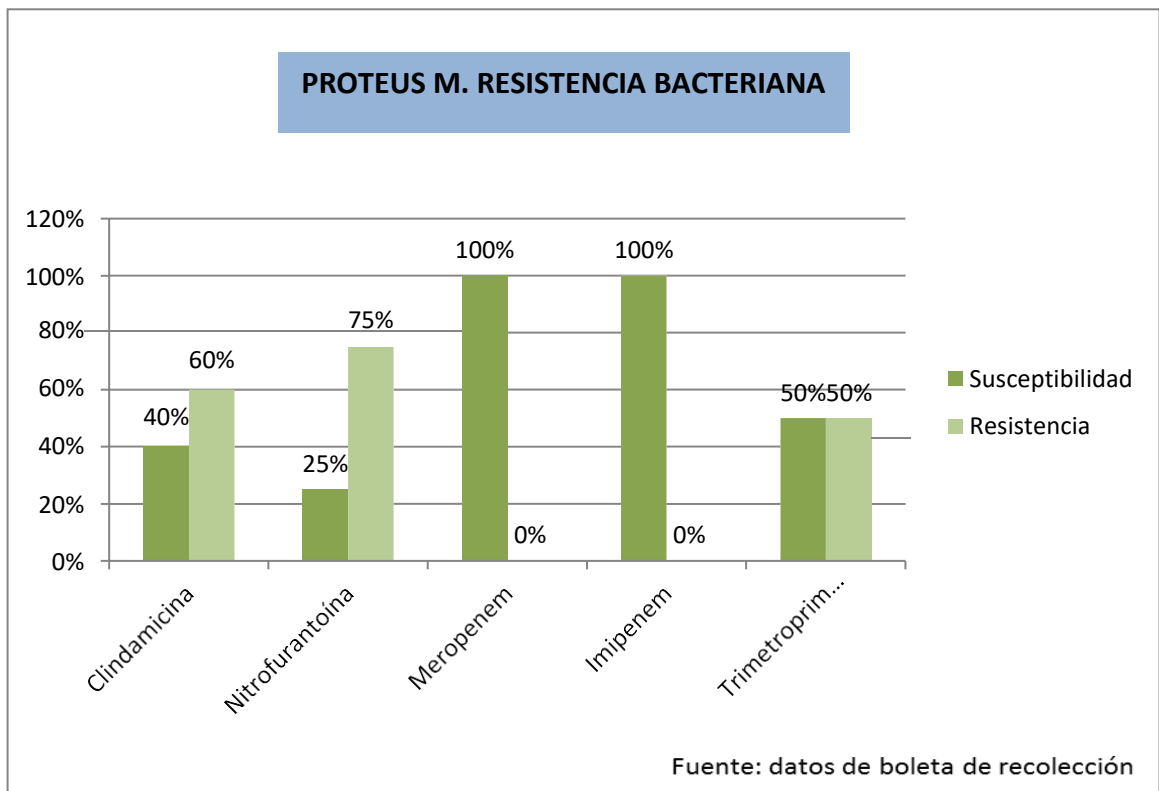


Gráfica No. 14

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

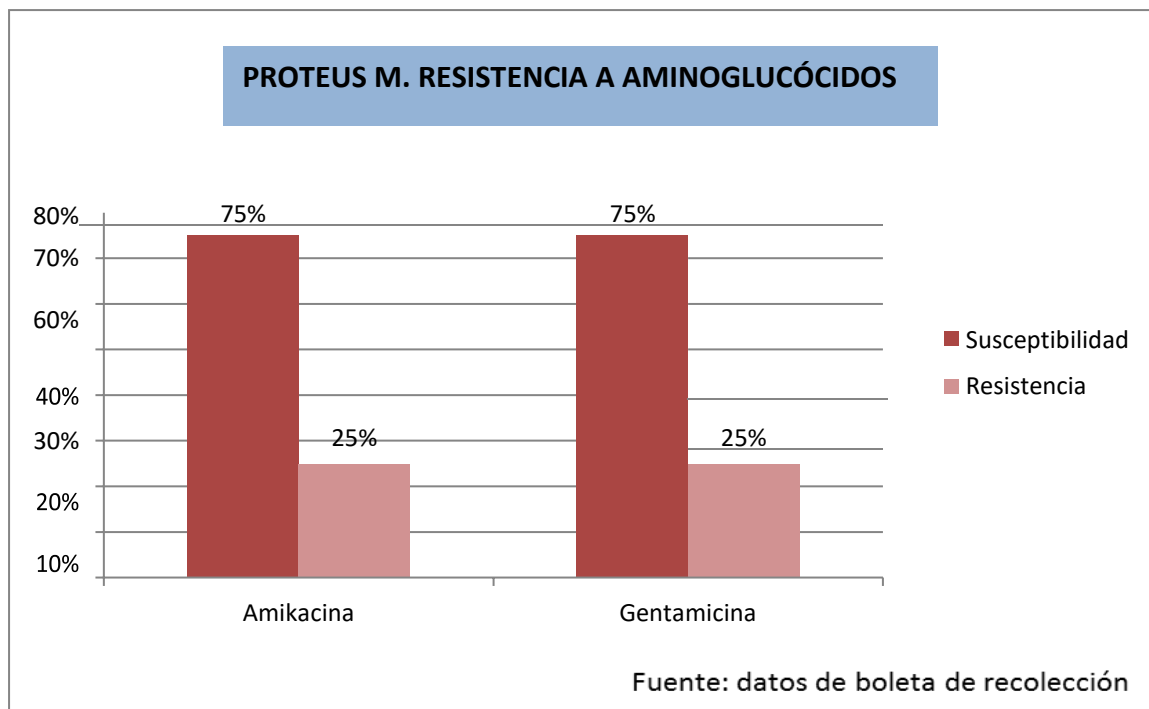


Gráfica No. 15
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



Gráfica No. 16

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



Gráfica No. 17
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

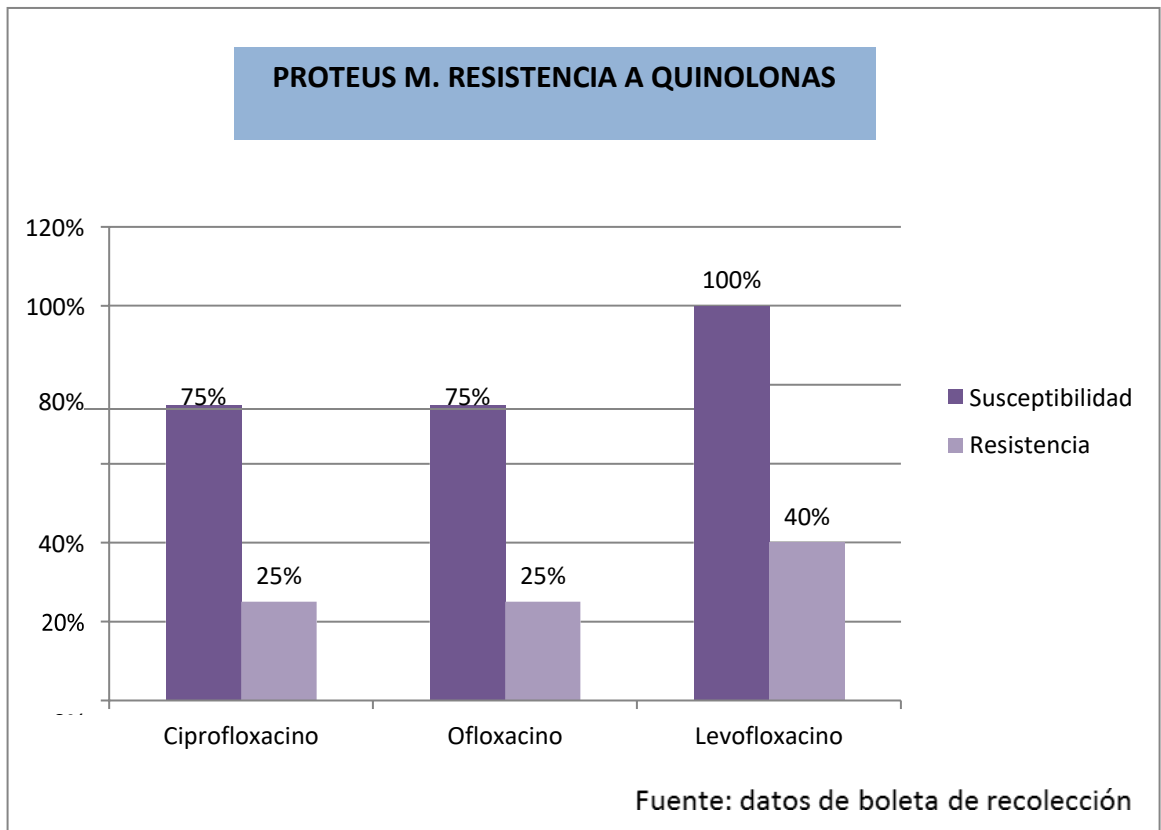
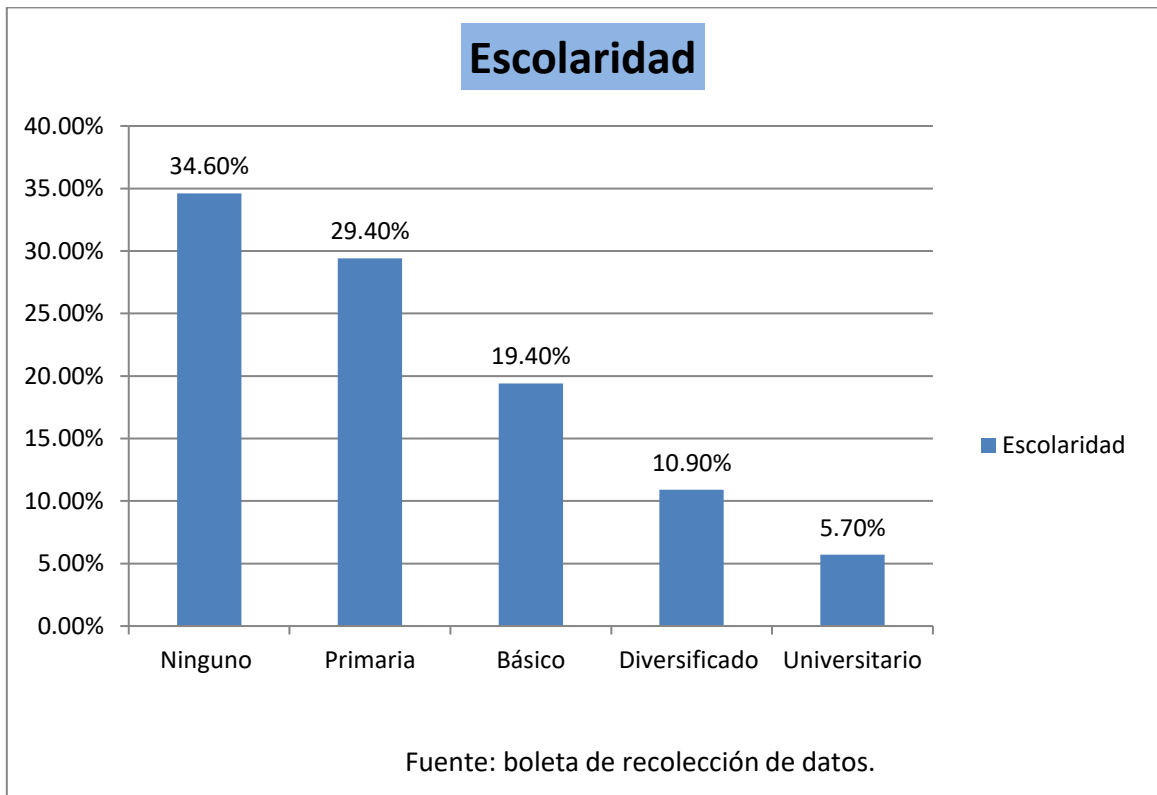


Tabla No. 1

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

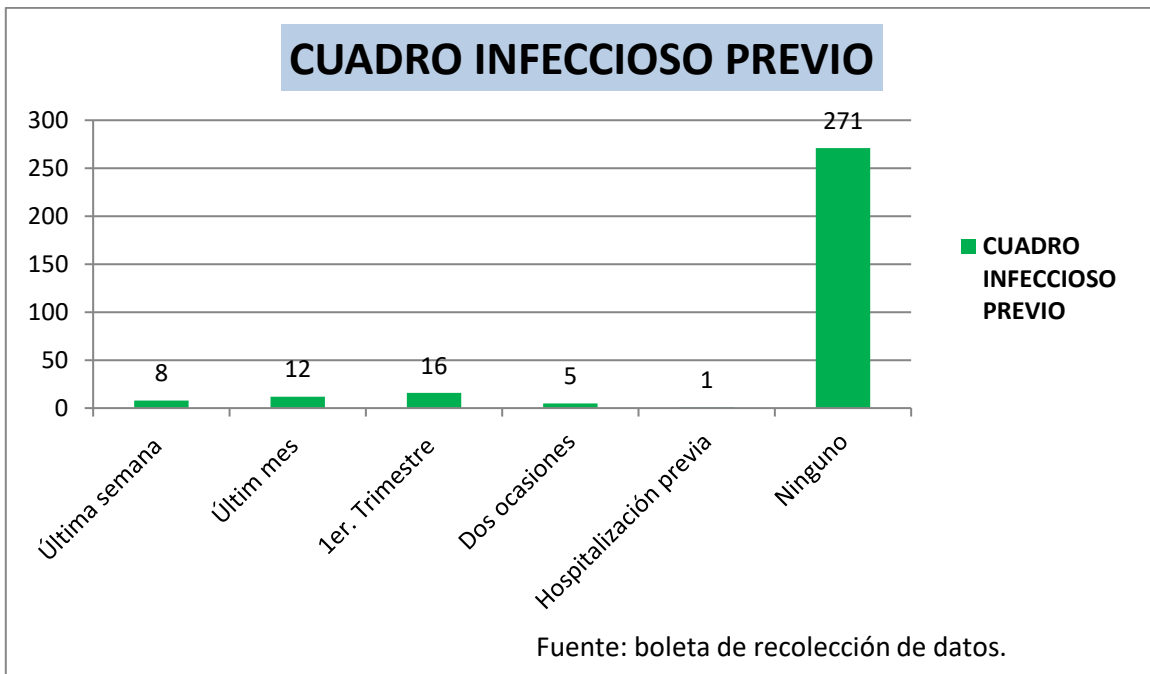
| DATOS DEMOGRÁFICOS | |
|--|-----|
| Edad | |
| 10-19 años | 47% |
| 20-35 años | 46% |
| >36 años | 7% |
| Estado civil | |
| soltera | 21% |
| Casada | 54% |
| unida | 25% |
| Procedencia | |
| Rural | 56% |
| Urbana | 44% |
| Gestas | |
| Primigesta | 30% |
| Multigesta | 60% |
| Gran multigesta | 10% |
| Control Prenatal | |
| Si | 39% |
| No | 61% |
| Fuente: boleta de recolección de datos. | |

Gráfica No. 18
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA

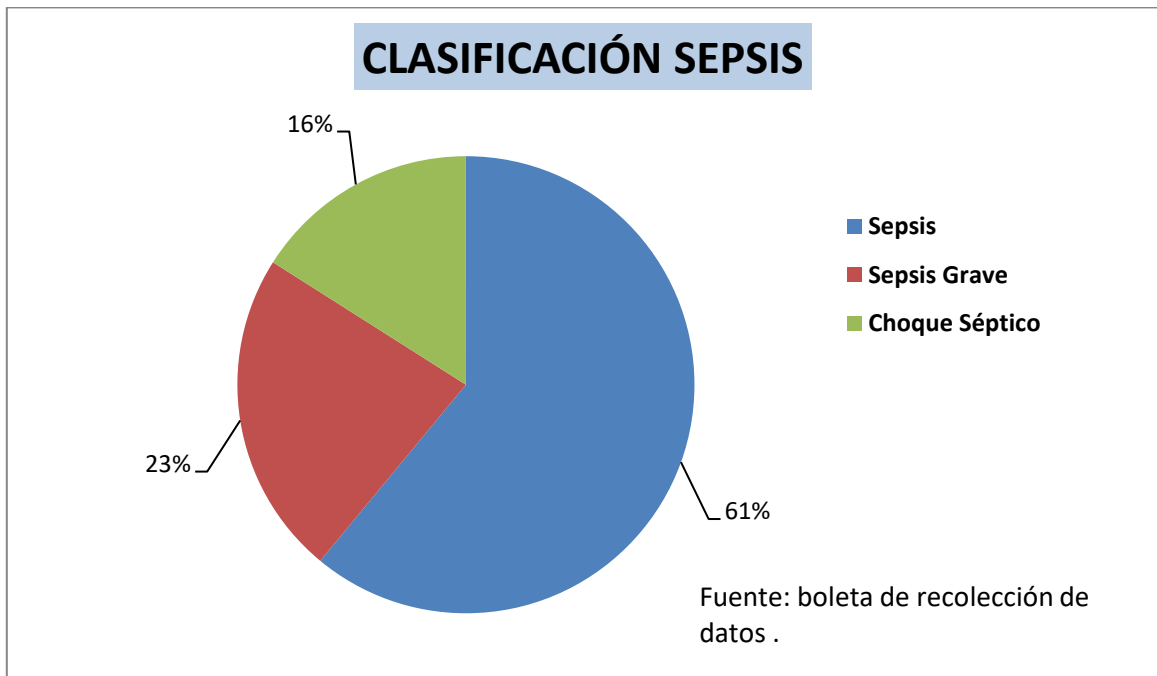


Gráfica No. 19

RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



Gráfica No. 19
RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA



ANÁLISIS Y DISCUSIÓN RESULTADOS

En la siguiente investigación, fueron muchos los aspectos a tomar en cuenta, empezando por la relación que existe entre la edad de las pacientes y el riesgo que tienen en presentar esta patología, como se observa la mayor frecuencia se encuentra en aquellas pacientes adolescentes (10-19 años con un 47%), este resultado se puede comparar con el estudio "Evaluación del uso de antibióticos en mujeres embarazadas con infección urinaria en el Centro de Salud Juan Eulogio Pazymiño", evidenciando que la mayor prevalencia se encontraba en pacientes comprendidas entre las edades de 10-19 años (48.44%)²⁷. Seguidamente están las pacientes comprendidas entre las edades de 21-35 años con un 46%. Por último, se encuentran las pacientes mayores a 36 años con un 7% del total. Entendiendo así que el mayor grupo de riesgo lo comprenden pacientes jóvenes en especial las adolescentes, que podría guardar relación con el grado de inmadurez del sistema inmunológico.

El 54% de las pacientes refirió ser casada, el 25% eran unidas y el 21% eran solteras considerando este dato importante en el aspecto epidemiológico. En cuanto a la escolaridad se observa que 111 pacientes (34.6%) no posee ningún nivel académico, el 30% (29.4 pacientes) obtuvo un nivel primario y únicamente el 5.7% (18 pacientes) asistió a la universidad, demostrando así que las pacientes sin ninguna preparación académica están más propensas a caer en esta patología ya sea por la falta de información, falta de acceso a la salud pública, a la automedicación, a la mala práctica brindada por personas sin la preparación adecuada, además recordemos que tiene relación con la procedencia ya que el 56% proviene del área rural y el 44% del área urbana.

También podemos observar que solamente el 39% de las pacientes en el estudio si tuvo control prenatal, aspecto que también pudo contribuir al inicio de la sepsis y a la creación de resistencia bacteriana, ya que la mayoría de estas pacientes refería automedicarse, además desconocían de las señales de peligro y así detectar a tiempo esta y otras enfermedades. Del total de pacientes 8 referían haber presentado un cuadro infeccioso urinario una semana antes de su ingreso hospitalario diagnosticado por facultativo y por ende uso de antibiótico, 12 pacientes en el último mes, 16 pacientes presentaron infección urinaria durante el primer trimestre del embarazo y 5 pacientes presentaron infecciones en dos ocasiones, lo que pudo contribuir a la creación de resistencia bacteriana. Es difícil establecer la relación entre los resultados de la investigación y la influencia del uso anterior de estos antibióticos, ya que en esta ocasión el esquema de resistencia bacteriana se dividió por bacterias reportadas en los urocultivos, además muchas pacientes desconocen el antibiótico tomado con anterioridad

y otras no culminaron con el tratamiento.

El estudio: Resistencia bacteriana en urocultivos de una población de embarazadas de control prenatal en Bogotá junio 2013 –junio 2015 demuestra la importancia de lo anteriormente comentado ya que, la infección urinaria baja, específicamente la bacteriuria asintomática (BA) afectó el 2 al 7% de todos los embarazos y fue detectada en el primer trimestre de gestación en el 75% de los casos. Siendo una entidad que cobra importancia ya que el 30-50% de las BA no tratadas evolucionará a pielonefritis en el embarazo, adicionalmente se relacionan con parto pretérmino en el 50% de los casos, bajo peso al nacer en 66% de los casos y en algunos estudios se ha reportado el aumento en la incidencia de preeclampsia. La cistitis no ha mostrado relacionarse con desenlaces perinatales adversos. Igualmente, se informó que la presencia de infección de vías urinarias incrementa el riesgo de sepsis y neumonía neonatal. ²⁸

La capacidad bacteriana de transferencia de información genética que contienen los mecanismos de resistencia bacteriana facilita la rápida propagación de estos, tanto en ambientes intrahospitalarios como ambulatorios. Además, el uso indiscriminado y mal dirigido de los antibióticos, la automedicación; fortalece la aparición de resistencia antibiótica en las bacterias causantes de infecciones de las vías urinarias. Como también debemos conocer las Guías que nos ofrece Sanford para el tratamiento antimicrobiano, esta guía tiene como objetivo dar una perspectiva general susceptibilidad/resistencia a fin de proporcionar una base para la toma de decisiones relativa para el tratamiento empírico inicial, así como del tratamiento antibacteriano específico, reflejan las susceptibilidades in vitro, la cual no es un factor de predicción de la eficacia in vivo.

Del total de cultivos positivos (97 de 312 cultivos) el agente bacteriano que más se reportó fue E. Coli con 87.6%, 5% fue Klebsiella P. y 4.01% de los casos fueron Proteus M. todos son bacterias gram negativos, de la familia de las Enterobacterias. Así también lo indica el estudio “Resistencia bacteriana en urocultivos de una población de embarazadas de control prenatal en Bogotá junio 2013 –junio 2015” reportando que el principal patógeno aislado fue Escherichia coli con una prevalencia del 71,4% de los urocultivos, y con menos del 10 % Enterococcus faecalis, Proteus mirabilis y Klebsiella pneumoniae²⁸. La revista colombiana de Ginecología y obstetricia también publicó un estudio llevado a cabo en el 2005, llamado Infección urinaria durante el embarazo, perfil de resistencia bacteriana al tratamiento en el

hospital general de Neiva, indicando que la *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*.

El total de urocultivos positivos fueron 97 (30.4%) 215 urocultivos negativos (69.6%) y 3 hallazgos incidentales con *Candida Albicans* (0.96%) los cuales se incluyeron dentro de los resultados negativos. Reforzando así lo que dice la mayoría de las literaturas en cuanto a que *coli* sigue siendo la bacteria más común en pacientes embarazadas y mayormente responsable de los cuadros sépticos en esta población. La mala toma de la muestra, recordando que se recomienda la primera orina de la mañana, sin embargo en las pacientes con diagnóstico de sepsis urinaria el pronto inicio de antibioticoterapia es primordial y así también la realización del urocultivo previo a los medicamentos, también si a la paciente ya se le había forzado líquidos orales para forzar diuresis ocasionando dilución de la orina disminuyendo el recuento de colonias, lo que da origen a falsos negativos, el uso previo de antibiótico y que las pacientes no lo hayan notificado, como también a la realización inadecuada del urocultivo podrían ser algunas de las causas de los urocultivos negativos reportados, así también a que el cuadro infeccioso haya sido de otro origen y haya sido mal diagnosticado. Y por último también es importante el pronto inicio del análisis del urocultivo (dentro de las primeras 2 horas) ya que puede llegar necesitar refrigeración (4-8°C) hasta por 24 horas sin que afecte el recuento de colonias bacterianas. En relación con falsos recuentos bacterianos bajos en los urocultivos, éstos se pueden deber a dilución de la orina por exceso en la hidratación, acidificación o alcalinización de la orina, aumento en la frecuencia de la micción, uso concomitante de antibióticos, aplicación de agentes tópicos con acción antimicrobiana durante la recolección de la muestra, infección hematógena del tracto urinario e infección con un microorganismo exigente o de crecimiento lento como lactobacilos, corinebacterias, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma spp*, y *Haemophilus spp*. también se puede sospechar en una posible bacteria anaerobia.³⁹

En cuanto a *E. Coli* se evidencia que existe un porcentaje elevado de resistencia a las cefalosporinas de primera generación, como por ejemplo al cefadroxilo (62.4%), el porcentaje de esta resistencia disminuye con las cefalosporinas de segunda generación todos por debajo del 40% aproximadamente. En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación como la cefixima tiene adecuada sensibilidad (75.3%), pero ceftriaxona está en el nivel

medio, ya que posee una sensibilidad 49.4%, otra cefalosporina de tercera generación no recomendables es la cefotaxima, lo cual nos indica que el abuso de este antibiótico ha llevado a la disminución de su efectividad. Al igual que el cefepime con un porcentaje de resistencia del 67%, perteneciente a las cefalosporinas de 4ta. generación. Según las Guías de Sanford las bacterias gram positivas presentan mejor susceptibilidad a las cefalosporinas en general, en cambio, las bacterias gram negativas la susceptibilidad es variable, sin embargo, para la E. coli generalmente existe susceptibilidad a esta familia de antibióticos, mas no así para aquellas que poseen BLEE+ con lo cual descartaría su efectividad por completo, tal como se evidencia en la tabla 4(3).

Las quinolonas parecen ser una buena opción para la terapéutica ya que presentan un porcentaje bajo de resistencia, sin embargo, este grupo de antibióticos son categoría C por lo que su uso en embarazadas es restringido, se hace énfasis en la moxifloxacino, el cual reporta una alta resistencia, esto se podría justificar a que este antibiótico es mayormente efectivo cuando se trata de infecciones sistémicas de origen respiratorio.

En cuanto a los aminoglucósidos también su efectividad se ve dividida ya que vemos que amikacina (63.6%) y gentamicina (49.4%) tienen un porcentaje elevado de resistencia bacteriana, lo cual también hace limitado su uso, esto es contrario a lo que las Guías de Sanford indica, tabla 4 (5) ya que generalmente debería ser susceptible, pero recordemos que muchas de estas pacientes habían sido manipuladas con antibióticos anteriormente lo que pudo haber creado resistencia a estos antibióticos, lo que podría explicar este resultado, también hay que tener en cuenta la resistencia individual de cada bacteria.

Igualmente vemos que clindamicina se reportaron 64 urocultivos resistentes (75.3%), lo cual era de esperar ya que este posee resistencia natural, tal como lo indica en cuadro 4(5) de las Guías de Sanfor. La resistencia a Fosfomicina (40%) y nitrofurantoína (8.3%) son bajas, por lo que puede ser una opción terapéutica adecuada, vemos en la tabla 4(5) de las Guías de Sanford, que son agentes con especificidad para el tracto urinario.

Se conoce que trimetoprim-sulfametoxazol posee una susceptibilidad variable (tabla 4.5Guías Sanford), el estudio indica que existe una alta resistencia (80%), esto puede ser debido al abuso de su uso ambulatorio, a la automedicación lo que supone la adquisición de algún mecanismo de resistencia, lo que hace que actualmente su uso sea limitado. Al igual que la familia de las tetraciclinas que demuestra resistencia, recordando que es un antibiótico de amplio espectro, sin embargo, se ha comprobado que E. Coli posee mecanismo de resistencia, como lo indica el estudio llamado: mecanismos moleculares de resistencia antibiótica de E. Coli, realizado en el 2011 en la Universidad Peruana Cayetano,

Lima Perú. La familia de las penicilinas vemos que la amoxicilina sola posee una alta resistencia (83.5%) recordando que este antibiótico tiene mayor susceptibilidad para las bacterias gram positivas y en las bacterias gram negativas la susceptibilidad es variable, como lo muestra la tabla 4 de las Guías de sanford. Caso contrario amoxicilina+A. Clavulánico y ampicilina-sulbacta son antibióticos adecuados para E. Coli. Sin embargo, en este estudio muestra alta resistencia para ampicilina-sulbactam (75.3%) lo cual es preocupante, puede ser debido al uso indiscriminado de este antibiótico en nuestra sociedad, a la automedicación, también puede guardar relación con la toma de la muestra, la realización propiamente dicha del urocultivo, así también a la creación de mecanismos de resistencia individual de las bacterias. El estudio realizado en Bogotá del 2013-2015 indica los siguientes resultados: la resistencia a ampicilina fue alta, reportando un 37, 3% para Escherichia coli, de igual manera para trimetoprim sulfametoxazol, cefalotina y ampicilina sulbactam. Para otros antibióticos como cefuroxima, nitrofurantoina y fosfomicina la resistencia fue baja.²⁸

Los carbapenemes aún siguen siendo una buena opción ya que muestran un porcentaje bajo de resistencia bacteriana (meropenem 49.4%, imipenem 49.4%) pero si su uso se vuelve indiscriminado este porcentaje podría invertir.

Como vimos en el cuadro 4(3) de La Guía Sanford para el uso de antimicrobianos Klebsiella SP. Posee adecuada susceptibilidad para las cefalosporinas, en especial las de tercera y cuarta generación, como lo muestra este estudio donde se evidenció adecuada susceptibilidad para ceftriaxona (60%) y cefixima (60%), sin embargo preocupa la presencia de resistencia a medicamentos como cefotaxima (80%) y cefepime (60%) siendo este último de la cuarta generación, Klebsiella Pneumoniae en específico, el cual es considerado el más importante en salud pública ya que se considera agente etiológico número 2 de septicemia, se ha visto la existencia de microorganismos causantes de ITU resistentes a cefalosporinas de tercera generación, productores de betalactamasas tipo BLEE y AmpC, hasta hace poco tiempo era considerada un problema intrahospitalario. Ahora se ha confirmado la emergencia de estas cepas en infecciones adquiridas en la comunidad, específicamente entre embarazadas con infección urinaria.

El uso de quinolonas en obstetricia está restringido podemos observar que existe resistencia para ciprofloxacino (60%) esto puede ser debido al abuso que este antibiótico de manera ambulatoria, caso contrario para ofloxacino (60%) y levofloxacino (60%) con adecuada susceptibilidad.

Vemos que la amikacina tiene un porcentaje menor (20%) de resistencia el cual puede ser un antibiótico efectivo para la terapéutica en la sepsis urinaria. Excepto gentamicina (resistencia 60%) es de suma importancia esta información ya que como vemos en la tabla 4(5) de la Guía de Sanford donde indican que los aminoglucósidos poseen buena sensibilidad para Klebsiella SP. Aun en aquellas cepas con BLEE+ y KPC+.

Clindamicina posee resistencia natural a la Klebsiella P. Según la Guía de Sanford la nitrofurantoína y TPM-SMX posee susceptibilidad variable, en el presente estudio se mostró que el primero posee susceptibilidad en un 80% y en el segundo caso un porcentaje de resistencia del 80%.

En cuanto a las penicilinas, la literatura indica que posee resistencia natural a las penicilinas lo que podría explicar la resistencia encontrada en la amoxicilina (100%), ampicilina (100%), lo realmente preocupa es la presencia de resistencia a amoxicilina+A. Clavulánico (80%) y ampicilina+sulbactam (60%) ya que estos antibióticos si deberían presentar adecuada sensibilidad, aunque ante la presencia de BLEE+ o KPC+ puede variar estos resultados, como lo indica el cuadro 4(1) de la Guía Sanford. Sigue habiendo adecuada sensibilidad para los carbapenem y piperacilina-tazobactam.

Proteus mirabilis posee adecuada sensibilidad para las cefalosporinas en general por lo que su uso está indicado, llama la atención que existe resistencia adquirida a cefadroxilo (75%) esto es debido seguramente a su uso continuo e indiscriminado. De igual manera con el uso de ampicilina (resistencia 75%), lo que se pudo comprobar en este estudio. Posee resistencia natural contra Clindamicina y en cuanto a TMP-SMX es variable (50%). Se observó adecuada susceptibilidad hacia los carbapenem y aminoglucósidos coincidiendo así con la literatura.

La revista colombiana de Ginecología y Obstetricia en noviembre de 2017 publicó el estudio llamado: Susceptibilidad antimicrobiana de Enterobacterias identificadas en infección urinaria adquirida en la comunidad, en gestantes en nueve hospitales de Colombia, donde se identificaron los aislamientos de Escherichia coli, Klebsiella spp. y Proteus mirabilis durante 12 meses. Susceptibilidad antimicrobiana. E. coli mostró una sensibilidad menor al 60% de ampicilina y trimetoprim/sulfametoxazol, y menor al 90% para amoxicilina clavulonato, ampicilina/sulbactan, cefazolina y ciprofloxacina. K. pneumoniae mostró una sensibilidad menor al 30% de ampicilina y cefoxitina y menor al 90% para amoxicilina/clavulonato, ampicilina/sulbactan y las cefalosporinas, gentamicina y nitrofurantoina. Para los aislamientos

de *P. mirabilis*, 3 tuvieron un perfil de sensibilidad del 100% a amikacina, amoxicilina/clavulanato, ampicilina/sulbactam, cefoxitina, carbapenémicos, piperacilina/tazobactam y trimetoprim/sulfametoxazol. Un aislamiento presentó resistencia a ampicilina (33,4%), para cefazolina un 66,6% era resistente. Ningún aislamiento presentó resistencia a cefalosporinas de tercera generación.²⁹

En la última gráfica se muestra que en el estudio que hubo 190 casos de pacientes con sepsis, 72 pacientes clasificadas como sepsis grave y 50 con choque séptico, esta clasificación depende de los síntomas presentados por las pacientes que varía y va en relación con virulencia de la bacteria causante. Debemos recordar que tanto la terapéutica como la respuesta de la paciente depende de la bacteria involucrada por ello es importante realizar y guiarse de los urocultivos, para el manejo adecuado de las pacientes y así evitar el uso indebido de los antibióticos, que como ya sabemos únicamente contribuimos al crecimiento de la resistencia bacteriana, el cual es un problema de salud pública que va en aumento.

CONCLUSIONES

- La *E. coli* presenta resistencia a las cefalosporinas de primera y cuarta generación, las de tercera generación es variable ya que existe resistencia a cefotaxima y ceftriaxona, presenta resistencia a los aminoglucósidos en general (amikacina y gentamicina mayor al 49%). Con resistencia mayor al 80% a trimetroprim-sulfametoxazol. Presenta sensibilidad a las cefalosporinas de segunda generación, variable para los de tercera generación (susceptible para ceftazidima y cefixima), a la nitrofurantoína y fosfomicina arriba del 60%. Con relación a la familia de las penicilinas tiene sensibilidad a la amoxicilina-clavulanato y a la piperacilina-tazobactam, pero resistencia a la amoxicilina sola (83.5%) y ampicilina-sulbactam (75.3%). Los carbapenemes tiene buena sensibilidad.
- La *Klebsiella P.* de manera general muestra resistencia a las cefalosporinas en especial las de primera y cuarta generación (cefepime 60%), las de tercera generación es variable ya que presenta resistencia a ceftazidima y cefotaxima (>60%). Gentamicina posee una resistencia del 60%, así como también el trimetroprim-sulfametoxazol (80%). En cuanto a las penicilinas: Amoxicilina, ampicilina (100%), amoxicilina+ A. Clavulánico y ampicilina-sulbactam mayor al 60%. Clindamicina posee resistencia natural a la *Klebsiella P.* Por lo tanto, la opción terapéutica más adecuada según el estudio serían las cefalosporinas de 3ra. Generación específicamente ceftriaxona y cefixima (60% de susceptibilidad), la amikacina, nitrofurantoína y carbapenemes.
- *Proteus M.* Presenta resistencia a las cefalosporinas de primera generación, (cefadroxilo 75%), así también a la ampicilina, nitrofurantoína (75%) y trimetroprim-sulfametoxazol (50%). Posee alta sensibilidad a las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación, a las penicilinas como ampicilina-sulbactam y piperacilina-tazobactam, aminoglucósidos como gentamicina y amikacina (75%) y a los carbapenem.
- El agente bacteriano más frecuente encontrado en los urocultivos fue *E. coli* con un 87.6%, seguido de *klebsiella P.* con un 5% y por último *Proteus M.* con el 4.01% del total de cultivos positivos.
- La población que se ve afectada mayormente se encuentra entre el rango de edad de 10-19 años, con un porcentaje del 47%.
- El 34.6% de las pacientes del estudio eran analfabetas, el 56% eran provenientes del área rural y el 61% de las pacientes no llevaban control prenatal.

- Entre los antecedentes gineco-obstétricos de importancia se evidenció que el 60% eran multigestas y un 10 % eran gran-multigestas.
- El 13% de las pacientes ya habían utilizado antibióticos durante el embarazo, un 2% refirió hospitalización previa por una infección urinaria.
- En el estudio, se encontró un 61% de las pacientes con sepsis, 23% sepsis grave y un 16% con choque séptico.

RECOMENDACIONES

- Realizar urocultivo previo al inicio de antibióticos, porque es primordial reconocer el germen causal y su patrón de sensibilidad microbiana para comenzar el tratamiento, no únicamente en pacientes con diagnóstico de sepsis urinaria sino en todas las gestantes con síntomas urinarios, ya que son una población vulnerable y representa un problema de salud pública.
- Para el inicio de la antibioticoterapia empírica de estas pacientes y basado es este estudio se propone: una cefalosporina de tercera generación (entre ellos ceftriaxona o cefixima), un aminoglucósido, nitrofurantoina y en los casos severos se podría utilizar piperacilina-tazobactam y/o un carbapenem.
- Se recomienda el uso de guías terapéuticas antimicrobianas como la guía sanford para conocer la sensibilidad, resistencia natural y las características de las bacterias.
- Realizar procesos de capacitación al personal médico (residentes, jefes de servicio) del departamento de ginecología y obstetricia del Hospital Regional de Occidente, de forma continua para el conocimiento del manejo de los procesos infecciosos en base a las bacterias aisladas en las pacientes de esta región.
- Crear un vínculo con el personal de laboratorio y el departamento de Ginecología y Obstetricia para poder actualizar de forma periódica el perfil de resistencia bacteriana.

BIBLIOGRAFIA

1. Fernandez-Perez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S286-93.
2. Guinn D, Abel D, Tomlinson M. Early Goal Directed Therapy for Sepsis During Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:459-479.
3. Kumar G, Kumar N, Taneja A, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000– 2007). *Chest* 2011; 140:1223-1231.
4. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20:651-60.
5. Sepsis y embarazo. *Revista centroamericana de ginecología y obstetricia*. Vol. 18. Número 3. Julio-septiembre 2013.
6. Manejo de sepsis y choque séptico en el embarazo. Miguel A. Nares-Torices,* José A. Hernández-Pacheco,‡ Ariel Estrada-Altamirano,§ José M. Lomelí-Terán,|| Sergio A. Mendoza-Calderón, Mildred I. Flores-Cortés,** Ricardo Figueroa-Damián. Septiembre 2013
7. Guía Clínica de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia FLASOG: 2013, GUÍA № 1.
8. Miguel A. Nares-Torices,* José A. Hernández-Pacheco, Ariel Estrada-Altamirano, José M. Lomelí-Terán, Sergio A. Mendoza-Calderón, Mildred I. Flores-Cortés, Ricardo Figueroa-Damián. Manejo de sepsis y choque séptico en el embarazo. Septiembre 2013
9. Dellinger P, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opa S et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41: 1-58
10. <http://www.forosepsis.com/2016/09/1-1-resistencias-antibioticos.html>
11. Resistencia bacteriana en infección urinaria adquirida en comunidad en niños, según urocultivos, 2013. Tesis: Médica ginecologa epidemiologa magister en epidemiologia universidad del rosario - universidad ces. Bogota, Colombia
12. *Revista de medicina complementaria. Medicina holística* no. 53, resistencia bacteriana. Pag. 1-15. 2012.
13. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0122726218300168>
14. González P, Correa R, Montiel F y cols: Tratamiento de la infección urinaria durante el embarazo: experiencia en 110 pacientes. *Rev Méd Chile* 2014; 116: 895-900.
15. Barton JR, Sibai BM. Severe Sepsis and Septic Shock in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015;120:689-706.

16. Aduen, Javier. Sepsis. Pathophysiology and advances in treatment, Estados Unidos. Páginas 156-160. Marzo, 2013.
17. Begoña de Dios, Marcio Borges, Timothy D. Smith, Alberto del Castillo, Antonia Socias, Leticia Gutiérrez, Jordi Nicolás, Bartolomé Lladó, Jose A. Roche, Maria P. Díaz, Yolanda Lladó. Computerised sepsis protocol management. Description of an early warning system. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica* (English ed.), Volume 36, Issue 2, February 2018, Pages 84-90
18. <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2013/ip134h.pdf>
19. Martín-Ramírez JF, Domínguez-Borgua A, VázquezFlores AD. Sepsis. *Med Int Méx* 2014;30:159-175.
20. Guía Clínica de la Federación Latino Americana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia. FLASOG: 2013, GUÍA No 1
21. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona, Protocolo: infecciones urinarias y Gestación. Servicios de Medicina Maternofetal. Actualización, marzo 2017, páginas 1-8.
22. <http://www.medigraphic.com/pdfs/inper/ip-2010/ip103e.pdf>
23. Infección del tracto urinario. Guía SEIMC, 2013. Disponible en:
22. <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/otrosdeinteres/seimc-dc2013-LibroInfecciondeltractoUrinario.pdf>
24. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy. Green-top Guideline No. 64a. ed. April 2012; 1-14.25.
25. Lucas C, Alvargonzalez J, Angulo AM, García A, Pérez P, Cilleruelo PJ, et al, Infecciones del tracto urinario: sensibilidad antimicrobiana y seguimiento clínico, *Anales de Pediatría, An Pediatr (Barc)*. 2012;76(4):224---228
26. <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim151f.pdf>
27. tesis: Resistencia bacteriana en infección urinaria adquirida en la comunidad en niños. Leyton, Diego, agosto 2014. Páginas 1-80.
28. Ayala J. Genética molecular de la pared microbiana. Nuevos blancos susceptibles de inhibición. En: Vicente M, editor. *Avances en Ingeniería Genética. Series Nuevas Tendencias*. —. Madrid:CSIC; 2010;9191-224.
- Mecanismos de resistencia. En: Madel, Douglas, Bennet, editores. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4ta ed
29. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 56 No. 3 • 2005 • (239-243).

30. Guía Sanford, para el tratamiento antimicrobiano 2013, David N. Gilbert, M. D. Robert C. Moellering, Jr., M. D. George M. Eliopoulos, M. D. Henry F. Chambers, M. D. Michael S. Saag, M. D., Edición 43. Editorial. Antimicrobial Therapy, Inc.
- 31.OMS. Contengamos la resistencia bacteriana. Informe de la OMS sobre enfermedades infecciosas 2000. Madrid: Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001. p.1-10
32. Evaluación del uso de antibióticos en mujeres embarazadas con infección urinaria en el Centro de Salud "Juan Eulogio Pazymiño" del Distrito de Salud 23D02. Revista chilena Ginecología-Obstetricia 2019. Paginas 169-178.
33. Resistencia bacteriana en urocultivos de una población de embarazadas de control prenatal en Bogotá junio 2013 –junio 2015. Mauricio Andrés Gomez Bossa1 Mauricio Herrera Mendez2. 2018.
- <file:///C:/Users/LISA/Downloads/5003-Texto%20del%20art%C3%ADculo-8480-2-10-20190903.pdf>
34. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología Vol. 68 No. 4 • Octubre-Diciembre 2017 (275-284). Susceptibilidad antimicrobiana de enterobacterias identificadas en infección urinaria adquirida en la comunidad, en gestantes en nueve hospitales de Colombia.
35. Knowles SJ, O'Sullivan NP, Meenan AM, Hanniffy R, Robson M. Maternal sepsis incidence, aetiology and outcome for mother and fetus: a prospective study. BJOG. 2015 Apr;122(5):663-71. doi: 10.1111/1471-0528.12892. Epub 2014 May 23.
- 36.Ghouri F, Hollywood A, Ryan K: Urinary tract infections and antibiotic use in pregnancy - qualitative analysis of online forum content, 2019 Aug 13;19(1):289. doi: 10.1186/s12884-019-2451-z.
- 37.Rodríguez Barraza, Wendy Carolina. Infección urinaria gestacional como fuente de complicación esperinatales y puerperales/gestacional *Biociencias* ; 14(1): 185-203, 2019. fig Artículo en Español | LILACS, COLNAL.
38. Restrepo-Álvarez, Camilo A.; Bernal, Elisa; Ascuntar-Tello, Johana; Jaimes, Fabián. Análisis clínico y microbiológico de la sepsis grave y el choque séptico por *Escherichia coli* en Medellín, Colombia. *Rev. chil. infectol* ; 36(4): 447-454, ago. 2019. Artículo en Español | LILACS-Express | ID: biblio-1042661.
39. Jaime Alberto López Vargas MD1 , Germán Campuzano Maya MD2. El urocultivo: prueba ineludible para el diagnóstico específico de la infección del tracto urinario y el uso racional de los antibióticos. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 211-242.

ANEXOS

Ficha de recolección de datos: resistencia bacteriana

1) No. registro: _____ edad: _____ estado civil: _____

Escolaridad: _____ Rural: _____ Urbana: _____ no. boleta: _____

2) Características Gineco-obstétricas y antecedentes maternos:

Gestas: ____ Partos: ____ Cesáreas: ____ Hijos vivos: ____ hijos muertos ____

Abortos ____ Control prenatal: si _____ no _____

Antecedentes médicos:

Cuadro infecciosos última semana:

No: _____ si: _____

Tratamiento: _____

Cuadro infecciosos último mes:

No: _____ si: _____

Tratamiento: _____

Cuadro infecciosos primer trimestre del embarazo:

No: _____ si: _____

Tratamiento: _____

Hospitalizaciones anteriores por procesos infecciosos

No: _____ Si: _____ Tipo de infección: _____

Tratamiento recibido: _____

3) Agente etiológico: _____

4) Resistencia bacteriana:

Suceptibilidad: _____

Resistencia: _____

Clasificación de sepsis:

Sepsis: _____ Sepsis severa: _____ Choque Séptico: _____

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "RESISTENCIA BACTERIANA EN EMBARAZADAS CON SEPSIS URINARIA" para propósitos de consulta académica, sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción y/o comercialización total o parcial.