

PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA Y FACTORES ASOCIADOS A
DISFUNCION DE ORGANO EN PACIENTES CON SEPSIS Y EMBARAZO DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

NATALIA GUTIERREZ OLAYA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
NEIVA - HUILA
2016

PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA Y FACTORES ASOCIADOS A
DISFUNCION DE ORGANO EN PACIENTES CON SEPSIS Y EMBARAZO DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO DE NEIVA

NATALIA GUTIERREZ OLAYA

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de
Especialista en Ginecología y Obstetricia.

Asesores

SANDRA XIMENA OLAYA GARAY
Especialista en Ginecología y Obstetricia y Cuidado Intensivo

FABIO ROJAS LOZADA
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Especialista en Epidemiología

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
NEIVA - HUILA
2016

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Enero del 2016.

DEDICATORIA

A mis padres por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi adorada hija quien me prestó el tiempo que le pertenecía para terminar y me motivo siempre con su sonrisa.

A mis maestros quienes se han tomado el arduo trabajo de transmitirme sus conocimientos especialmente del campo y de los temas que competen a mi profesión, pero además de eso han sabido guiarme por el camino correcto y me han ofrecido sus conocimientos para lograr mis metas propuestas.

Y a ti por toda tu paciencia.

Natalia

AGRADECIMIENTOS

La autora expresa sus agradecimientos a:

A La Universidad Surcolombiana, Especialización en Ginecología y Obstetricia, por darme los espacios para adquirir estos conocimientos.

A los asesores SANDRA XIMENA OLAYA GARAY, Especialista en Ginecología y Obstetricia y Cuidado Intensivo y FABIO ROJAS LOZADA, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Especialista en Epidemiología

A los pacientes quienes confiaron en mis conocimientos.

A todos los participantes, Mil Gracias!!!

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	16
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION	17
2. OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVO GENERAL	20
2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	20
3. MARCO TEORICO	21
3.1 SEPSIS Y EMBARAZO	21
3.1.1 Incidencia	22
3.1.2 Etiología	23
3.2 DIAGNÓSTICO	25
3.3 HALLAZGOS DE LABORATORIO	26
3.4 COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES	27
3.5 MANEJO	28
3.5.1 Fase inicial de reanimación	30
3.5.2 Metas de manejo del choque séptico	30
3.5.3 Fase de reanimación inicial (primeras 6 horas)	30
3.5.4 Manejo Hemodinámico	32
3.5.5 Terapia antimicrobiana	33
3.5.6 Evaluación fetal	35
3.5.7 Localización y eliminación de la fuente de la septicemia	36
3.5.8 Fase de mantenimiento	37
3.5.9 Terapia con insulina	37
3.5.10 Corticoesteroides	37
3.5.11 Transfusión de glóbulos rojos	38
3.2 RESISTENCIA BACTERIANA	38
3.2.1 Definición	38
3.2.2 Mecanismos de resistencia	39
3.2.3 Elementos móviles de resistencia adquirida	41
3.3 MECANISMOS DE RESISTENCIA	41

	Pág.	
3.3.1	Destrucción e inactivación del antibiótico	42
3.3.2	Barreras de permeabilidad	43
3.3.3	Alteración del sitio blanco	44
3.3.4	Casos específicos de resistencia bacteriana	45
3.4	ANTIBIOGRAMAS	47
4.	OPERALIZACION DE VARIABLES	49
5.	DISEÑO METODOLOGICO	58
5.1	TIPO DE ESTUDIO	58
5.2	POBLACION	58
5.3	MUESTRA	58
5.3.1	Tipo de muestreo	58
5.3.2	Definición de caso	58
5.3.3	Definición de control	58
5.3.4	Criterios de inclusión	59
5.3.5	Criterios de exclusión	59
5.4	TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	59
5.5	PLAN DE TABULACIÓN Y PROCESAMIENTO	60
5.6	PLAN DE ANÁLISIS	60
5.6.1	Sesgo de medición	61
5.6.2	Sesgo de confusión	61
5.7	CONSIDERACIONES ETICAS	61
6.	DISEÑO ADMINISTRATIVO	63
6.1	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	63
6.2	PRESUPUESTO	65
7.	RESULTADOS	68
7.1	ESTADISTICA DESCRIPTIVA	68
7.2	ANALISIS BIVARIADO	78
8.	DISCUSIÓN	86

	Pág.
9. CONCLUSIONES	88
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	91
ANEXOS	100

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Relación de estudios de sepsis y resistencia bacteriana en gestantes	18
Tabla 2	Causas de sepsis y choque séptico durante el embarazo y el puerperio	24
Tabla 3	Hallazgos clínicos y de laboratorio en septicemia grave y choque séptico	26
Tabla 4	Complicaciones maternas y perinatales de la sepsis severa y el choque séptico	29
Tabla 5	Indicadores de pronósticos de resultado en el choque séptico	29
Tabla 6	Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación	65
Tabla 7	Descripción de los gastos de personal	65
Tabla 8	Descripción de los equipos que se planea adquirir	66
Tabla 9	Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios	66
Tabla 10	Materiales, suministros	66
Tabla 11	Servicios técnicos	67
Tabla 12	Datos generales	69
Tabla 13	Diagnósticos	70
Tabla 14	Gérmenes aislados	70
Tabla 15	Comorbilidades	71

		Pág.
Tabla 16	Disfunción de órgano	72
Tabla 17	Antibióticos	73
Tabla 18	Soporte UCI	74
Tabla 19	Resistencia por patógenos en los ingresos a unidad de cuidado crítico	75
Tabla 20	Resistencia de patógenos de ingresos a sala de partos	76
Tabla 21	Mecanismos de resistencia para gérmenes aislados	77
Tabla 22	Condición final egreso UCI	78
Tabla 23	Factores asociados a disfunción órgano	79
Tabla 24	Factores asociados a disfunción cardíaca	80
Tabla 25	Factores asociados a disfunción renal	81
Tabla 26	Factores asociados a disfunción hepática	82
Tabla 27	Factores asociados a disfunción metabólica	83
Tabla 28	Factores asociados a disfunción cerebral	84
Tabla 29	Factores asociados a disfunción hematológica	85

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Patrones de resistencia de acuerdo a la lectura interpretada del antibiograma.	101
Anexo B Instrumento	103

RESUMEN

La tasa de mortalidad de la sepsis se ha mantenido de manera general entre el 20 y 30%, aumentando a un 40-50% para los casos de sepsis grave y de 50 a 60% en pacientes con choque séptico. Las infecciones emergentes dadas por gérmenes multi-resistentes, vuelven inútiles a la mayoría de nuestras terapéuticas actuales, lo que se traduce en mayor morbilidad y mortalidad.

A nivel global la variabilidad de los perfiles de resistencia es alta, lo cual supone la necesidad de utilizar antimicrobianos diferentes según la epidemiología regional o de ser posible, la del propio hospital, en las gestantes se desconoce el comportamiento de estos patógenos y los posibles factores asociados que llevan a mayor morbilidad, mortalidad. Se realizó un estudio analítico tipo casos y controles, tomando a las gestantes que ingresaron al hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo comprendido entre 2014 hasta 2015.

Se consideraron casos toda paciente gestante o en puerperio con proceso séptico activo en quien se logró aislar microbiológicamente un germen en cualquier muestra cuya condición clínica amerite el ingreso a unidad de cuidado intensivo obstétrico, los controles fueron toda paciente gestante o en puerperio con condición clínica estable en quien se logró aislar microbiológicamente un germen en cualquier muestra. Se encontró una muestra de 29 pacientes para los casos, con asignación de controles relación 1:1 de acuerdo a germen aislado y la edad gestacional y puerperio. Como causa de ingreso más frecuente fue la urosepsis, y los patógenos de mayor frecuencia causales fueron *E. coli* 72,4% y *K. Pneumoniae* 17,2%, el posible mecanismo de resistencia relacionada para *E. coli* fue la betalactamasa clásica en el 57,1%, y 90% para *K. Pneumoniae*. En el análisis multivariado, como posibles factores relacionados con disfunción de órgano se identificaron antecedente infección tiene una probabilidad de 3,3 veces más de presentar disfunción de órgano de aquella que no lo tiene (OR 3,3 IC95% 1-13,7); la presencia de betalactamasa de espectro extendido aumentaron el riesgo de disfunción de órgano 9,4 veces (OR 9,4 IC95% 1,0-98).

Las pacientes con comorbilidad renal también tuvieron un riesgo incrementado de disfunción de órgano (P 0,01). La preeclampsia y el síndrome HELLP se asociaron a un riesgo incrementado; sin embargo su fisiopatología por parte de la enfermedad puede comportarse como variable confusora para lo cual se realizó un análisis de regresión logística en busca el peso de cada uno de sus factores, con un valor de p de 0,002 y 0,2 respectivamente para lo cual se considera que la presencia en una paciente gestante e infectada incrementa el riesgo de disfunción

de órgano. La infección urinaria y la urosepsis fueron los diagnósticos fueron factores asociados a compromiso de órgano. Siendo significativas en el análisis de regresión logística. La presencia de betalactamasas tipo penicilinasas clásica (TEM1 -.TEM2) se asoció como factor protector (OR 0,26 IC95% 0,008-0,8).

Como conclusión el embarazo es un condicionante que aumenta la frecuencia de infecciones, por tanto la identificación de patógenos causales, y factores relacionados que deterioran su pronóstico, mejoran las estrategias terapéuticas y el desenlace materno-fetal.

Palabras Claves: Paciente gestante, infecciones emergentes, gérmenes multi-resistentes, la preeclampsia y el síndrome HELLP, materno-fetal.

ABSTRACT

The mortality rate of sepsis has remained generally between 20 and 30%, increasing to 40-50% in cases of severe sepsis and 50-60% in patients with septic shock. Emerging infections given by multi-resistant germs become useless to most of our current treatment, resulting in increased morbidity and mortality.

Globally the variability of resistance profiles is high, which implies the need for different antimicrobial according to regional epidemiology or, if possible, the hospital itself, expectant behavior of these pathogens and possible unknown factors. They are leading to associated increased morbidity, mortality. An analytical case-control study was conducted, taking pregnant women admitted to Hernando Perdomo Moncaleano university hospital in the period from 2014 to 2015

cases were considered all pregnant or postpartum septic process active patient who was isolated microbiologically a seed in any sample whose clinical condition warrants admission to obstetric intensive care unit, the controls were all pregnant or postpartum patients with stable clinical condition in whom it was possible to isolate a germ microbiologically in any sample. A sample of 29 patients was found in cases with controls allocation ratio of 1: 1 according to isolated microorganism and gestational age and postpartum. As most frequent cause of admission was urosepsis, and causal pathogens most frequently were *E. coli* and *K. pneumoniae* 72.4% 17.2%, the possible mechanism of resistance was related to *E. coli* in classical lactamase 57.1%, and 90% for *K. pneumoniae*. In the multivariate analysis, as possible factors related to organ dysfunction were identified antecedent infection has 3.3 times more likely to present organ dysfunction than which does not (OR 3.3 95% CI 1 to 13.7) ; the presence of extended spectrum beta-lactamase increased the risk of organ dysfunction 9.4 times (OR 9.4 95% CI 1.0 to 98).

Patients with renal comorbidity also had an increased risk of organ dysfunction (P 0.01). Preeclampsia and HELLP syndrome is associated with an increased risk; however their per se physiopathologic disease can behave as confounding variable for which a logistic regression analysis the weight of each of the factors was conducted in search with a p-value of 0.002 and 0.2 respectively for which He considers that the presence in a pregnant and infected patient increases the risk of organ dysfunction. UTI and urosepsis were the diagnoses were factors associated with organ compromise. It is significant in the logistic regression analysis. The presence of beta-lactamase penicillinase class type (TEM1 -.TEM2) was associated as a protective factor (OR 0.26 95% from 0.008 to 0.8).

In conclusion pregnancy is a conditioning that increases the frequency of infections, so the identification of causal pathogens, and related factors that impair their prognosis, therapeutic strategies and improve maternal and fetal outcome.

Key words. Patient gestante, emergent infections, germenes multi-resistant, the preeclampsia and the syndrome HELLP, mother – foetal.

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una condición clínica frecuente y mortal. Junto con el choque séptico (CHS) representa la complicación más grave de los procesos infecciosos. El CHS ocurre en cerca del 40% de los pacientes con sepsis. Entre los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, la sepsis es la causa más frecuente de muerte con un alto índice de resistencia¹.

A nivel global la variabilidad de los perfiles de resistencia es alta, lo cual supone la necesidad de utilizar antimicrobianos diferentes según la epidemiología regional o de ser posible, la del propio hospital, con el fin de brindar la mejor terapia empírica en busca de mejores resultados clínicos y disminución de costos.

El conocimiento de los factores de riesgo ha permitido al clínico detectar a los pacientes con más riesgo de padecer sepsis, y el mejor entendimiento de la fisiopatología de la misma ha identificado a los individuos con mayor riesgo de desarrollar esta complicación y morir².

A pesar del soporte vital avanzado y del uso de agentes antimicrobianos potentes, la tasa de mortalidad de la sepsis se ha mantenido de manera general entre el 20 y 30%, aumentando a un 40-50% para los casos de sepsis grave y de 50 a 60% en pacientes con choque séptico.

La sepsis y el CHS en pacientes obstétricas no son muy frecuentes, debido a que las mujeres embarazadas suelen ser jóvenes y habitualmente sin enfermedades de fondo; no obstante, la gestación en sí tiene el riesgo de complicaciones infecciosas³.

En estas pacientes, los síntomas de la sepsis en su fase inicial suelen ser inespecíficos, lo cual puede ocasionar retraso en el diagnóstico y a su vez en el tratamiento, cuyas consecuencias pueden ser fatales⁴.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION

A pesar del advenimiento de la era antimicrobiana, la enfermedad infecciosa y la sepsis constituye en la segunda causa de morbilidad y mortalidad en la UCI, adicionalmente el uso indiscriminado e innecesario de antimicrobianos de amplio espectro ha generado un fenómeno de presión selectiva sobre los microorganismos lo cual induce multi-resistencia.

Alrededor del 20% de las infecciones en UCI están dadas por gérmenes resistentes a antimicrobianos de primera línea, las cuales generan una mortalidad hasta del 30%.

El cubrimiento antimicrobiano empírico plantea múltiples retos. Los antimicrobianos de amplio espectro generan una mayor presión selectiva, así que es preciso conocer el perfil de resistencia regional y de ser posible el del propio hospital o servicio para intentar asegurar un cubrimiento antimicrobiano óptimo.

Las infecciones emergentes dadas por gérmenes multi-resistentes, vuelven inútiles a la mayoría de nuestras terapéuticas actuales, lo que se traduce en mayor morbilidad y mortalidad, con tiempos prolongados de estancia hospitalaria y estancia en cuidados intensivos, aumentando así los costos.

Ante este panorama es preciso conocer los perfiles de resistencia en cada servicio, para optimizar la instauración temprana de una terapia antimicrobiana empírica adecuada.

En Colombia existen pocos reportes acerca de los perfiles de resistencia en cuidados intensivos sobre pacientes embarazadas, este estudio busca describir los diferentes perfiles de resistencia antimicrobiana en pacientes gestantes de la UCI obstétrica del hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, su relación con el manejo y los resultados clínicos.

Tabla 1. Relación de estudios de sepsis y resistencia bacteriana en gestantes.

Autor	País	Año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Resistencia bacteriana / sepsis
A NIVEL MUNDIAL					
Mabie WC	USA	1998	Serie de casos	18	Shock séptico en el embarazo, causas pielonefritis, corioamnionitis endometritis postparto, mortalidad 28%
Rakesh Bhadade	India	2012	Corte transversal	122	Mortalidad 30,3% causas hepatitis E, malaria, hipertensión en el embarazo
N. Timezguid	Francia	2012	Serie de casos	66	Sepsis puerperal, mortalidad 6%
Candice C. Snyder	USA	2013	Serie de casos	30	Pielonefritis, neumonía, sepsis abdominal, mortalidad 10%
A NIVEL LATINOAMERICANO					
Fernando Abarzúa C	Chile	2002	Corte transversal	111	Ampicilina 32,6% cefazolina 8% gentamicina 3,4%
EN COLOMBIA					
Ferreira Fidel	Colombia	2005	Serie de casos	50	Ampicilina 82% cefalotina 68%
Salcedo-Ramos Francisco	Colombia	2012	Serie de casos	118	Ampicilina 73% cefradina 47%

Por este motivo se planteo la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el perfil de resistencia bacteriana y los factores asociados de las pacientes gestantes con sepsis en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva, desde el año 2013 hasta 2015?

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil de resistencia bacteriana de los aislamientos y factores asociados a disfunción de órgano de pacientes gestantes del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva de los años 2014 a 2015.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Caracterizar epidemiológicamente las pacientes gestantes que ingresan con diagnóstico de alguna condición infecciosa al hospital universitario de Neiva en el periodo del estudio.

Determinar cuáles son las principales comorbilidades relacionadas con los procesos infecciosos de las pacientes gestantes.

Establecer los factores asociados con la presencia de disfunción de órgano en paciente gestantes con proceso séptico.

Establecer cuáles fueron las principales medidas de soporte en la unidad de cuidado intensivo obstétrico.

Determinar el perfil de resistencia bacteriana para los principales gérmenes causales de procesos infecciosos en las gestantes.

Determinar los principales mecanismos de resistencia relacionados a los patógenos causales de procesos infecciosos en las gestantes.

3. MARCO TEORICO

3.1 SEPSIS Y EMBARAZO

La sepsis es una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos y la causa número uno de muerte en la unidad de cuidados intensivos, con una tasa de mortalidad de hasta 29%.¹⁻³ La incidencia reportada es de aproximadamente 240 a 300 casos por cada 100,000 habitantes, con más de 750,000 casos anuales y un aumento esperado de 1.5% por año.^{5,6,7}

El término “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)” se utilizaba para describir el proceso inflamatorio que puede ser generado por una infección o por causas no infecciosas tales como pancreatitis, quemaduras y trauma. Fuera del embarazo, el SRIS se define como la presencia de dos o más de los siguientes: temperatura mayor de 38° C o menor de 36° C, frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones/minuto o PaCO₂ menor de 32 mm HG y recuento de glóbulos blancos mayor de 12,000/mm³, menor de 4,000/mm³ o más de 10% de formas inmaduras (en banda).^{8,9}

La sepsis es el SRIS resultante de la infección. La sepsis severa es aquella asociada a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión. El choque séptico es un subconjunto de la sepsis severa definido como hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la adecuada restitución de fluidos, junto con la presencia de alteraciones de la perfusión que pueden incluir, pero no se limitan a, acidosis láctica, oliguria o una alteración aguda del estado mental. El término síndrome de disfunción orgánica múltiple se introdujo para definir la presencia de función orgánica alterada en un paciente con enfermedad aguda en la cual no se puede mantener la homeostasis sin intervención.⁹

Estos criterios se basan en los signos vitales, recuento de glóbulos blancos y disfunción orgánica. Se utilizan en mujeres adultas sin embarazo, como guía de admisión a la unidad de cuidados intensivos y al tratamiento, así como para predecir la mortalidad y morbilidad grave. Cada nivel de la enfermedad se correlaciona con el pronóstico debido a que la mortalidad aumenta con la evolución del SRIS a choque séptico en mujeres adultas no gestantes.^{8,10} Sin embargo, estas pautas no han sido validadas en mujeres embarazadas o en el postparto.

En general, las pacientes obstétricas con trastornos relacionados con septicemia tienden a ser una población más joven y más saludable y con el tratamiento apropiado tienen un curso menos mórbido con menores tasas de mortalidad que las pacientes adultas no gestantes gravemente enfermas.^{11,12-13} Sin embargo, la sepsis severa y el choque séptico siguen contribuyendo de manera importante a la mortalidad materna. En efecto, a pesar de la disminución de la tasa de mortalidad materna general en el Reino Unido, ha habido un incremento en las muertes relacionadas con sepsis del tracto genital, especialmente en la comunidad contagiada con infecciones por estreptococos del grupo A.¹⁹ La tasa de mortalidad relacionada con sepsis aumentó de 0.85 muertes por cada 100,000 embarazos en 2003-2005, a 1.13 muertes en 2006-2008, y la sepsis es ahora la causa más común de muerte materna directa en el Reino Unido.¹⁴

Como resultado de la alteración normal de la fisiología y la poca frecuencia de choque séptico durante el embarazo, la identificación precisa de las pacientes en riesgo de deterioro es difícil. Los médicos que tratan pacientes adultas sin embarazo, gravemente enfermas, han utilizado diferentes sistemas estandarizados de puntuación para clasificar la gravedad de la enfermedad y para ayudar a identificar pacientes hospitalizados en riesgo de descompensación catastrófica debido a sepsis. Un ejemplo es la Escala Modificada de Alerta Temprana para admisiones médicas de emergencia, para identificar pacientes en riesgo de muerte y para admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La clasificación fue validada por Subbe y asociados.¹⁵ Algunos de estos sistemas de puntuación se han evaluado en la población obstétrica pero se encontró que no eran confiables o sobre predecían el riesgo de mortalidad.¹⁶⁻¹⁴ Lappen y asociados ¹⁷ evaluaron retrospectivamente 913 pacientes con corioamnionitis (de las cuales 575 coincidían con los criterios de SRIS) para decidir si los criterios de SRIS y de la Escala Modificada de Alerta Temprana podrían utilizarse para predecir la sepsis, la transferencia a la UCI o la muerte. Llegaron a la conclusión de que ninguno de los dos sistemas identificaba adecuadamente a las pacientes obstétricas en riesgo¹⁷

3.1.1 Incidencia. La literatura que subraya la sepsis en el embarazo es escasa y se basa principalmente en estudios de caso o estudios retrospectivos con números pequeños. Afortunadamente, el choque séptico es poco frecuente en el embarazo, ocurre en 0.002-0.01% de todos los partos y sólo 0.3-0.6% de pacientes informadas con sepsis están embarazadas.^{18,7,11} Incluso en pacientes obstétricas con bacteriemia documentada sólo se ha observado que el choque séptico ocurrió en 0-12% de estos casos.¹⁹⁻²⁰

La incidencia de emergencias médicas y quirúrgicas agudas durante el embarazo y el postparto que llevan a un aumento de la sepsis severa y al choque séptico se ha incrementado durante la última década y se espera que continúe aumentando en el futuro. Este aumento ha sido resultado del cambio en la demografía de las mujeres embarazadas, así como del cambio en la práctica obstétrica. Los embarazos en mujeres mayores de 40 años son mucho más comunes que hace una década. Con las madres de edad avanzada, hay una mayor tasa de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, placenta previa y de desprendimiento prematuro de la placenta²¹. La disponibilidad de tecnologías de reproducción asistida también ha tenido un efecto porque estas mujeres son más propensas a tener una gestación múltiple. Las pacientes con gestación múltiple son más propensas a requerir procedimientos de diagnóstico y terapéuticos invasivos, tales como cerclaje cervical, amnioreducción seriada y cirugía fetal o placentaria; cualquiera de los cuales se asocia con una mayor tasa de complicaciones sépticas^{22,23}.

El porcentaje de mujeres embarazadas obesas o con obesidad mórbida también se ha incrementado durante la última década. La obesidad está asociada con una mayor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo, de diabetes Mellitus tipo 2, de parto por cesárea y de complicaciones cardiopulmonares²⁴. Así mismo, las mujeres obesas tienen mayor hipoxia tisular como resultado de la disminución de la vascularidad de la grasa subcutánea, además de tener un mayor riesgo de formación de hematomas o de seromas que, combinados, aumentan el riesgo de complicaciones sépticas.

3.1.2 Etiología. La etiología de la sepsis severa y del choque séptico durante el embarazo y el postparto puede ser el resultado de condiciones obstétricas o no obstétricas. Las posibles causas de sepsis severa o de choque séptico durante el embarazo y el puerperio se enumeran.

Tabla 2. Causas de sepsis y choque séptico durante el embarazo y el puerperio.

Causas de Sepsis Severa y Choque Séptico durante el Embarazo y el Puerperio
<ul style="list-style-type: none"> • Pielonefritis aguda • Retención de productos de la concepción
Aborto séptico
Manejo conservador de placenta ácreta o pércreta
<ul style="list-style-type: none"> • Corioamnionitis o endometritis no manejadas adecuadamente
Microabsceso uterino o miometritis necrosante
Gangrena gaseosa
Absceso pélvico
<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía
Ejemplos bacterianos
O Estafilococos
O Neumococos
O Micoplasma
O Legionela
Ejemplos virales
o Influenza
o H1N1
O Herpes
o Varicela
<ul style="list-style-type: none"> • Fascitis necrosante no reconocida o tratada inadecuadamente
Incisión abdominal
Episiotomía
Laceración perineal
<ul style="list-style-type: none"> • Etiología intraperitoneal (no obstétrica)
Ruptura del apéndice o apendicitis aguda
Infarto intestinal
Colecistitis aguda
Pancreatitis necrosante

Fuente :Barton y Sibai Sepsis Severa y Choque Séptico durante el Embarazo 2012 The American College of Obstetricians and Gynecologists (Obstet Gynecol 2012;120:689–706)

3.2 DIAGNÓSTICO

Las alteraciones en la fisiología que rodea el embarazo se caracterizan por cambios sustanciales en la hemodinámica materna²⁶, así como en las funciones respiratoria y renal. Además, están influenciadas por condiciones asociadas con la pérdida de sangre en el intraparto y el postparto, por las infecciones comunes tales como corioamnionitis, endometritis, neumonía, pielonefritis, uso de fluidos, medicamentos, tipo de parto y anestesia. Estos factores influyen en los signos vitales y en las pruebas de laboratorio y dificultan aún más hacer un diagnóstico preciso de sepsis severa o de choque séptico en la paciente obstétrica, especialmente durante labor, debido al incremento de las frecuencias cardíaca y respiratoria²⁷.

Los signos y síntomas de presentación de la sepsis severa durante el embarazo pueden ser variables y diferir de los presentados en el estado no gestante, dependiendo tanto de la etiología como de la duración de la infección 18,11,28,29-30(Cuadro x). El síntoma más frecuente presentado en el embarazo y el puerperio es la fiebre (mayor de 38° C o de 100.4° F) con o sin escalofríos; sin embargo, en casos de septicemia avanzada, la paciente puede desarrollar hipotermia (temperatura inferior a 36° C ó menos de 96.8 ° F) con taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de 110 latidos/min) y taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 24/min). En la mayoría de los casos, la ubicación del dolor o sensibilidad ayudará a determinar la etiología de la infección subyacente. Por ejemplo, las pacientes con pielonefritis presentarán dolor en el flanco o en la espalda y la sensibilidad se localizará en el ángulo costovertebral 31, mientras que las que presentan colecistitis, apendicitis o pancreatitis tendrán dolor abdominal en el cuadrante medio o en el cuadrante superior derecho y sensibilidad o dolor abdominal generalizado.32, 33 Más adelante se analizan los hallazgos físicos y clínicos de las infecciones comunes en el embarazo y el postparto. El diagnóstico y tratamiento de la sepsis severa o del choque séptico de etiología intraperitoneal no obstétrica que complican el embarazo, incluyendo apendicitis aguda, 34, 32 colecistitis aguda32 y pancreatitis,33 están más allá del alcance de este artículo, pero han sido examinados recientemente en otros espacios.

Tabla 3. Hallazgos clínicos y de laboratorio en septicemia grave y choque séptico.

Hallazgos Clínicos y de Laboratorio en Septicemia Grave y Choque Séptico
Signos y Síntomas
· Fiebre
· Inestabilidad en la temperatura (mayor de 38.0° C o menor de 36.0°C)
· Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor de los 110 latidos/min)
· Taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 24 respiraciones/min)
· Diaforesis
· Piel viscosa o moteada
· Náusea o vómito
· Hipotensión o choque
· Oliguria o anuria
· Dolor (localizado de acuerdo al sitio de la infección)
· Estado mental alterado (confusión, disminución del estado de alerta)
Hallazgos de Laboratorio
· Leucocitosis o leucopenia
· Cultivo positivo en el sitio de la infección o en la sangre, o en el sitio de la infección y en la sangre
· Hipoxemia
· Trombocitopenia
· Acidosis metabólica
· Aumento del lactato sérico
· Bajo pH arterial
· Incremento en el déficit de bases
· Creatinina sérica elevada
· Enzimas hepáticas elevadas
· Hiperglicemia en ausencia de diabetes
· Coagulación intravascular diseminada

Fuente :Barton y Sibai Sepsis Severa y Choque Séptico durante el Embarazo 2012 The American College of Obstetricians and Gynecologists (Obstet Gynecol 2012;120:689–706)

3.3 HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio en la sepsis severa o el choque séptico dependerán de la etiología, la duración de la infección, la presencia de trastornos médicos u obstétricos preexistentes y de la calidad del manejo empleado 18,11,28,29-30. Es importante tener en cuenta que los valores tradicionales de laboratorio para definir

la sepsis en mujeres no gestantes pueden no aplicar en el embarazo. La anormalidad de laboratorio más común en pacientes con choque séptico durante el embarazo es leucocitosis (generalmente un recuento de glóbulos blancos mayor de 15,000/mm³), sin embargo, en los casos de sepsis avanzada, la paciente puede desarrollar leucopenia y neutropenia como resultado de la supresión de la médula ósea. Además, las pacientes con sepsis viral por lo general tienen leucopenia. Por otra parte, la mayoría de las pacientes tienen niveles de creatinina sérica mayor de 1.0 mg/dL (88 micromoles/L), que son valores anormales durante el embarazo³⁵.

En las personas no embarazadas, un nivel de lactato sérico superior a 4.0 mmol/L se correlaciona fuertemente con hipoxia tisular extensa, con el metabolismo anaeróbico resultante de hipoperfusión y con un diagnóstico de sepsis severa. En un estudio realizado por Mikkelsen y asociados³⁶, los niveles de lactato sérico intermedios (2.0 -3.9 mmol/L) y altos (mayores de 4.0 mmol/L) se correlacionaron con una mayor mortalidad, independiente de la falla orgánica y del choque³⁶. Por otra parte, la remoción temprana del lactato ha sido asociada a un mejor resultado en la sepsis severa y el choque séptico³⁷. Sin embargo, se desconoce el uso de los niveles de lactato sérico en el diagnóstico de sepsis severa y el choque séptico, así como su correlación con el riesgo de mortalidad en el embarazo.

3.4 COMPLICACIONES MATERNAS Y PERINATALES

La incidencia de morbilidad materna grave aguda como consecuencia de la sepsis severa, informada en un estudio de población europea (estudio MOMS-B), variaron de 0.0 a 4.0 por cada 1,000 partos³⁸. Esta incidencia de morbilidad materna grave aguda fue comparable a los informes anteriores de los Estados Unidos (0.4 a 0.6 por 1,000)^{52,53} y de Canadá (0.1 a 0.3 por 1.000)^{39,40}. Los embarazos complicados con sepsis severa o choque séptico se asocian con mayores tasas de labor de parto prematuro, infección fetal, parto instrumental y parto pretérmino, que dan como resultado mayores tasas de morbilidad y mortalidad perinatal. Kankuri y asociados observaron que los partos pretérmino se asociaban con un riesgo bruto de 2.7 veces más de sepsis periparto en comparación con los partos a término. Por otra parte, la septicemia antes del parto se asoció con un riesgo bruto 2.6 veces mayor de parto por cesárea, mientras que la septicemia postparto fue 3.2 veces más probable que ocurriera después del parto por cesárea que después del parto vagina⁴¹. En 74 pacientes obstétricas admitidas a unidades de cuidados intensivos obstétricos, Afessa y asociados 14 encontraron tasas de 59%, 24%, y 3%, respectivamente, para SRIS, sepsis severa y choque séptico. Notaron que las pacientes ingresadas en la UCI con SRIS tenían estadías más largas en la UCI, estadías hospitalarias más prolongadas y

eran más propensas a desarrollar insuficiencia orgánica que las ingresadas en la UCI sin SRIS.

Aunque el choque séptico es poco común durante el embarazo, su desarrollo puede dar lugar a importantes morbilidades maternas e incluso la muerte. En 18 pacientes obstétricas con choque séptico reportadas por Mabie y asociados 11, la mayoría de las pacientes tenía la función ventricular izquierda deprimida. Existe muy poco entendimiento respecto a la disfunción miocárdica en la sepsis, pero parece estar relacionada con varias sustancias circulantes depresoras del miocardio, una de las cuales es el factor de necrosis tumoral. Otros indicadores que sugieren un resultado pobre en pacientes con choque séptico establecido se presentan en la tabla 4. Las tasas de mortalidad materna informadas en estudios anteriores encontraron una mortalidad general del 12% en pacientes sépticas ingresadas en la UCI¹⁸ y de 20 a 28% de mortalidad en aquellas con choque séptico;^{11,28} las tasas más altas se observaron en las pacientes con síndrome de falla orgánica múltiple.¹¹ Esta tasa de mortalidad es similar a nuestra experiencia más reciente en 10 pacientes con choque séptico en la que se presentaron tres muertes maternas. Todas ellas con insuficiencia multiorgánica que comprometían seis o más sistemas de órganos. Además, en cada una de las muertes maternas se identificó un retraso en el tratamiento agresivo antes de su traslado al centro de cuidado terciario (datos no publicados).

3.5 MANEJO

La detección e intervención tempranas en el proceso de la enfermedad pueden mejorar el resultado y la supervivencia a la sepsis severa y el choque séptico. En estudios aleatorios en pacientes no embarazadas complicadas, se ha mostrado que la aplicación temprana de terapias oportunas y tratamientos estandarizados.

Tabla 4. Complicaciones maternas y perinatales de la sepsis severa y el choque séptico.

Complicaciones Maternas y Perinatales de la Sepsis Severa y el Choque Séptico
<p>Maternas</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Admisión en la unidad de cuidados intensivos ·Edema pulmonar ·Síndrome de dificultad respiratoria de la adulta ·Insuficiencia renal aguda ·Isquemia hepática ·Embolia séptica en otros órganos ·Isquemia del miocardio ·Isquemia cerebral ·Coagulación intravascular diseminada ·Muerte <p>Perinatales</p> <ul style="list-style-type: none"> ·Parto prematuro ·Sepsis neonatal ·Hipoxia o acidosis perinatal ·Muerte fetal o neonatal

Fuente :Modificado de Barton JR, Sibai BM, Management of severe sepsis and septic shock. En: Sibai BM, editor. Management of acute obstetric emergencies. 1st ed. Philadelphia (PA): Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2011, p. 93-100. Copyright © Elsevier, 2011.

Tabla 5. Indicadores de pronósticos de resultado en el choque séptico.

Indicadores de Pronósticos de Resultado Pobre en el Choque Séptico
<ul style="list-style-type: none"> ·Retraso en el diagnóstico inicial ·Proceso de enfermedad debilitante preexistente ·Respuesta deficiente a la reanimación masiva con fluidos intravenosos ·Gasto cardíaco bajo ·Reducción de la extracción de oxígeno ·Lactato sérico elevado (mayor de 2 mmol/L) ·Síndrome de falla orgánica múltiple

Fuente :Modificado de Barton JR, Sibai BM, Management of severe sepsis and septic shock. En: Sibai BM, editor. Management of acute obstetric emergencies. 1st ed. Philadelphia (PA): Saunders, an imprint of Elsevier Inc; 2011, p. 93-100. Copyright © Elsevier, 2011

Mejores prácticas disminuyen la mortalidad, los costos de hospital y el tiempo de estadía hospitalaria,^{42,43,44,45}. Este hallazgo subraya la importancia de desarrollar e implementar un protocolo de sepsis severa que incluya terapia dirigida. Esto requiere la participación de un manejo multidisciplinario que integre a médicos, enfermeras, farmacéuticos y personal administrativo del hospital. La mayoría de estos pacientes requerirá ingresar en la UCI. Aunque contar con personal médico de cuidados intensivos en la UCI (consulta obligatoria con el intensivista) se ha asociado con una menor mortalidad y disminución de la duración de la estadía en la unidad, comparado con contar con personal médico para atención de baja intensidad (consulta opcional con el intensivista) ,⁴⁶ es importante que el equipo obstétrico continúe participando para atender los problemas únicos de manejo del embarazo y el puerperio.

3.5.1 Fase inicial de reanimación. Con cualquier paciente críticamente enfermo, el tratamiento inicial debe incluir asegurar la oxigenación y el esfuerzo respiratorio adecuados. El oxígeno complementario debe ser proporcionado según las indicaciones de la oximetría de pulso continua, con las determinaciones de gases en sangre arterial realizadas como se ha indicado. Puede ser requerida asistencia respiratoria y que se realice una intubación según sea necesario. Debe obtenerse acceso intravenoso para la reanimación con líquidos y terapia con antibióticos tan pronto como sea posible. Se deben obtener cultivos apropiados de las fuentes probables de infección (incluyendo hemocultivos) e iniciar terapia antibiótica de amplio espectro dentro del lapso de 1 hora. La evaluación inicial de laboratorio debe incluir un hemograma completo, pruebas metabólicas completas, lactato sérico, pruebas de coagulación, gasometría arterial y análisis de orina.

Un paso inicial en la terapia dirigida es identificar la sepsis y el sitio de la infección. Si se diagnostica choque séptico, el médico debe activar las Órdenes Estándar para Choque Séptico (Cuadro 5). Numerosos estudios han demostrado ahora que la terapia temprana dirigida en el tratamiento de la sepsis severa y el choque séptico se asocia con mejores resultados y supervivencia, en comparación con los tratamientos tradicionales.^{42 44,45} Los objetivos de la terapia en el manejo de la sepsis severa y el choque séptico se resumen a continuación:

3.5.2 Metas de manejo del choque séptico

3.5.3 Fase de reanimación inicial (primeras 6 horas)

- Obtención de cultivos de sangre (meta: en la 1era hora)
- Inicio de antibióticos empíricos (meta: en la 1era hora)

- Vía central colocada (meta: en las primeras 4 horas)
- Presión venosa central 8 mm Hg o mayor (meta: en las primeras 6 horas)
- Infusión de norepinefrina si está indicado (presión arterial media menor de 65 mm Hg después de la reanimación)
- Transfusión de paquete de glóbulos rojos si está indicado por hemoglobina menor de 7 g/dL

Manejo Hemodinámico

- Colocación de las vía central y vía arterial
- Reanimación con líquidos
 - o Utilizar solución salina normal o lactato de Ringer tibios
 - o Infusión rápida (500mL en 15 minutos)
- Objetivo a 1 hora: 20 mL/Kg en total
- Objetivo a 3 horas: 30 mL/Kg en total
- o Objetivos finales de perfusión fisiológica
 - Presión venosa central de 8 a 12 mm Hg
 - Presión arterial media mayor a 65 mm Hg
 - Producción de orina mayor de 25 mL/h
- Terapia vasopresora
 - o Agentes vasoactivos si la presión arterial media es menos de 65 mm Hg después de la reanimación con fluidos
 - o Inotrópicos si la saturación venosa central de oxígeno continúa a menos del 70%
 - o Vasopresina si la terapia vasopresora es inefectiva
- Terapia con oxígeno
 - o Complementaria con cánula nasal o mascarilla
 - o Intubación, ventilación mecánica si hay falla respiratoria
- Sedación, analgesia, bloqueador neuromuscular

Terapia Antimicrobiana

- Obtener cultivos
 - o No retrasar la terapia esperando por los cultivos
 - o Se observan diferencias de sobrevivencia en la demora de aplicación de la terapia con antibióticos de solamente una hora
- Aplicación de terapia empírica con antibióticos
 - o 1.5 mg/Kg de Gentamicina intravenosa seguida por 1 mg/kg intravenoso cada 8 horas

- o 900 mg de Clindamicina intravenosa cada 8 horas
- o 3,000,000 de unidades de Penicilina intravenosa cada 4 horas
- o ó
- o 15 mg/Kg de Vancomicina intravenosa seguida de dosificación farmacéutica
- o 4.5 g de piperacilina y tazobactam por vía intravenosa cada 6 horas

Búsqueda y Eliminación de la Fuente de Sepsis

- Productos retenidos de la concepción o útero necrótico
- Desbridamiento de tejido infectado (incisión, episiotomía, fascia)
- Absceso
- Piuria con obstrucción en la uretra
- Apendicitis, colecistitis o pancreatitis

Fase de Mantenimiento

- Iniciar protocolo de insulina si está indicado
- Terapia con corticoesteroides para choque séptico refractario
- o 50 mg de hidrocortisona intravenosa cada 6 horas
- Profilaxis contra tromboembolia
- o Dispositivo de compresión secuencial, y
- o 40 mg de enoxaparina subcutánea una vez al día (o 5,000 unidades de heparina subcutánea cada 8 horas si existe deterioro hepático o renal)
- Profilaxis contra úlceras por estrés
- o 20 mg de Famotidina cada 12 horas
- Reevaluar la terapia con antibióticos y acortar el espectro de ser posible

3.5.4 Manejo Hemodinámico. En las pacientes con septicemia grave e hipotensión asociada, la reanimación con líquidos debe realizarse inicialmente con infusiones rápidas de líquidos entibados (bolo de 500-mL cada 15 minutos con una meta de 20 mL/kg durante la primera hora de tratamiento) para optimizar la precarga, postcarga y contractilidad cardiacas. Las infusiones intravenosas siguientes estarán guiadas por los signos vitales maternos, oximetría de pulso, monitoreo de la hemodinámica central y producción de orina, para evitar que se desarrolle edema pulmonar. Las metas fisiológicas finales de perfusión incluyen una presión arterial media de 65 mm Hg o mayor, presión venosa central de 8 a 12 mm Hg y una producción de orina superior a 25 mL/h. Los coloides no parecen ser superiores a los cristaloides⁵⁸ pero se debe tratar de evitar el exceso de agua libre (p. ej. con el uso de solución salina normal al 0.9% o de lactato de Ringer).

Se recomienda acceso venoso central para medir la presión venosa central y la saturación venosa central de oxígeno en pacientes con sepsis severa y choque séptico. Este monitoreo puede guiar la terapia con líquidos y advertir sobre una sobrecarga inminente de volumen. La saturación venosa central de oxígeno mide la saturación de oxígeno en sangre venosa que regresa al corazón, lo que refleja el equilibrio entre el suministro de oxígeno sistémico y el consumo de oxígeno y se puede monitorear de forma intermitente o con valoración continua de la saturación venosa central. Una disminución de la saturación venosa central de oxígeno puede ser indicación de un aumento en el consumo de oxígeno (hipertermia, estrés) o de una disminución en la entrega de éste (hipoxia, gasto cardíaco bajo, anemia). Un meta análisis reciente sugiere que los catéteres en la arteria pulmonar no proporcionan un beneficio adicional y pueden causar daño⁵⁹.

Cuando la reanimación apropiada con líquidos no resuelve la hipoperfusión o en pacientes con hipotensión profunda (presión arterial media inferior a 50 mm Hg), está indicada la terapia vasopresora. Los objetivos de dicha terapia en el choque son restaurar la perfusión tisular efectiva y normalizar el metabolismo celular.⁴⁷ La evidencia objetiva del aumento de la perfusión incluye mejoría en la producción de orina, en el llenado capilar, en el estado mental y en el estado fetal. La norepinefrina es la terapia vasoactiva de primera línea en el choque séptico; aumenta la presión arterial media por vasoconstricción significativa mediada por los receptores α_1 . Aunque la norepinefrina puede reducir el flujo sanguíneo uterino, este riesgo se ve compensado por el beneficio de la reanimación materna. En un estudio aleatorio comparando agentes vasopresores para lograr y mantener la hemodinámica y los parámetros normales de transporte de oxígeno durante al menos seis horas en pacientes con sepsis con reanimación con volumen, la norepinefrina mejoró la hemodinámica y la entrega de oxígeno en el 93% de los pacientes, en comparación con sólo el 31% en pacientes tratados con dopamina.⁴⁸ Además, en el contexto del choque séptico, la norepinefrina disminuyó eficazmente los niveles de lactato y se asoció con mejor producción de orina.^{49, 50} En contraste, cuando se utilizó dopamina como terapia de primera línea en el choque séptico aumentaron los requerimientos de sedación y la duración del uso de respirador y se asoció con más arritmias.⁵¹

3.5.5 Terapia antimicrobiana. Las infecciones en pacientes obstétricas tienden a ser polimicrobianas y muchos organismos son parte de la flora vaginal normal. Los organismos más frecuentes incluyen los estreptococos de los grupos A, B y G, *E. coli*, *Streptococcus oralis*, *S. aureus* y *Citrobacter* y *Fusobacterium* sp.³⁴ Sin embargo, las dos etiologías bacterianas más comunes identificadas en la sepsis letal periparto son infección por *Streptococcus* β -hemolítico del grupo A y *E. coli*.⁶⁷ Cualquier tratamiento antimicrobiano seleccionado debe proporcionar cobertura de amplio espectro contra bacterias Gram-positivas, Gram-negativas y anaeróbicas. Dos regímenes de antibióticos de amplio espectro de uso común, pero también es

aconsejable considerar antibiogramas del hospital local para la terapia antibiótica en respuesta a patrones locales de resistencia. La elección del antibiótico se puede afinar una vez que los cultivos y datos de sensibilidad estén disponibles. Es importante la revisión frecuente de la elección del antimicrobiano para minimizar la toxicidad, optimizar la eficacia y evitar el desarrollo de microorganismos resistentes a antibióticos. Aunque el flujo renal de plasma y la tasa de filtración glomerular se incrementan en el embarazo,⁵² los mismos se ven a menudo afectados adversamente por la septicemia grave y el choque séptico. Los niveles de medicamentos aminoglucósidos deben ser monitoreados para asegurar una terapia adecuada y evitar la toxicidad.

Se ha asociado la administración eficaz de antimicrobianos dentro de la primera hora de hipotensión documentada en el choque séptico, con una mayor supervivencia al alta hospitalaria en las pacientes adultas. Kumar y asociados ⁵³ observaron que por cada hora adicional de retraso en la iniciación de antimicrobianos efectivos en las primeras seis horas después de la aparición de la hipotensión, la supervivencia cayó en un promedio de 7.6%.⁶⁹ El retraso en la iniciación de la terapia antimicrobiana ha sido asociada en otros estudios a un aumento de la mortalidad en, por ejemplo, neumonía adquirida en la comunidad^{54,55}.

La epidemiología del *S aureus* resistente a la meticilina ha cambiado en los últimos años. Ya no es una infección adquirida principalmente en el hospital y ahora es una bacteria aislada frecuente en la comunidad. La recomendación antibiótica actual para la cobertura de *S aureus* resistente a la meticilina incluiría vancomicina.⁵⁶ Para pacientes con infecciones por *Streptococcus* α -hemolítico del grupo A, que no responden al tratamiento con antibióticos, se ha recomendado inmunoglobulina intravenosa para mejorar la eliminación de bacterias y neutralizar las toxinas bacterianas circulantes⁵⁷.

Los agentes antibióticos usados en la profilaxis quirúrgica (a menudo cefalosporinas) deben evitarse al elegir un régimen antimicrobiano para el tratamiento de sepsis severa y choque séptico, debido a que los organismos resistentes pueden haber sido ya seleccionados. Además, las cefalosporinas no proporcionarán tratamiento adecuado para infecciones por *Enterococcus* y *Listeria*.⁵⁸ Por otra parte, un estudio retrospectivo de cohorte realizado por Johnson y asociados ⁵⁹destacó la importancia de considerar la exposición reciente a antibióticos para el tratamiento, al formular regímenes antimicrobianos empíricos, cuando se sospecha de infección bacteriana por Gram-negativos.

3.5.6 Evaluación fetal. El monitoreo fetal y tocodinámico están indicados para edades gestacionales compatibles con las posibilidades de supervivencia neonatal extrauterina. A menudo, el monitoreo del ritmo cardíaco fetal en el contexto de sepsis severa revela taquicardia fetal como una respuesta al episodio febril materno. Por otra parte, la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal puede ser mínima o ausente sin aceleraciones y, a menudo, con desarrollo de desaceleraciones. El monitoreo tocodinámico puede revelar taquisistolia como resultado de la irritación del miometrio por miometritis purulenta⁶⁰.

Las pacientes con infección aguda durante el embarazo pueden desarrollar contracciones uterinas (con o sin cambio cervical) como resultado de la liberación de endotoxinas. En general, la mayoría de las pacientes responderán a la hidratación y las contracciones se resolverán después del tratamiento. Como resultado, no es común la verdadera labor de parto prematura. En ocasiones, sin embargo, una paciente puede desarrollar verdadera labor prematura con dilatación cervical, lo que sugiere la necesidad de terapia tocolítica. Una preocupación mayor con el tratamiento tocolítico en este cuadro clínico es el aumento del riesgo de edema pulmonar, particularmente si se utilizan B-agonistas. Por tanto, en ciertos casos, como edad gestacional menor de 34 semanas, puede considerarse el tratamiento tocolítico con sulfato de magnesio para dar tiempo a la administración de corticoides, para el beneficio del feto. Durante un episodio febril materno, se desarrollará taquicardia fetal y, de hecho, a menudo precede a la fiebre materna. Reducir la temperatura corporal de la madre con acetaminofén o con una manta de enfriamiento reducirá la necesidad de que el feto disperse calor a través de la circulación placentaria, lo que reduce la frecuencia cardíaca fetal basal y, potencialmente mejora el estado metabólico fetal.

La decisión del parto en el contexto de sepsis severa o choque séptico anteparto puede ser un reto, pero debe basarse en la edad gestacional, el estado de la madre y el estado fetal. La inclinación natural es proceder a un parto de emergencia por la preocupación del estado del feto, pero es imperativo estabilizar a la madre primero. Al hacerlo, a menudo el estado fetal mejorará también. Tanto para un parto vaginal como para uno instrumental debe haber disponible equipo anestésico, quirúrgico y de reanimación neonatal.⁶¹ Cuando se planifica un parto vaginal, a menudo será necesaria una segunda etapa del trabajo de parto asistido, debido al limitado esfuerzo materno para pujar, como resultado del compromiso del estado respiratorio o cardíaco. Derivado del aumento de consumo de oxígeno y de la disminución de la capacidad funcional residual del embarazo, combinados con las alteraciones fisiológicas por sepsis severa y choque séptico, estas pacientes están en riesgo de un rápido deterioro en el estado tanto materno como fetal que puede requerir un parto de emergencia durante la hospitalización. Idealmente, la cesárea debe llevarse a cabo en la sala de operaciones; sin embargo, deben realizarse los preparativos para la posibilidad de un parto en la

UCI, cuando el transporte no se puede realizar de forma segura o rápida.⁶¹ En el caso de un paro cardiopulmonar se debe realizar un parto por cesárea en el sitio de la reanimación cardiopulmonar a través de una incisión en línea media de la piel abdominal. La anestesia no es necesaria en este contexto.

3.5.7 Localización y eliminación de la fuente de la septicemia .Una vez que se ha tratado el estado hemodinámico y se ha iniciado el tratamiento antibiótico, el siguiente paso es buscar y eliminar la posible fuente de infección quirúrgica. En situaciones en las que hay evidencia de tejido infectado que requiera cirugía para el control del origen, deben participar los especialistas ginecológicos o quirúrgicos apropiados a medida que sea estabilizada la paciente. Sin embargo, incluso con la terapia antibiótica apropiada, la paciente puede seguir deteriorándose a menos que los focos sépticos (es decir, abscesos, tejido necrótico) sean extirpados quirúrgicamente.

La sepsis se caracteriza por una respuesta hiperinflamatoria resultante de una infección microbiana⁶². Los organismos proliferan en el nido de la infección, invaden el torrente sanguíneo y liberan diversas sustancias (por ejemplo, citocinas, factor activador de plaquetas, complemento, quininas, prostaglandinas y leucotrienos) en la sangre. Estos mediadores causan la mayoría de las manifestaciones clínicas del SRIS incluyendo fiebre, vasodilatación, taquicardia e hipotensión.⁶³ En las pacientes que tienen endometriitis después de una cirugía uterina o de un aborto séptico y que no responden a pesar del tratamiento antibiótico agresivo es importante descartar la presencia de absceso pélvico o abdominal o de microabscesos del útero. Se deben realizar estudios de imagen del abdomen y la pelvis para buscar abscesos o formación de gas intramiometrial. La cirugía debe realizarse inmediatamente cuando se identifican hallazgos anormales.

Las pacientes con una incisión abdominal o episiotomía, en especial las mujeres obesas con trastornos médicos tales como diabetes Mellitus, síndrome nefrítico y trastornos autoinmunes que requieren terapia inmunosupresora, deben ser consideradas en alto riesgo de complicaciones de la herida, incluyendo la formación de abscesos y fascitis necrosante. Si estas pacientes con septicemia grave no responden a la terapia agresiva, se justifica solicitar estudios de imagen y un examen físico detallado. Los diagnósticos de fascitis o vulvitis necrosante son emergencias quirúrgicas.^{64,65} Incluso con la terapia antibiótica apropiada, la condición de la paciente continuará empeorando a menos que se eliminen los focos sépticos. El manejo de esta condición incluye la resección del tejido comprometido. Para la fascitis necrosante del abdomen se debe hacer una incisión a través del tejido implicado hasta la fascia, con disección extensa (Fig. 7) y eliminación del tejido afectado, hasta alcanzar tejido sano bien vascularizado en

los bordes. Además, el tejido debe ser enviado para evaluación de patología (Fig. 8), así como para cultivo y estudio de sensibilidades bacterianas. Se aplican compresas a la incisión abierta y luego se desbrida a diario según sea necesario. Una vez recuperada, se puede utilizar aloinjerto o xenoinjerto de piel para cubrir una incisión abdominal abierta. Por último, siempre es recomendable buscar la consulta con el cirujano para descartar fuentes no ginecológicas de necrosis tisular, como abscesos apendiculares o pancreáticos, e infarto intestinal.

3.5.8 Fase de mantenimiento. Una vez que se ha completado la fase inicial de reanimación en el manejo de la sepsis severa o choque séptico, debe comenzar la fase de mantenimiento. Los objetivos de esta fase deben incluir manejo de insulina para el control de la glucosa, considerar cortico esteroides, transfusión de glóbulos rojos según lo indique la medición de hemoglobina, reevaluación de los cultivos y la condición clínica para ajustar o reducir la terapia con antibióticos, profilaxis tromboembólica, ajuste en la configuración del ventilador en pacientes intubados para limitar la lesión pulmonar a largo plazo y evaluación del estado nutricional de estas pacientes. 25

3.5.9 Terapia con insulina. Inicialmente se recomendaba el control estricto de la glucosa durante el manejo de la sepsis severa en el supuesto de que la normoglicemia beneficiaría al paciente. Sin embargo, estudios posteriores en pacientes con sepsis severa han informado que tal control intensivo de la glucosa (rango de glucosa 80-110 mg/dL) aumentó la frecuencia de hipoglucemia 66, 67 y empeoró los resultados, incluyendo un incremento de la mortalidad, en comparación con el control convencional de glucosa.66 En la actualidad, la terapia con insulina debe ser considerada cuando dos niveles consecutivos de glucosa en sangre sean superiores a 180 mg/dL; la terapia con insulina debe iniciarse con el objetivo de mantener la glucosa en sangre inferior a 180 mg/dL.80 Inicialmente los pacientes deben someterse a una evaluación de glucosa cada 1-2 horas, pero las pruebas pueden espaciarse a cada 4 horas una vez estabilizadas.

3.5.10 Corticoesteroides. En la práctica clínica, el uso de corticoesteroides ha sido considerado para el tratamiento de pacientes con choque séptico que requieren vasopresores a pesar de la reposición adecuada de líquidos. En los estudios iniciales para pacientes con choque séptico, la hidrocortisona proporcionó reversión temprana del choque y mejoró la supervivencia.68, 69 En un meta análisis se encontró que los esteroides fisiológicos (200-300 mg/día de hidrocortisona durante siete días en tres o cuatro dosis divididas o por perfusión continua), con subsiguiente disminución gradual, aumentó la tasa de supervivencia y la reversión del choque en pacientes con choque séptico dependiente de vasopresores⁷⁰. El estudio de la terapia con corticoesteroides en el choque séptico, sin embargo, evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento en dosis bajas

de hidrocortisona en una amplia población de pacientes con choque séptico. En este estudio, la hidrocortisona no mejoró la supervivencia o la reversión del choque, ya fuera en general o en pacientes que no tuvieron respuesta a la corticotropina, aunque la hidrocortisona aceleró la reversión del choque en pacientes en los que éste se revirtió⁷¹.

Las recomendaciones actuales sugieren que las pacientes con choque séptico refractario que responden deficientemente a la reanimación con líquidos y a las terapias vasopresoras reciban 50 mg de hidrocortisona cada 6 horas.⁸⁰ Sin embargo, los corticoesteroides deben disminuirse gradualmente una vez que no se requieran vasopresores, a medida que el choque séptico se resuelva. Aunque anteriormente se recomendaba determinar la elegibilidad de los corticoesteroides, la prueba de estimulación con corticotropina no es necesaria⁷¹

3.5.11 Transfusión de glóbulos rojos. La fisiopatología de la sepsis severa y del choque séptico da como resultado una disminución de la entrega de oxígeno y una reducción de la extracción del mismo. Por tanto, los protocolos de terapia temprana dirigida estaban inicialmente a favor de una transfusión de glóbulos rojos para lograr un hematocrito de al menos 30%, si la saturación de oxígeno venoso central era menor de 70%.⁴² Un estudio controlado aleatorio multicéntrico de transfusión en pacientes en cuidados críticos llegó a la conclusión de que en ausencia de hipoxia tisular, sangrado activo o trastorno cardiaco significativo, se debe utilizar un protocolo restrictivo para la transfusión de glóbulos rojos con el fin de mantener los niveles de hemoglobina por encima de 7 g/dL.⁷² Por otra parte, la transfusión de glóbulos rojos no se justificó con niveles de hemoglobina por encima de 9 g/dL.⁷² Estas recomendaciones son apoyadas también por un estudio de 2003 en la Campaña de Supervivencia a la Sepsis, donde se sugirió que la transfusión de glóbulos rojos debe estar dirigida a mantener la hemoglobina en 7.0 g/dL o más.⁷³ Además la eritropoyetina no se recomendó como un tratamiento específico para la anemia asociada con septicemia.⁷³ Es común que las pacientes con sepsis severa desarrollen una coagulopatía, particularmente si su parto se vio complicado por hemorragia excesiva. La corrección de la coagulopatía debe realizarse si hay sangrado continuo o si se planifica una intervención quirúrgica.

3.2 RESISTENCIA BACTERIANA

3.2.1 Definición. La resistencia bacteriana es un fenómeno creciente caracterizado por una refractariedad parcial o total de los microorganismos al efecto del antibiótico generado principalmente por el uso indiscriminado e

irracional de éstos y no sólo por la presión evolutiva que se ejerce en el uso terapéutico.

Desde el principio de la era antibiótica los fenómenos de resistencia a estas sustancias han sido descritos. Cabe destacar la importancia inicial de cepas de *Staphylococcus aureus* capaces de degradar la penicilina y la posterior aparición de esta misma bacteria con resistencia a la meticilina. Inicialmente el problema fue resuelto con el descubrimiento o síntesis de nuevas sustancias que eran capaces de controlar las bacterias con este fenómeno, y aparecen medicamentos como los aminoglucósidos, macrólidos, glicopéptidos, entre otros. Sin embargo, esto no es suficiente y cada vez aparecen nuevos mecanismos que son difíciles de controlar por estos medicamentos. Se ha encontrado que la prevalencia de organismos patógenos humanos resistentes a los antibióticos es cada vez mayor, pero el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos que controlen éstos es mucho más lento. Son varias razones las que explican este hecho: costo de la síntesis hasta el mercadeo del medicamento (US\$100 millones a US\$350 millones); falta de nuevos blancos para la acción de los antibióticos, entre otras.

Varios son los factores que han contribuido a su aparición:

- La presión selectiva ejercida al prescribir formal o libremente medicamentos para uso terapéutico en humanos o animales.
- La utilización generalizada de antimicrobianos en pacientes inmuno comprometidos y en la unidad de cuidados intensivos.
- El uso de dosis o duración inadecuada de la terapia antimicrobiana.
- El desconocimiento de los perfiles de sensibilidad de los diferentes gérmenes teniendo en cuenta la flora local de cada institución o comunidad.

3.2.2 Mecanismos de resistencia. El fenómeno de resistencia tiene un sustrato genético intrínseco o adquirido que se expresa fenotípicamente por mecanismos bioquímicos. De esta manera puede observarse la resistencia desde el ambiente biológico y otro el bioquímico.

Se conoce como *resistencia natural* a los mecanismos permanentes determinados genéticamente, no correlacionables con el incremento de dosis del antibiótico. Un ejemplo de esto es la resistencia de la *Pseudomonas aeruginosa*. a las bencilpenicilinas y altrimetoprin sulfametoxazol; bacilos gram negativos aeróbicos a clindamicina.

La *resistencia adquirida* aparece por cambios puntuales en el DNA (mutación) o por la adquisición de éste (plásmidos, trasposones, integrones).

En el primero se dan casos tales como la transformación de una Betalactamasa en una Betalactamasa de espectro extendido o como en el caso de mutaciones de los genes que codifican las porinas con el consecuente bloqueo del ingreso del antibiótico al interior del microorganismo.

Existen otras denominaciones de resistencia como son:

- Resistencia relativa o intermedia: ocurre un incremento gradual de la MIC (concentración inhibitoria mínima) a través del tiempo. Para obtener un efecto terapéutico es necesario alcanzar niveles séricos y tisulares adecuados. La susceptibilidad o resistencia del germen es en este caso dependiente de concentración.
- Resistencia absoluta: sucede un incremento súbito en la MIC de un cultivo durante o después de la terapia. Es inefectivo el incremento de la dosis clínica usual. Ejemplo de ello es la *Pseudomonas spp.* resistente a gentamicina y el *Streptococcus pneumoniae* altamente resistente a penicilina y uso de levofloxacina.
- Seudoresistencia: ocurre una resistencia *in vitro* pero una gran efectividad *in vivo*.

Se denomina *tolerancia antibiótica* al fenómeno en el cual la diferencia entre la MBC (concentración bactericida mínima) y la MIC es muy grande lo cual ocurre con relaciones MBC/MIC mayores de 8 lo que permite la persistencia del microorganismo.

3.2.3 Elementos móviles de resistencia adquirida. El fenómeno biológico de la resistencia depende de la aparición y conservación de los genes de resistencia, como elementos génicos cromosómicos y extra cromosómicos. En pocas palabras es la modificación en el genoma lo que determina la aparición de dichos genes; estos cambios se clasifican en microevolutivos y macroevolutivos. Los primeros son el resultado de mutaciones únicas que comprometen nucleótidos apareados, mientras las macroevolutivas afectan segmentos de ADN.

Los plásmidos y transposones son elementos genéticos móviles donde se transportan los genes de resistencia. Los plásmidos son fragmentos de DNA bacteriano con longitud variable, algunos con capacidad para replicarse independiente de la maquinaria genética que dispone la célula, lo que les da el apelativo de conjugativos y no conjugativos según esta capacidad.

Por otro lado los transposones son secuencias de DNA (doble cadena) que pueden ser trasladados entre cromosomas o de un cromosoma a un plásmido o entre plásmidos, gracias a un sistema de recombinación propio; esto sumado a la capacidad de los plásmidos detrás la darse de una célula a otra, durante la conjugación, permite la adquisición de genes de resistencia entre bacterias de la misma especie o especies distintas lo que facilita la expansión epidémica de la resistencia.

Algunos plásmidos y transposones poseen elementos génicos denominados integrones que les permite capturar varios genes exógenos determinando la aparición de una resistencia a varios antibióticos (resistencia múltiple).

3.3 MECANISMOS DE RESISTENCIA

Desde el punto de vista molecular y bioquímico existen básicamente tres mecanismos por medio de los cuales una bacteria puede hacerse resistente al efecto del antibiótico, a saber:

- Inactivación del antibiótico.
- Alteración del sitio blanco del antibiótico.
- Barreras de permeabilidad.

Cabe resaltar que los tres mecanismos pueden ocurrir simultáneamente.

3.3.1 Destrucción e inactivación del antibiótico. Se realiza mediante la producción de enzimas que hidrolizan el antibiótico. Son ejemplos de esta la producción de B-lactamasa, B-lactamasa de amplio espectro, eritromicina estereasa y enzimas modificadoras de aminoglucósidos, cloramfenicol, lincosamidas y estreptograminas.

Sabemos que los antibióticos, B-lactámicos como penicilina, oxacilina, cefalosporinas, actúan inhibiendo la enzima D-alanil D-alanin carboxipeptidasa (PBPS) encargada de la síntesis de la pared. La B-lactamasa hidroliza el enlace amida del anillo penicilánico o cefalosporínico resultando un derivado ácido inactivo. Se trata de un sistema enzimático amplio, común y eficiente de resistencia frecuentemente producidas por bacterias Gram negativas, para las cuales se han elaborado múltiples clasificaciones, siendo la más aceptada la de Bush. Pueden clasificarse de acuerdo con su forma de producción en cuatro grupos:

- Por localización genética (cromosomas o plásmidos).
- Por exposición genética (constitutiva o inducida).
- Por producción primaria (dependiente de microorganismo).
- Por sustrato mayor (depende de la clase de antibiótico).

Igualmente por su amplia difusión se deben reconocer algunas codificadas por plásmidos:

- Enzimas de amplio espectro que hidrolizan las bencilpenicilinas y cefaloridina.
- Oxacilinasas que degradan oxacilinas y similares (OXA-1, OXA-2) la tipo A producida por *Staphylococcus aureus*, enterobacterias (TEM-1, SMV-1) éstas últimas (*E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* respectivamente) de alta importancia pues codifican la B-lactamasa de amplio espectro capaz de hidrolizar cefalosporinas de tercera generación y monobactámicos.
- Carbecilinasas que hidrolizan penicilina.

- Betalactamasas de espectro extendido.
- Oximino B-lactamasa diferentes a las Betalactamasas de espectro extendido.
- Enzimas que hidrolizan cefamicinas y oximinobetalac-támicos y son resistentes a la inhibición del clavulanato.
- Carbapenemasas.

Otra vía para inactivación del antibiótico es la “modificación enzimática” del mismo. Este es el caso de las *enzimas modificadoras de aminoglucósidos* codificadas en plásmidos. Entre las principales enzimas responsables de catalizar la modificación, están la acetiltransferasa (AAC), fosfatidil transferasa (APH) y adenil transferasa (ANT o AAD). Cuando un aminoglucósido es inactivado ya no puede unirse a la subunidad 30s ribosomal y por lo tanto no pueden interferir en la síntesis de proteínas.

El mecanismo de resistencia a eritromicina es común a lincosamidas y estreptograminas(*grupo MLS*). La producción de eritromicina esterasas, cataliza la hidrólisis del anillo delactona del antibiótico. Se han descrito Estearasa I y II confinadas a Gram negativos.

La *modificación del cloramfenicol* la realiza una enzima intracelular, cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), existente tanto en Gram positivos como en Gram negativos. Esta enzima acetila los dos grupos hidroxilo y previene la unión del cloranfenicol al ribosoma 50S.

3.3.2 Barreras de permeabilidad. Incluye tres componentes básicos:

- La estructura de la membrana externa de la bacteria.
- Las porinas. Canales inespecíficos que excluyen el antibiótico por tamaño molecular.
- Características fisicoquímicas del antimicrobiano. En el caso de los medicamentos hidrofílicos (imipenem) requieren presencia de porinas para su transporte al interior de la célula.

Existen fundamentalmente dos mecanismos de resistencia:

- Entrada disminuida:
- *Permeabilidad de la membrana externa*: claramente definida en los Microorganismos Gram negativos que poseen una membrana lipídica externa que Constituye una barrera intrínseca para la penetración de antibiótico.
- *Permeabilidad de la membrana interna*: otra forma de resistencia de la bacteria consiste en una modificación energética que compromete el transportador aniónico que lleva el antibiótico hacia el interior de la célula. La presencia de capa lipídica en la membrana actúa como un mecanismo de resistencia para medicamentos hidrofóbicos.
- *Porinas*: son canales de difusión presentes en la membrana externa de la bacteria.

De la modificación por mutación de estas proteínas se genera una disminución del paso del antibiótico. Éste es el mecanismo empleado por *Salmonella typhimurium* (OmpC) contra cefalosporinas de primera generación, *Serratia marcescens*, *E. coli* y *Pseudomonas aeruginosa* contra aminoglucósidos y carbapenem.

- Eflujo activo: es debido a la presencia de proteínas de membrana especializadas. Se altera la producción de energía y se disminuye no solamente la entrada del antibiótico sino que a su vez las bacterias reducen la concentración del antibiótico y se promueve la extracción activa del mismo. Confiere resistencia a tetraciclinas, fluoroquinolonas, cloramfenicol y B-lactámicos, antisépticos y desinfectantes de tipo amonio cuaternario.

3.3.3 Alteración del sitio blanco. En este mecanismo de resistencia bacteriana se modifican algunos sitios específicos de la anatomía celular, como pared celular, subunidad 50s, 30S ribosomales, etc.

De esta manera la modificación de enzimas catalizadoras en la producción de proteoglicanos celulares, conferirán resistencia a los b-lactámicos dado que es esta enzima su sitio de acción.

La resistencia a las quinolonas de gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* obedece a la modificación por mutación de los genes GyrA y Gyr B que codifican para las topoisomerasas II y IV.

Característicamente las mutaciones mencionadas se presentan como cromosómicas y no como plásmidos.

Un mecanismo similar se presenta para sulfonamidas y trimetoprim donde se presentan modificaciones de la sintetasa de hidopteorato y dihidrofolato reductasa.

La rifampicina actúa sobre la subunidad 13 de la RNA polimerasa, inhibiendo la extensión del RNA durante su síntesis. La resistencia a rifampicina se presenta cuando cambios en un aminoácido de esta subunidad alteran la unión del antibiótico a la RNA polimerasa. Esta resistencia es común en enterobacterias y puede desarrollarse en *Staphylococcus*, *N. meningitidis* y *H. influenzae*.

Respecto a las demás estructuras ribosomales encontramos modificaciones a nivel de múltiples subunidades como 30s, 50s. Sitios de acción de aminoglucósidos, lincosamidas, macrólidos y tetraciclinas. Por ejemplo: la metilación ARN ribosomal de la subunidad 50S es el mecanismo de resistencia de *S. aureus*, *Bacteroides fragilis* y *Clostridium perfringens* tetraciclinas, cloramfenicol y macrólidos.

El mecanismo de resistencia (ribosomal) a gentamicina, tobramicina y amikacina es poco frecuente y consiste en la mutación del péptido S12 de la subunidad 30S. Cabe destacar en este punto los mecanismos de metilino resistencia por producción de una proteína ligadora de penicilina (PBP), la resistencia a penicilina por *S. pneumoniae*, la resistencia a glicopéptidos por *S. aureus*.

3.3.4 Casos específicos de resistencia bacteriana. En la primera parte del presente artículo hemos hablado de los principales mecanismos de resistencia bacteriana.

Existen algunos gérmenes y casos especiales que vale la pena mencionar por su importancia clínica:

Enterococcus resistente a vancomicina. Existen varios tipos de resistencia a vancomicina los cuales son mediados por transposones facilitando la transmisión del mecanismo a otros bacilos Gram negativos e incluso Gram positivos con consecuencias severas al dejar sin uso de los más valiosos antibióticos a la institución afectada.

Existen 3 fenotipos de resistencia a vancomicina por *Enterococcus*:

- Fenotipo Van A: alto nivel de resistencia a vancomicina (> 64 ug/ml) y resistencia a teicoplanina (> 16 ug/ml). Más frecuencia en *E. faecalis* y *E. faecium*.
- Fenotipo Van B: bajo a alto nivel de resistencia a vancomicina (16-512 ug/ml), sin resistencia a teicoplanina.
- Fenotipo Van C: resistencia intrínseca de bajo nivel (MICS 2-32 ug/ml). Mayor frecuencia en *E. casseliflavus*, *E. gallinarum*, *E. flavescens*.

Los objetivos a lograr en este caso son el control en el uso, evitar la infección por:

Enterococcus con medidas de higiene adecuadas y el manejar las infecciones de *Enterococcus* con combinaciones de antibióticos que no tienen una adecuada evidencia como son B-lactámicos a altas dosis con amino-glucósido o B-lactámicos con inhibidor de B-lactamasa.

- *Lactamasa de espectro extendido*: otro caso es el de las β -lactamasas de espectro

Extendido. Este es un tipo de resistencia que se encuentra en bacterias Gram negativas y que es mediado por plásmidos. El mecanismo de acción es una lisis de las moléculas de oximino-lactámicos. En este caso se encuentra frecuentemente un perfil de sensibilidad a cefotetan con resistencia a ceftazidima y aztreonam. Hasta el momento el principal manejo se da a este tipo de pacientes es el uso de imipenem o meropenem pero desafortunadamente existen cepas que ya están desarrollando resistencia a este tipo de antibióticos.

Staphylococcus metilino resistente. En este caso se trata de una resistencia de tipocromosómica con producción de una proteína de unión a penicilina anómala. Este tipo demicroorganismo al parecer ha respondido bien a terapias basadas en clindamicina e inclusoTMP-SMZ en comunidades con alta prevalencia de

Staphylococcus metilino resistente para manejo de infecciones menores a nivel de tejidos blandos. Otro fármaco de interés en infecciones más severas es la vancomicina, no debiendo usarse en infecciones por gérmenes metilino susceptibles. Se están investigando glicopéptidos sintéticos como el LY333328 para el manejo de infecciones en pacientes con *Staphylococcus* resistente a vancomicina aún en fase de prueba.

3.4 ANTIBIOGRAMAS

La apropiada selección y uso de un agente antimicrobiano están basados en las características del organismo etiológico y en el patrón de susceptibilidad, el huésped y el fármaco.

Los antibiogramas son reportes de test de susceptibilidad a los agentes antimicrobianos y están indicados para cultivos bacterianos clínicamente relevantes (por ejemplo: fluidos normalmente estériles o sitios clínicamente infectados) cuando la susceptibilidad no puede ser predecida.

Existen ahora numerosos métodos estandarizados por el National Commite for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

- *Método de dilución en placa o en caldo*: es el *Gold Standard* de los test *in vitro*. En este un inóculo bacteriano (usualmente 10⁵ unidades formadoras de colonias) determinado se expone a diluciones seriadas del antibiótico por 18 a 24 horas. El resultado se expresa en concentración inhibitoria mínima (MIC) que es la menor concentración en microgramos por mililitro que inhibe el crecimiento de microorganismos. En general la susceptibilidad es definida como una MIC que es equivalente o menor a de un dieciseisavo a un cuarto de la concentración pico sérico. Esta información es cuantitativa.

- *Test de dilución en agar*: sigue los mismos principios excepto que las bacterias son inoculadas en platos. La MIC es definida como la menor concentración a la

cual no se observan colonias, tiene como desventaja el mayor costo y el no brindar una información cuantitativa.

- *Método de difusión en disco:* se emplean discos de papel impregnados de antibiótico localizados en zonas libres de microorganismos con dosis seriada. Observando el tamaño del halo de inhibición de crecimiento se puede obtener resultados semicuantitativos. La sensibilidad está determinada por el diámetro del halo cuya lectura viene estandarizada.

- *E-test:* se emplea un cultivo en el cual se coloca una tira de antibiótico con un gradiente de concentración, permite estudiar la MIC mediante el análisis del halo de inhibición producido cuando los métodos tradicionales de medición de ésta no son confiables. Se emplea generalmente para estudio de gérmenes difíciles como *N. gonorrhoeae*, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y anaerobios.

4. OPERALIZACION DE VARIABLES

NOMBRE VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	TIPO DE VARIABLE	NIVEL	INDICE
Edad	Tiempo en años transcurrido desde el momento de nacimiento hasta la fecha de la consulta.	Número entero	Cuantitativo	Discreta	Mediana y rango intercuartilico
Días de hospitalización	Número de días que transcurrieron desde el momento del ingreso hasta su egreso	Número entero	Cuantitativo	Discreta	Media y desviación estándar
Edad gestacional	Número de semanas y días que lleva de gestación	Número	Cuantitativo	continuo	Media y desviación estándar
Germen aislado	Nombre de la bacteria que se aisló en el cultivo	Nombre de la bacteria	Cualitativa	nominal	Porcentaje
Diagnóstico	Nombre del diagnóstico por el cual ingresa a la institución	Nombre	Cualitativa	nominal	Porcentaje
Comorbilidad cardiaca	Presencia de antecedentes de tipo cardiovasculares	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Comorbilidad renal	Presencia de antecedentes de tipo renal	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Comorbilidad pulmonar	Presencia de antecedentes de tipo	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

	pulmonar				
Inmunosupresión	Presencia de antecedentes de tipo inmunosupresor	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Preeclampsia	Presencia de hipertensión asociada en el embarazo acompañada de proteinuria después de la semana 20 de gestación.	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Síndrome HELLP	Hemolisis, elevación de enzimas hepáticas, y descenso del conteo plaquetario, Durante el embarazo	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Eclampsia	Episodio convulsivo asociado en el embarazo producto de la complicación de una preeclampsia	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Antecedentes de infección en el embarazo	Presencia de antecedentes de tipo infeccioso	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Tiempos de los síntomas	Numero en días que van desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la consulta	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Frecuencia cardiaca	Valor del número de latidos cardiacos en un	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación

	minuto				estándar
Frecuencia respiratoria	Valor del número de respiraciones en un minuto	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Temperatura	Valor de la temperatura corporal medida por termómetro a nivel axilar, usando la escala de grados centígrados	Número	Cualitativa	Continua	Media y desviación estándar
Leucocitos	Valor del hemograma que hace referencia al conteo total de células blancas	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Pafi	Relación gasimétrica entre la PaO ₂ y la FIO ₂	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Frecuencia cardiaca fetal	Valor del número de latidos cardiacos en un minuto del feto	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
PCR	Valor por laboratorio de la proteína C reactiva. Proteína que se eleva en procesos agudos infecciosos e inflamatorios.	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Lactato	Medida de laboratorio de un componente del equilibrio ácido básico	Numero entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Creatinina	La creatinina es	Numero	Cuantitativa	Continua	Media y

	un compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina (que es un nutriente útil para los músculos).				desviación estándar
Entubación	Presencia de ayuda ventilatoria a través de un tubo insertado en la vía aérea cuya función es transmitir el aire al sistema respiratorio	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Días de la intubación	Número de días que transcurrieron desde el momento en que se insertó el tubo endotraqueal, hasta el momento en que fue retirado.	Número entero	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje
Disfunción de alguna órgano	Compromiso de algún tipo de sistema presentado durante la enfermedad	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Disfunción cardíaca	Compromiso del sistema cardiovascular presentado durante la enfermedad	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Disfunción renal	Compromiso del sistema renal presentado durante la	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

	enfermedad				
Disfunción hepática	Compromiso del sistema hepático presentado durante la enfermedad	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Disfunción cerebral	Compromiso del sistema nervioso central presentado durante la enfermedad	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Disfunción vascular	Compromiso del sistema vascular presentado durante la enfermedad	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Disfunción metabólica	Compromiso del tipo metabólico presentado durante la enfermedad caracterizado por cifras glicémicas elevadas o bajas	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Disfunción hematológica	Compromiso del sistema hematológico presentado durante la enfermedad	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Disfunción respiratoria	Compromiso del sistema respiratorio presentado durante la enfermedad	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Uso de noradrenalina	Presencia de uso de vasopresores de tipo noradrenalina en la estabilización	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

	hemodinámica de la paciente				
Días de uso de noradrenalina	Número de días que van desde el inicio de la noradrenalina hasta su retiro	Número entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Transfusión de hemoderivados	Número de bolsas de hemoderivados que recibió la paciente durante su estabilización	Número entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Uso previo de antibiótico	Presencia de antecedentes de antibioticoterapia durante la gestación	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Numero de antibióticos previamente usado	Número de antibióticos usados previa a la hospitalización durante la gestación	Número entero	Cuantitativa	Discreta	Media y desviación estándar
Antibiótico previo	Nombre del antibiótico usado previo a la hospitalización	Nombre	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Antibiótico usado	Nombre del antibiótico usado en la actual hospitalización	Nombre	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Pruebas de bienestar fetal	Realización de ecografía obstétrica y doppler fetal	Ecografía obstétrica Doppler fetal	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Resistencia natural	Ausencia de resistencia a un grupo de antibiótico	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

Betalactamasas de espectro extendido	Muestra resistencia a las cefalosporinas de primera y segunda generación, aminopenicilinas, piperacilina y ticarcilina, sensibles a las cefamicinas, inhibidores enzimáticos y carbapenémicos, patrón intermedio a cefalosporinas de tercera y cuarta generación	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Betalactamasas clásicas	Penicilinasas del tipo TEM 1-2 y SHV-1: Un patrón de resistencia a las aminopenicilinas, piperacilina y ticarcilina, con patrón intermedio a cefalosporinas de primera generación y sensibilidad a los demás betalactámicos;	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Betalactamasa por hiperproducción SHV 1	Hiperproducción de penicilinasas en especial de tipo SHV-1: Un patrón de resistencia igual al	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

	anterior que se le adicionan las cefalosporinas de primera generación, las de segunda generación exceptuando las cefamicinas y se encuentra un patrón intermedio para los inhibidores enzimáticos				
Betalactamasa tipo oxa	Muestra resistencia a oxacilina	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Betalactamasa tipo AMPC	Solamente sensible a cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Acetiltransferasas	Muestra resistencia a gentamicina con sensibilidad a Amikacina	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Mutación del sitio diana	Hace referencia al cambio inducido por la bacteria en el sitio blanco. Es uno de los principales mecanismos de resistencia y se presenta especialmente en las	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje

	Sulfas, las quinolonas, la Nitrofurantoína entre otros.				
Múltiples mecanismos de resistencia	Hace referencia a la presencia en simultanea de varios mecanismos de resistencia como mutación del sitio diana, bombas de eflujo y porinas. Este se presenta especialmente en las tetraciclinas.	Si No	Cualitativa	Nominal	Porcentaje
Periodo de gestación	Hace referencia a la edad gestacional de la paciente en el momento de la consulta.	Menor de 24 semanas Mayor de 24 semanas	Cualitativo	Ordinal	Porcentaje

5. DISEÑO METODOLOGICO

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio Analítico, de tipo casos y controles.

5.2 POBLACION

Toda paciente que ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo Obstétrico y unidad de sala de partos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo en el periodo de 2014 a 2015 con aislamiento microbiológico positivo, tipificación del germen y perfil de resistencia disponible para su análisis.

5.3 MUESTRA

5.3.1 Tipo de muestreo. Se realizara un muestreo no probabilístico por conveniencia para los casos, donde incluyó en la muestra todos los pacientes que ingresaron a cuidado intensivo entre enero 2014 hasta diciembre de 2015, con aislamientos microbiológicos positivos, y luego se asignaron los controles en una relación de 1:1 de acuerdo a germen aislado y la edad gestacional y puerperio.

5.3.2 Definición de caso. Toda paciente gestante o en puerperio con proceso séptico activo en quien se logró aislar microbiológicamente un germen en cualquier muestra cuya condición clínica amerite el ingreso a unidad de cuidado intensivo obstétrico.

5.3.3 Definición de control. Toda paciente gestante o en puerperio con condición clínica estable en quien se logró aislar microbiológicamente un germen en cualquier muestra, y puede recibir manejo en sala general.

Dado el tipo de muestreo no se requiere un proceso específico de selección de la muestra ni del tamaño de la misma, ya que se analizaron todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

Se tomaron todas las pacientes gestantes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo obstétrico del Hospital Universitario de Neiva y que cumplan con los siguientes criterios:

5.3.4 Criterios de inclusión

- Toda paciente gestante que ingrese al hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo con aislamiento microbiológico positivo.
- Paciente con diagnóstico de sepsis de cualquier origen
- Paciente que cumpla con la definición de caso o de control.

5.3.5 Criterios de exclusión

- No disponibilidad de perfil de resistencia completo para el análisis.
- Pacientes remitidos cuyo aislamiento microbiológico sea de otras instituciones

5.4 TECNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se realizara de la siguiente manera:

- Se revisara la base de datos de los aislamientos microbiológicos positivos de pacientes que ingresaron a unidad de cuidado intensivo en el periodo comprendido Entre enero 2014 y Diciembre de 2015. Se incluirán para el análisis de este estudio los aislamientos de los gérmenes con importancia clínica y epidemiológica.
- Se revisaran las historias clínicas de los pacientes con aislamientos positivos y que cumplan los criterios de inclusión, y se incluirá información clínica, tiempo de estancia hospitalaria, en UCI, ventilación mecánica, registro de accesos invasivos como catéter central, sonda vesical, tubo orotraqueal, mortalidad, antibióticoterapia empírica, monoterapia, cambio de estrategia antibiótica con resultado de cultivos y tiempo a la decisión de cambio de la misma.

5.5 PLAN DE TABULACIÓN Y PROCESAMIENTO

Los resultados obtenidos en el estudio serán almacenados en excel y se analizará en un programa estadístico electrónico computarizado (stata 10.0), para su tabulación, cruce de variables en los casos en que se consideró necesario y representado en este documento mediante gráficas y tablas.

5.6 PLAN DE ANÁLISIS

Se realizará la caracterización de los aislamientos microbiológicos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, se presentará la información en gráficos de barras para la frecuencia de aislamientos, así como los perfiles de resistencia de cada una de los aislamientos como se estipula en los comités de infecciones hospitalarias.

Con la información obtenida se establecieron los aislamientos más frecuentes, discriminando el número total de aislamientos, y se analizarán las variables extraídas de la historia clínica (ver técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información).

Las variables clínicas, demográficas, tiempo de estancia, antibioterapia empírica indicada, uso de accesos invasivos, monoterapia o terapia combinada, cambio de antibiótico con reporte de cultivo, origen de la muestra, diagnóstico de ingreso a UCI, comorbilidades del paciente, eventos previos relacionados con riesgo de infección, y mortalidad, se presentará mediante tablas, con promedio y desviación estándar o proporción según corresponda a variables de razón o categóricas respectivamente.

Se realizó un análisis univariado, obteniendo las respectivas variables de tendencia central y de dispersión. De igual forma se realizaron tablas de contingencia de 2 x 2, con el respectivo del cálculo del OR e intervalo de confianza, donde se consideró como variable dependiente, el daño de órgano y como variables independientes el perfil de resistencia antimicrobiana y el tipo de germen aislado. Se toma valor de p menor de 0.05 como valor para considerar que los datos están libres del azar y se calculó el Chi² para a respectiva significancia estadística. Para las variables menores de 5 en las tablas de contingencia se utiliza la p exacta de Fischer. Se realizó un análisis de regresión logística con el fin de excluir variables confusoras en los resultados obtenidos.

5.6.1 Sesgo de medición. Se presentó en el momento de la toma de los respectivos datos, debido a la identificación inadecuada de perfiles de resistencia. Para el control de éste, se tomaron las siguientes medidas:

- Diseño de un cuestionario con preguntas claras que no lleven a errores o a respuestas inconclusas.
- Se entrenaron los diferentes recolectores de la información con el fin de manejar un solo concepto de patrones de resistencia.
- En los casos de resultados de paraclínicos se excluyeron los datos provenientes de laboratorios diferentes a los sitios de estudio.
- Para la adecuada identificación de los patrones de resistencia se utilizó los datos tomados del estudio de lectura interpretativa del antibiograma por Livermore DM, bibliografía n. 74.

5.6.2 Sesgo de confusión. Para eliminar los posibles factores confusores, se realizó un análisis multivariado a partir de un modelamiento matemático de regresión logística

5.7 CONSIDERACIONES ETICAS

Se trata de una investigación sin riesgo que se desarrolló de acuerdo con las recomendaciones dadas para la investigación biomédica en humanos adoptadas por la 18ª. Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en 1964 y revisiones posteriores y con la resolución No 008430 de 1993 por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos recogidos de cada individuo y serán sólo conocidos por el equipo investigador, o por terceros en caso de que el equipo investigador lo considere necesario para el análisis de los datos.

No se recolectaron variables sociodemográficas diferentes al género y a la edad, para evitar que éstas sean usadas para identificar a algún participante en el estudio.

6. DISEÑO ADMINISTRATIVO

6.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Se siguieron las siguientes fases para la realización del proyecto. La primera fase es la fase de concepción en la que formula la idea y se realizó todo el sustento teórico de la investigación con la respectiva revisión bibliográfica. La segunda fase es la de planificación, en ella se realizó el diseño metodológico y se definió el tipo de estudio y el instrumento a utilizar en la recolección de los datos. La tercera fase es la de implementación, en ella se capacito el personal y se realizó la recolección de la información. La cuarta fase es la de análisis, en la que se tomaron los datos obtenidos en la fase anterior y se procesaron de acuerdo a lo planteado en el diseño metodológico. Los datos obtenidos se analizaron obteniéndose las respectivas conclusiones del estudio. Se elaboró el informe final de la investigación.

- Cronograma de actividades

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																													
MESES	1				2				3				4				5.-10.				11				12				
SEMANAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17-40				41	42	43	44	45	46	47	48	
ANTEPROYECTO	X	X	X																										
MARCO TEORICO				X	X																								
DISEÑO METODOLOGICO					X	X																							
AJUSTE POR LOS TUTORES							X	X	X																				
AJUSTE DEL INSTRUMENTO										X	X	X																	
APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ETICA													X	X	X														
RECOLECCIÓN DE DATOS																	X	X	X	X									
ANALISIS																					X	X	X						
ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL																									X	X	X		
ENTREGA																												X	

6.2 PRESUPUESTO

Se planteó el siguiente presupuesto, el cual se explica en las siguientes tablas

Tabla 6. Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación.

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	6.580.000
EQUIPOS	2.500.000
SOFTWARE	0
MATERIALES	515.000
SALIDAS DE CAMPO	0
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	0
PUBLICACIONES Y PATENTES	0
SERVICIOS TECNICOS	200.000
VIAJES	0
CONSTRUCCIONES	0
MANTENIMIENTO	0
ADMINISTRACION	0
TOTAL	9.795.000

Tabla 7. Descripción de los gastos de personal.

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
NATALIA GUTIERREZ OLAYA	Medica	Elaboración del documento inicial, recolección de datos, análisis y elaboración del documento final	658 horas	6.580.000
TOTAL				6.580.000

Tabla 8. Descripción de los equipos que se planea adquirir.

EQUIPO	JUSTIFICACION	RECURSOS
PC	Recolección de datos y análisis de datos	1.500.000
Total		1.500.000

Tabla 9. Descripción y cuantificación de los equipos de uso propios.

EQUIPO	VALOR
PC	1.000.000
Total	1.000.000

Tabla 10. Materiales, suministros.

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
Papel	Anotación de datos	10.000
Lapiceros	Apuntes de datos	5.000
Gasolina	Transporte	400.000
Teléfono	Llamadas relacionadas con la investigación	100.000
Total		515.000

Pueden agruparse por categorías, ej: vidriería, reactivos, papelería, suscripciones a revistas, libros

Tabla 11. Servicios técnicos.

EQUIPO	JUSTIFICACION	Valor
MANTENIMIENTO DE EQUIPOS	ANTIVIRUS, OTROS SOFTWARE.	200.000
Total		200.000

7. RESULTADOS

7.1 ESTADISTICA DESCRIPTIVA

De un total de 662 pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo obstétrico del hospital universitario Hernando Moncaleano Perdomo, en el periodo del año 2014 - 2015, se determinaron 62 pacientes con síndrome séptico y 28 pacientes con cultivos positivos.

La mediana para la edad fue de 19 años(18,5 -25,5) para los casos, y 24 años (19,5 - 28,5) para los controles. La mediana de edad para los días de hospitalización para casos fue de 7 días (5,5 - 11), mientras que para los controles fue de 3 días (2 -4,5). La media para la edad gestacional en los casos fue de 30,4 semanas +/- 6,2, y para los controles 26,1 semanas +/-12. (Ver tabla 14).

Los signos vitales para los casos fueron: Frecuencia Cardiaca de 100,8+/-20,1, Frecuencia Respiratoria de 20,8 +/-4, Temperatura de 37,1+/-0,9, Frecuencia Cardiaca Fetal de 148,4+/-14,4, Mientras que para los controles no hubo alteración de los datos, FC 81,6 +/-11, FR 17,7 +/- 1,7, T°36,5 +/- 0,4, FCF 142,6 +/-10,7. La determinación de Marcadores inflamatorios para los casos fueron leucocitos 13,5+/-5,8, PCR 15,8+/-9, y para los casos leucocitos 9,6 +/- 3,2, PCR 0,49 +/-0,01; en la determinación del lactato en el grupo de los casos, su media es de 1,3 +/-0,7. (Ver tabla 14)

La realización de pruebas de bienestar fetal fue proporcional en ambos grupos. La ecografía obstétrica para casos se realizó en el 65,5% y para los controles en el 69%. No se realizaron pruebas en algunos casos determinados por la no viabilidad de la gestación o estar en puerperio (Ver tabla 12).

Tabla 12. Datos generales.

DATOS GENERALES		
VARIABLE	CASOS	CONTROLES
Edad; mediana(RI)	19(18,5 -25,5)	24(19,5 - 28,5)
Días de Hospitalización; mediana(RI)	7(5,5 - 11)	3(2 -4,5)
Edad Gestacional; media (DS)	30,4 +/- 6,2	26,1+/-12
Signos Vitales; media (DS)		
FC	100,8+/-20,1	81,6 +/-11
FR	20,8 +/-4	17,7 +/- 1,7
T°	37,1+/-0,9	36,5 +/- 0,4
FCF	148,4+/-14,4	142,6 +/-10,7
Paraclínicos; media (DS)		
Leucocitos	13,5+/-5,8	9,6 +/- 3,2
Creatinina	0,84+/-1	0,49 +/-0,01
PCR	15,8+/-9	2,2 +/-2,4
Lactato	1,3 +/-0,7	
Pruebas de bienestar fetal; n (%)		
Ecografía obstétrica	19 (65,5)	20(69)
Doppler fetal	2(6,9)	1(3,45)
No se realizo	8(27,6)	8(27,6)

Los diagnósticos más encontrados en la población a estudio fueron infección de vías urinarias, para casos 42,9% y controles 40,7%, para el grupo de casos como diagnósticos relacionados y en menor frecuencia los trastornos hipertensivos del embarazo como preeclampsia severa en 10,7% síndrome HELLP 3,5%, Eclampsia 3,5% y tercera medida sepsis de origen abdominal 5,3%. Un caso de bacteremia correspondiente al 1,8%, colangitis 1,8%, malaria 1,8% entre otros diagnósticos 28,6%. Para los controles la amenaza de parto pretermino fue de 12,9%, amenaza de aborto 7,4%, trastornos hipertensivos como preeclampsia 5,55%, un caso de bacteremia en una paciente puérpera inmunosupresa correspondiente al 1,8%, diabetes gestacional 1,8% entre otros 29,6%. (Ver tabla 13).

Tabla 13. Diagnósticos.

DIAGNOSTICOS			
DIAGNOSTICO n (%)	CASOS	DIAGNOSTICO n (%)	CONTROLES
Infección urinaria	24 (42,9)	Infección urinarias	22(40,7)
Preeclampsia Severa	6 (10,7)	Amenaza de parto pretermino	7(12,9)
Sepsis abdominal	3(5,3)	Amenaza de aborto	4(7,4)
Síndrome HELLP	2(3,5)	Preeclampsia	3(5,55)
Eclampsia	2(3,5)	Bacteremia	1(1,8)
Bacteremia	1(1,8)	Diabetes gestacional	1(1,8)
Colangitis	1(1,8)	Otros	16(29,6)
Malaria	1(1,8)		
Otros	16(28,6)		

Los patógenos que se presentan con mayor frecuencia, para unidad de cuidados intensivo y para la unidad de sala de partos fue la E coli y la Klebsiella pneumoniae. Para la E coli el 72,4% para ambos grupos y 10,3% y 17,2% para K pneumoniae para casos y controles respectivamente. Para los casos en menor frecuencia, se aisló el E cloacae en un 3,45%, el Enterococcus faecium en un 3,45%, Staphillococcus aureus en un 3,45%, Streptococcus agalactiae en un 3,45% y la Providencia Rettgeri en un 3,45%. Los controles presentan algunos datos para S aureus 6,9%, s agalactiae 3,45% (Ver tabla 14).

Tabla 14. Gérmenes aislados.

GERMENES AISLADOS		
GERMEN	CASOS	CONTROLES
E Coli	21 (72,4)	21(72,4)
K Pneumoniae	3 (10,3)	5(17,2)
E Cloacae	1 (3,45)	
E Faecium	1 (3,45)	
S aureus	1 (3,45)	2(6,9)
S agalactiae	1(3,45)	1(3,45)
Providencia Rettgeri	1 (3,45)	

Las comorbilidades se presentaron en diferentes frecuencias, tanto para los casos como los controles. Para los casos los trastornos hipertensivos del embarazo son los representativos; la preeclampsia estaba en un 20,6%, el síndrome HELLP en un 6,9% y la eclampsia en un 10,3%. La comorbilidad cardíaca fue del 10,3%, seguida de la renal e inmunosupresión en 6,9% respectivamente. Para los controles la inmunosupresión se presentó en un 6,9% y la eclampsia en un 3,45% (Ver tabla 15).

Tabla 15. Comorbilidades.

COMORBILIDADES		
COMORBILIDAD; n(%)	CASOS	CONTROLES
Coomorbilidad Cardíaca	3(10,3)	0
Coomorbilidad Pulmonar	0	0
Coomorbilidad Renal	2(6,9)	0
Preeclampsia	6(20,6)	0
Síndrome HELLP	2(6,9)	0
Inmunosupresión	2(6,9)	2(6,9)
Eclampsia	3(10,3)	1(3,45)

De las pacientes gestantes con sepsis, se encontró compromiso de órgano. El mayor compromiso fue el metabólico en un 24,1%, seguido de la lesión hepática en un 20,6%, cerebral, hematológica, renal, respiratoria en un 3% respectivamente y finalmente la vascular y cardíaca en un 6,9 y 3,45% respectivamente (Ver tabla 16).

Tabla 16. Disfunción de órgano.

DISFUNCION DE ORGANO	
ORGANO; n(%)	CASOS
Metabólica	7(24,1)
Hepática	6(20,6)
Cerebral	3(10,3)
Hematológica	3(10,3)
Renal	3(10,3)
Respiratoria	3(10,3)
Vascular	2(6,9)
Cardiaca	1(3,45)

El uso de antibiótico previo y el antecedente de infecciones durante el embarazo se presentaron en el 31% de los casos respectivamente; para el grupo de controles se dio en el 13,8% y 3,45%. La cefazolina fue el más utilizado con el 30,7 y el 33,3% para casos y controles respectivamente, seguida de ampicilina sulbactam con el 15,3% para casos y 3,45% los controles. La vancomicina fue usada en el grupo de casos con el 15,3%. La cefalexina se usó en el 7,6% en el grupo de los casos, y 16,6% para los controles, la ceftriaxona, nitrofurantoina y oxacilina se uso en el grupo de casos con el 7,69%. El tratamiento antibiótico de elección para grupo de casos fue el ertapenem en un 45,9% y en el grupo control fue la cefazolina en un 50%; la piperacilina tazobactam y el cefepime corresponden al 16,2% y 3,3% en el grupo de los casos. En el grupo de controles la gentamicina fue el segundo más usado con el 16,6%, seguido de la cefalexina y dos pacientes recibieron tratamiento con ampicilina. Entre otros la piperacilina tazobactam y la vancomicina también se observó el uso en este grupo correspondiente al 3,3% (Ver tabla 17).

Tabla 17. Antibióticos.

ANTIBIOTICOS		
VARIABLE; n(%)	CASOS	CONTROLES
Uso Previo De Antibióticos		
Si	9(31)	4(13,8)
No	20(68,9)	25(86,2)
Antecedente de Infección		
Si	9(31)	1(3,45)
No	20(68,9)	28(96,5)
Antibióticos previamente usados		
Cefazolina	4(30,7)	2(33,3)
Ampicilina Sulbactam	2(15,3)	1(16,6)
Vancomicina	2(15,3)	
Cefalexina	1(7,69)	1(16,6)
Ceftriaxona	1(7,69)	
Nitrofurantoina	1(7,69)	
Oxacilina	1(7,69)	
Piperacilina Tazobactam	1(7,69)	1(16,6)
Cefepime		1(16,6)
Tratamiento Antibiótico		
Ertapenem	17(45,9)	
Piperacilina Tazobactam	6(16,2)	1(3,3)
Cefepime	4(10,8)	
Cefazolina	2(5,4)	15(50)
Gentamicina	2(5,4)	5(16,6)
Amikacina	1(2,7)	
Ampicilina Sulbactam	1(2,7)	
Vancomicina	1(2,7)	1(3,3)
Cefalexina		2(6,6)
Ampicilina		2(6,6)

Los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo por presentar disfunción de órgano o sistema. De ellos el 6,9% de las paciente requirieron soporte ventilatorio, con una media de duración en días de 3,5 +/- 0,7 días. El

soporte vasopresor se usó en el 13,7% con una media de duración de 2,5 +/-1,9 días (Ver tabla 18).

Tabla 18. Soporte UCI.

SOPORTE UCI	
VARIABLE	
Soporte Ventilatorio; n(%)	2(6,9)
Días de ventilación mecánica; media (DS)	3,5+/- 0,7
Soporte Vasopresor; n(%)	4(13,7)
Días de soporte vasopresor	2,5 +/-1,9

El perfil de resistencia bacteriana establecida para el grupo de las pacientes de la unidad de cuidado intensivo obstétrico fue para la E. coli: resistencia a betalactámicos incluyen 73% ampicilina, 40% cefuroxima, en menor proporción aztreonam, piperacilina tazobactam y cefalosporinas de primera y segunda generación en un 14%; los carbapenémicos no tiene resistencia a este patógeno. La resistencia a otros grupos antibióticos fue: para tetracilinas 50%, TMP/SMX 37%, gentamicina 22,2%. Para la Klebsiella pneumoniae, en lo que corresponde a los betalactámicos; el 100% fue resistente a la ampicilina, el 50% a cefalotina, para las cefalosporinas de segunda y tercera generación fue de 20 y 25% respectivamente; los carbapenémicos sin resistencia a este patógeno. En otros antibióticos, este patógeno tiene elevada resistencia para nitrofurantoina con un 50% (Ver tabla 19).

Tabla 19. Resistencia por patógenos en los ingresos a unidad de cuidado crítico.

RESISTENCIA POR PATOGENOS EN LOS INGRESOS A UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO													
Resistencia Betalactamicos													
Bacteria	AMP	AMXC	AZT	CFL	CFX	CFP	CFZ	CEFT	CEFU	PIPT	IMP	ERT	MER
E Coli	73	12	14	14,2	3,7	14,2	14,8	11,1	40	14,2	0	0	0
K Pnm	100	20	0	50	0	0	20	25	0	0	0	0	0
Resistencia a otros antibióticos													
	AMK	GENTA	FOSFO	TOBRA	CIPRO	LEVOFL	NORFLO	NITRO	TETRA	TGC	TMP		
E Coli	0	22,2	0	0	3,7	0	9	0	50	0	37		
K Pnm	0	0			0		0	50		0	20		

Fuente :AMP ampicilina, AMXC amoxicilina clavulonato, AZT aztreonam, CFL cefalotina, CFX cefoxitin, CFP cefepime, CFZ ceftazidime, CEFT ceftriaxona, CEFU cefuroxima, PIPT piperacilina tazobactam, IMP imipenem, ERT ertapenem, MER meropenem, AMK amikacina, FOSFO fosomicina, TOBRA tobramicina, CIPRO ciprofloxacina, LEVOFL levofloxacina, NORFLO norfloxacina, NITRO nitrofurantoina, TETRA tetraciclina, TGC tigeciclina, TMP trimetoprim sulfametoxazol.

El perfil de resistencia en el grupo de pacientes de sala de partas con sepsis los patógenos causales de infección de vías urinarias o bacteriuria asintomática, fueron E. coli y la K pneumonia. Se muestra alto porcentaje de resistencia para el uso de ampicilina 78,9% y 100% respectivamente. Otros grupos de antibióticos como el TMP/SMX en un 36,6% y gentamicina en un 13,6% para E coli, con mejor espectro de tratamiento para K pneumoniae. (Ver tabla 20)

Tabla 20. Resistencia de patógenos de ingresos a sala de partos.

RESISTENCIA DE PATOGENOS DE INGRESOS AS. PARTOS							
Resistencia Betalactamicos							
Bacteria	AMP	AMXC	CFL	CFX	CFZ	CEFT	IMP
E Coli	78,9	18,1	13,6	0	0	0	0
K Pnm	100	0	0	0	0	0	0
Resistencia a otros antibióticos							
Bacteria	AMK	GENTA	FOSFO	CIPRO	NORFLO	NITRO	TMP
E Coli	0	13,6	0	4,5	4,5	0	36,6
K Pnm	0	0	0	0	0	20	0

Fuente: AMP ampicilina, AMXC amoxicilina clavulonato, AZT aztreonam, CFL cefalotina, CFX ceftaxidim, CFP cefepime, CFZ ceftazidime, CEFT ceftriaxona, CEFU cefuroxima, PIPT piperacilina tazobactam, IMP imipenem, ERT ertapenem, MER meropenem, AMK amikacina, FOSFO fosomicina, TOBRA tobramicina, CIPRO ciprofloxacina, LEVOFL levofloxacina, NORFLO norfloxacina, NITRO nitrofurantoina, TETRA tetraciclina, TGC tigeciclina, TMP trimetoprim sulfametoxazol.

El posible mecanismo de resistencia relacionada para E. coli fue la betalactamasa clásica en el 57,1%, acetiltransferasa para aminoglucósidos 18,3%, BLESS 6,12%, hiperproducción de SHV-1 12,2%, la betalactamasa tipo AMPC en un 2,04%. Para Klebsiella pneumoniae la betalactamasa clásica se presentó en un 90%, la BLESS en un 10%. Dos aislamientos para S aureus, con mecanismo de resistencia por producción enzimática por betalactamasa tipo OXA. Otros probables mecanismos para estos patógenos, fueron la mutación del sitio diana para sulfas, en E coli del 36,7% de los casos. Mientras que para mutación del sitio diana para nitrofurantoina por klebsiella pneumoniae en un 44,4% (Ver tabla 21).

Tabla 21. Mecanismos de resistencia para gérmenes aislados.

RESISTENCIA n(%)	E. coli	K. pnm	S. aureus
Natural para betalactamicos	11(22,4)		
Natural para aminoglucósidos	40(81,6)	10(100)	
Natural para Sulfas	31(63,2)	9(90)	
Natural para Nitrofurantoina	49(100)	5(55,5)	
Natural para Quinolonas	46(93,8)	10(100)	
Natural para tetraciclinas	26(96,3)		
Producción enzimática			
Betalactamasa clásica	28(57,1)	9(90)	
Betalactamasa tipo AMPC	1(2,04)		
Betalactamasa tipo OXA			2(100)
BLESS	3(6,12)	1(10)	
Hiperproducción de SHV-1	6(12,2)		
Acetiltransferasa	9(18,3)		
Modificación del sitio Diana			
Sulfas	18(36,7)	1(10)	
Nitrofurantoina		4(44,4)	
Quinolonas	3(6,1)		
Otros mecanismos			
Múltiples mecanismos en tetraciclinas	1(3,7)		

De las pacientes que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo el 65,5% no tuvo finalización del embarazo; el 27,6% con recién nacido vivo. El 100% de las pacientes egresaron vivas. (Ver tabla 22).

Tabla 22. Condición final egreso UCI.

CONDICION FINAL EGRESO UCI	
FINALIZACION DEL EMBARAZO;	n(%)
SI	7(24,1)
No	19(65,5)
No aplica	3(10,3)
Condición del Recién Nacido; n (%)	
vivo	8(27,6)
muerto	2(6,9)
no aplica	19(65,5)
Condición final de la gestante	
viva	100%

7.2 ANALISIS BIVARIADO

Al realizar en análisis bivariado, tomando como variable dependiente la disfunción de órgano en la tabla de 2x2 se encontró, que la paciente gestante que presentaba antecedente infección tiene una probabilidad de 3,3 veces más de presentar disfunción de órgano de aquella que no lo tiene (OR 3,3 IC95% 1-13,7); de igual forma la presencia de betalactamasa de espectro extendido en los cultivos de las gestantes aumentaron el riesgo de disfunción de órgano 9,4 veces (OR 9,4 IC95% 1,0-98). Las pacientes con comorbilidad renal también tuvieron un riesgo incrementado de disfunción de órgano (P 0,01). La preeclampsia y el síndrome HELLP se asociaron a un riesgo incrementado; sin embargo su fisiopatología por sí sola puede comportarse como variable confusora para lo cual se realizó un análisis de regresión logística en busca el peso de cada uno de sus factores, con un valor de p de 0,002 y 0,2 respectivamente para lo cual se considera que la presencia en una paciente gestante e infectada incrementa el riesgo de disfunción de órgano. La infección urinaria y la urosepsis fueron los diagnósticos (considerando la urosepsis como aquella infección urinaria complicada con deterioro de los patrones hemodinámicos) también fueron factores asociados a compromiso de órgano. Siendo significativas en el análisis de regresión logística. La presencia de betalactamasas tipo penicilinasas clásica (TEM1 -.TEM2) se asoció como factor protector (OR 0,26 IC95% 0,008-0,8) (Ver Tabla 23.)

Tabla 23. Factores asociados a disfunción órgano.

FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCION ORGANO					
	OR	IC 95%	P	Chi2	P RG
ANTECEDENTE DE INFECCION	3,3	1-13,7	0,05	3	0,2
BETALACTAMASA CLASICA	0,26	0,03-2,9	0,01	4,8	0,043
ACETILTRANSFERASA	0,3	0,03-2,9	0,17	1,05	
BETALACTAMASA HSV1	0,49	0,05-4,5	0,29	0,39	
BETALACTAMASA TIPO AMPC	1,33	0,1-15,8	0,4	0,05	
BETALACTAMASA TIPO OXA			0,37		
BLESS	9,4	1,0-98	0,03	4,8	0,38
MODIFICACION DE LA DIANA NITROFURANTOINA	2,8	0,3-22,2	0,18	1,08	
MODIFICACION DE LA DIANA QUINOLONAS			0,37		
MODIFICACION DE LA DIANA TMP/SMX	0,5	0,1-2,1	0,27	0,86	
MULTIPLES MECANISMOS TETRACICLINAS	2,7	0,1-46,5	0,47	0,52	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD CARDIACA	5,8	0,4-69,6	0,09	2,41	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD RENAL			0,01		0,3
ECLAMPSIA	5,5	0,4-66,3	0,1	2,25	
HELLP			0,03		0,2
PREECLAMPSIA	18,1	1,9-172	0,002	10,1	0,002
INFECCION DE VIAS URINARIAS			0,00009		0,048
UROSEPSIS	12,2	2,9-51,1	0,0001	14,4	0,0005
ANTECEDENTE DE INMUNOSUPRESION	0,8	0,08-8,9	0,48	0,01	
EDAD GESTACIONAL	1,94	0,4-8	0,19	0,86	
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS	1,2	0,3-4,7	0,38	0,08	

Se realizó un análisis estratificado de cada una de los sistemas comprometidos, encontrándose que para aquella paciente que tenían disfunción cardiaca, el antecedente de cardiopatía, preeclampsia o síndrome HELLP, se asoció con mayor compromiso de este órgano, p 0,026 – 0,037 – 0,05 respectivamente. (Ver Tabla 24.)

Tabla 24. Factores asociados a disfunción cardíaca.

FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCION CARDIACA	
	P
ANTECEDENTES DE INFECCION	0,16
BETALACTAMASA CLASICA	0,39
ACETILTRANSFERASA	0,42
BETALACTAMASA HSV1	0,89
BETALACTAMASA TIPO AMPC	0,85
BETALACTAMASA TIPO OXA	0,94
BLESS	0,92
MODIFICACION DE LA DIANA NITROFURANTOINA	0,8
MODIFICACION DE LA DIANA QUINOLONAS	0,94
MODIFICACION DE LA DIANA TMP/SMX	0,71
MULTIPLES MECANISMOS TETRACICLINAS	0,96
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD CARDIACA	0,026
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD RENAL	0,96
ECLAMPSIA	0,94
HELLP	0,037
PREECLAMPSIA	0,05
INFECCION DE VIAS URINARIAS	0,62
UROSEPSIS	0,58
ANTECEDENTE DE INMUNOSUPRESION	0,92
EDAD GESTACIONAL	0,72
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS	0,78

La paciente gestante con sepsis que presentaban disfunción renal tuvieron como posibles factores asociados betalactamasa de tipo penicilinas clásica, betalactamasa de espectro extendido, síndrome HELLP y preeclampsia, p 0,02 – 0,005 – 0,05 – 0,01 respectivamente. (Ver tabla 25).

Tabla 25. Factores asociados a disfunción renal.

FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCION RENAL				
	OR	IC 95%	P	Chi2
ANTECEDENTE DE INFECCION			0,56	
BETALACTAMASA CLASICA			0,02	
ACETILTRANSFERASA			0,63	
BETALACTAMASA HSV1			0,71	
BETALACTAMASA TIPO AMPC			0,85	
BETALACTAMASA TIPO OXA			0,85	
BLESS	53	3,2-858	0,005	17,6
MODIFICACION DE LA DIANA				
NITROFURANTOINA	8,6	0,6-124	0,1	3,4
MODIFICACION DE LA DIANA				
QUINOLONAS			0,85	
MODIFICACION DE LA DIANA				
TMP/SMX	1,3	0,1-15,8	0,4	0,05
MULTIPLES MECANISMOS				
TETRACICLINAS			0,89	
ANTECEDENTE DE				
COOMORBILIDAD CARDIACA			0,85	
ANTECEDENTE DE				
COOMORBILIDAD RENAL			0,89	
ECLAMPSIA			0,84	
HELLP	26	1-583	0,05	8,1
PREECLAMPSIA	25	1,8-3,39	0,01	10,5
INFECCION DE VIAS URINARIAS			0,23	
UROSEPSIS			0,06	
ANTECEDENTE DE				
INMUNOSUPRESION			0,8	
EDAD GESTACIONAL			0,37	
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS	1,7	0,1-21,4	0,33	0,21

Las paciente con sepsis y embarazo con disfunción hepática tuvieron relación con betalactamasas tipo AMPC, múltiples mecanismos de resistencia a tetraciclinas en los cultivos aislados p 0,01 – 0,01 respectivamente. La infección de urinaria también es un factor asociado a la disfunción de este sistema p 0,03. (Ver tabla 26.)

Tabla 26. Factores asociados a disfunción hepática.

FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCION HEPATICA				
	OR	IC 95%	P	Chi2
ANTECEDENTE DE INFECCION	0,75	0,07-7,1	0,44	0,5
BETALACTAMASA CLASICA	0,45	0,09-2,2	0,18	0,93
ACETILTRANSFERASA			0,32	
BETALACTAMASA HSV1			0,43	
BETALACTAMASA TIPO AMPC	19,6	1,4-256	0,01	8,6
BETALACTAMASA TIPO OXA			0,66	
BLESS	2,6	0,2-29,2	0,24	0,64
MODIFICACION DE LA DIANA				
NITROFURANTOINA	2,6	0,2-29,2	0,24	0,6
MODIFICACION DE LA DIANA				
QUINOLONAS			0,66	
MODIFICACION DE LA DIANA				
TMP/SMX	1,02	0,1-5,9	0,47	0,001
MULTIPLES MECANISMOS				
TETRACICLINAS			0,01	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD				
CARDIACA			0,87	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD				
RENAL			0,76	
ECLAMPSIA	3,8	0,-48,9	0,19	1,21
HELLP	7,8	0,4-142	0,12	2,59
PREECLAMPSIA	4,5	0,6-31	0,08	2,6
INFECCION DE VIAS URINARIAS			0,03	
UROSEPSIS	4	0,7-23,1	0,06	2,8
ANTECEDENTE DE				
INMUNOSUPRESION			0,66	
EDAD GESTACIONAL	0,4	0,09-2,3	0,19	0,86
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS	0,52	0,05-4,8	0,31	0,32

Las paciente gestantes con sepsis, con disfunción metabólica presentaron factores asociados como antecedente de infección de vías urinarias, betalactamasa de espectro extendido, y mutación de la diana para nitrofurantoina, (OR 4,7 IC95% 1,0-25,7) (OR 9,8 IC95% 1,1-85,4) (OR 9,8 IC95% 1,12-85,4) respectivamente. La eclampsia, preeclampsia fueron factores determinantes para disfunción metabólica (OR19,2 IC95% 1,4-251) (OR32 IC95% 4-250) La infección urinaria y urosepsis incrementaron el riesgo p 0,02- 0,001 respectivamente. (Ver tabla 27).

Tabla 27. Factores asociados a disfunción metabólica.

FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCION METABOLICA				
	OR	IC 95%	P	Chi2
ANTECEDENTE DE INFECCION	4,7	1,0-25,7	0,005	3,6
BETALACTAMASA CLASICA	0,21	0,03-1,2	0,07	3,35
ACETILTRANSFERASA	1,04	0,1-10	0,45	0,0016
BETALACTAMASA HSV1	1,53	0,15-15,4	0,35	0,13
BETALACTAMASA TIPO AMPC			0,67	
BETALACTAMASA TIPO OXA			0,67	
BLESS	9,8	1,1-85,4	0,03	5,82
MODIFICACION DE LA DIANA				
NITROFURANTOINA	9,8	1,12-85,4	0,03	5,82
MODIFICACION DE LA DIANA				
QUINOLONAS			0,67	
MODIFICACION DE LA DIANA				
TMP/SMX	1,05	0,18-6	0,46	0,0039
MULTIPLES MECANISMOS				
TETRACICLINAS			0,77	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD				
CARDIACA			0,67	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD				
RENAL			0,77	
ECLAMPSIA	19,2	1,4-251	0,01	8,5
HELLP	8	0,4-145	0,12	2,66
PREECLAMPSIA	32	4-250	0,0006	18,4
INFECCION DE VIAS URINARIAS			0,02	
UROSEPSIS			0,001	
ANTECEDENTE DE				
INMUNOSUPRESION			0,58	
EDAD GESTACIONAL			0,089	
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS			0,15	

Los factores asociados a disfunción cerebral que se presentaron en pacientes sépticas y embarazadas fueron el aislamiento de betalactamasa de espectro extendido y urosepsis. P 0,005- 0,006 respectivamente. (Ver tabla 28).

Tabla 28. Factores asociados a disfunción cerebral.

FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCION CEREBRAL				
	OR	IC 95%	P	Chi2
ANTECEDENTE DE INFECCION	2,5	0,2-31,2	0,25	0,57
BETALACTAMASA CLASICA	0,3	0,02-3,6	0,2	0,96
ACETILTRANSFERASA			0,63	
BETALACTAMASA HSV1			0,71	
BETALACTAMASA TIPO AMPC			0,85	
BETALACTAMASA TIPO OXA			0,85	
BLESS	53	3,2-858	0,005	17,6
MODIFICACION DE LA DIANA			0,8	
NITROFURANTOINA			0,85	
MODIFICACION DE LA DIANA			0,37	
QUINOLONAS			0,89	
MODIFICACION DE LA DIANA TMP/SMX			0,89	
MULTIPLES MECANISMOS			0,89	
TETRACICLINAS			0,89	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD CARDIACA	13,2	0,8-2,14	0,07	5,1
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD RENAL			0,89	
ECLAMPSIA	12,7	0,7-206	0,08	4,8
HELLP			0,89	
PREECLAMPSIA	4,9	0,03-64	0,15	1,74
INFECCION DE VIAS URINARIAS			0,23	
UROSEPSIS			0,006	
ANTECEDENTE DE INMUNOSUPRESION	8,6	0,6-124	0,1	3,44
EDAD GESTACIONAL			0,37	
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS	1,79	0,14-21,4	0,33	0,21

La disfunción hematológica se vio incrementada en aquellas pacientes con sepsis que cursaron de manera simultánea con Síndrome HELLP y preeclampsia p 0,001 – 0,013 respectivamente. (Ver tabla 29).

Tabla 29. Factores asociados a disfunción hematológica.

FACTORES ASOCIADOS A DISFUNCION HEMATOLOGICA				
	OR	IC 95%	P	Chi2
ANTECEDENTE DE INFECCION	11,7	0,95-145	0,7	5,4
BETALACTAMASA CLASICA			0,57	
ACETILTRANSFERASA			0,63	
BETALACTAMASA HSV1			0,71	
BETALACTAMASA TIPO AMPC			0,85	
BETALACTAMASA TIPO OXA			0,85	
BLESS	8,6	0,6-124	0,1	3,4
MODIFICACION DE LA DIANA NITROFURANTOINA	8,6	0,6-124	0,1	3,4
MODIFICACION DE LA DIANA QUINOLONAS			0,85	
MODIFICACION DE LA DIANA TMP/SMX	1,3	0,1-15,8	0,4	0,05
MULTIPLES MECANISMOS TETRACICLINAS			0,89	
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD CARDIACA	13,2	0,8-2,14	0,07	5,1
ANTECEDENTE DE COOMORBILIDAD RENAL			0,89	
ECLAMPSIA			0,84	
HELLP			0,001	
PREECLAMPSIA	25	1,8-3,39	0,013	10,5
INFECCION DE VIAS URINARIAS			0,2	
UROSEPSIS	3	0,2-35,1	0,2	0,83
ANTECEDENTE DE INMUNOSUPRESION			0,8	
EDAD GESTACIONAL			0,37	
USO PREVIO DE ANTIBIOTICOS			0,45	

8. DISCUSIÓN

En las pacientes gestantes de nuestro estudio, encontramos una mediana de edad de 19 años dato que se correlaciona con el estudio de Salcedo Francisco y colaboradores⁹ sobre resistencia antibiótica en gérmenes causales de pielonefritis en embarazadas, donde la media de edad fue de 21 años, sin embargo el mayor porcentaje de maternas en nuestros datos fueron las del segundo periodo del embarazo, similar con los hallazgos de Salcedo.

Los diagnósticos más encontrados en la población a estudio fueron infección de vías urinarias, seguido por sepsis de origen abdominal, en menor frecuencia colangitis y malaria, y la relación de trastornos hipertensivos del embarazo, similar a los hallazgos de Mabie WC, en su análisis de 18 pacientes con sepsis grave, la principal causa del choque séptico fue la pielonefritis seguido por corioamnionitis, y endometritis puerperal, aclarando que en nuestro estudio estas causas no estuvieron presentes.

Candice C. Snyder en su estudio en gestantes que con sepsis grave y choque séptico, reporta disfunción de órgano en el 33%, reportando lesión hemodinámica, renal y cerebral principalmente, no muy diferente de nuestro estudio donde el 40% de las pacientes presentaban alguna lesión de órgano blanco, el sistema con mayor alteración fue el metabólico 24,1%, hepático 20,6%, cerebral, hematológico, renal, respiratorio 10,3% y en menor frecuencia sistema cardíaco 3,4%. Al analizar posible confusores con la asociación de trastornos hipertensivos en el embarazo y proceso séptico, es relevante mencionar que la preeclampsia es un condicionante para lesión de órgano.

Las indicaciones de ingreso a unidad de cuidado intensivo, entre ellas el soporte vasopresor y ventilatorio se observaron en nuestras pacientes el 6,9% para soporte de ventilación mecánica y 13,7% para paciente con inestabilidad hemodinámica, en menor frecuencia en comparación con el estudio de Candice C. Snyder reportando datos de ventilación mecánica en el 60% de las pacientes sin informar uso de vasopresor, posible mente condicionado por característica poblacionales y agente causal.

La *E coli* y la *Klebsiella sp* son los gérmenes más vinculados en las pacientes con infección del tracto urinario, dato que se corrobora con el estudio de Abarzúa y colaboradores¹⁰ donde se identificó la prevalencia de uropatógenos en infección urinaria encontrando que la *E coli* correspondía al 76,5% de los gérmenes en las mujeres, en segunda estancia el Streptococco grupo B 0% 10,8% seguido de

Enterococo 0% 5,4%, a diferencia de nuestro estudio donde la *Klebsiella* sp correspondió al 17%. En la investigación de Ferreira y colaboradores¹¹ sobre infección del tracto urinario en gestantes de la ciudad de Neiva realizada en el año 2005, se encontraron hallazgos similares a lo que corresponde con los gérmenes causales; de igual forma muestra patrones de resistencia altos en *E coli* para aminopenicilinas en un 82%, inhibidores enzimáticos 79% y a cefalosporinas de primera generación 69%, lo cual orientaría presencia de betalactamasas clásicas y posiblemente betalactamasas contra inhibidores enzimáticos, correlacionando en primera instancia con los resultados obtenidos en nuestra investigación sobre las betalactamasas clásica y BLESS para *E. Coli y Klebsiella pneumoniae*, el perfil microbiológico no orienta la presencia de betalactamasas, dato que contrasta con lo encontrado por nosotros donde existe la presencia de enzimas más complejas como las Betalactamasas de espectro extendido y las AMPC, lo cual denota bacterias con mecanismos de resistencia más difíciles de tratar que ha evolucionado en el transcurso del tiempo. La resistencia a los aminoglucósidos es solo del 3% para *E coli* y nula para *Enterobacter* y *Klebsiella* contrastado con lo encontrado en nuestro estudio donde el porcentaje de resistencia es del 22,2% para *E coli* y del 0% para *Klebsiella*, con un mecanismo de resistencia posiblemente mediado por enzimas bacterianas como la Acetiltransferasa I. Comparado con el estudio de Ferreira realizado en las gestantes de la misma ciudad se encuentra un incremento en la resistencia bacteriana mediada por mecanismos más complejos en el transcurso de los años, aumentando la prevalencia de proceso sépticos graves.

9. CONCLUSIONES

La mediana para la edad fue de 19 años (18,5 -25,5) para los casos, y 24 años (19,5 - 28,5) para los controles.

La mediana de edad para los días de hospitalización para casos fue de 7 días (5,5 - 11), mientras que para los controles fue de 3 días (2 -4,5).

La media para la edad gestacional en los casos fue de 30,4 semanas +/- 6,2, y para los controles 26,1 semanas +/- 12.

Los diagnósticos más frecuentes en la población a estudio fueron infección de vías urinarias.

Los patógenos que se presentan con mayor frecuencia, para unidad de cuidados intensivo y para la unidad de sala de partos fue la E coli y la Klebsiella pneumoniae.

Las comorbilidades se presentaron en diferentes frecuencias, Para los casos los trastornos hipertensivos del embarazo son los representativos; la preclampsia estaba en un 20,6%, el síndrome HELLP en un 6,9% y la eclampsia en un 10,3%.

El mayor compromiso fue el metabólico en un 24,1%, seguido de la lesión hepática en un 20,6%, cerebral, hematológica, renal, respiratoria en un 3% respectivamente.

El uso de antibiótico previo y el antecedente de infecciones durante el embarazo se presentaron en el 31% de los casos respectivamente; para el grupo de controles se dio en el 13,8% y 3,45%.

La cefazolina fue el más utilizado en ambos grupos.

El tratamiento antibiótico de elección para grupo de ingreso a unidad de cuidado intensivo obstetrico fue el ertapenem en un 45,9%

De los pacientes que ingresaron a unidad de cuidado intensivo obstétrico, el 6,9% de las paciente requirieron soporte ventilatorio y 13,7% soporte vasopresor.

La resistencia para E. coli es del 73% para betalactamicos, para K pneumoniae 100%.

Se muestra alto porcentaje de resistencia para el uso de ampicilina.

El posible mecanismo de resistencia relacionada para E. coli fue la betalactamasa clásica en el 57,1%. Klebsiella pneumoniae la betalactamasa clásica se presentó en un 90%, la BLESS en un 10%.

Resultado materno posterior al ingreso de unidad de cuidado intensivo es favorable. El 100% de las pacientes egresaron vivas.

Resultado neonatal posterior a evento séptico y finalización del embarazo del 27,6% con feto vivo.

Paciente gestante que presentaba antecedente infección tiene una probabilidad de presentar disfunción de órgano.

La presencia de betalactamasa de espectro extendido en los cultivos de las gestantes aumentó el riesgo de disfunción de órgano.

Las pacientes con comorbilidad renal tuvieron un riesgo incrementado de disfunción de órgano.

Paciente gestante con preeclampsia e infectada incrementa el riesgo de disfunción de órgano.

La infección urinaria y la urosepsis fueron los diagnósticos factores asociados a compromiso de órgano.

La presencia de betalactamasas tipo penicilinasas clásica (TEM1 -.TEM2) se asoció como factor protector.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Figueroa DR. Sepsis y choque séptico. En: Arredondo JL, Figueroa R. Temas actuales en infectología, 2a. ed. México. Intersistemas. 2007; 153-68.
2. Carrillo ER. Sepsis. Academia Mexicana de Cirugía. Colección Memoria. 2009; 6-13.
3. Guinn GA, Abel D, Tomlinson M. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007; 34: 459-79.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Bacterial Sepsis in Pregnancy. Green-top Guideline No. 64a. ed. April 2012; 1-14.
5. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303–10.
6. Hodgkin KE, Moss M. The epidemiology of sepsis. *Curr Pharm Des* 2008;14:1833–9.
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. The 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250–6.
9. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1992;101:1644–55.
10. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis campaign: results of an international guideline-based

performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367–74.

11. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:553–61.

12. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. *Chest* 2001;120:1271–7.

13. Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, Reina R, Saenz MG, Das Neves AV, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest* 2007;131: 718–24.

14. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(supp1):1–203.

15. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM* 2001;94:521–6.

16. Muench MV, Baschat AA, Malinow AM, Mighty HE. Analysis of disease in the obstetric intensive care unit at a university referral center: a 24-month review of prospective data. *J Reprod Med* 2008;53:912–20.

17. Lappen JR, Keene M, Lore M, Grobman WA, Gossett DR. Existing models fail to predict sepsis in an obstetric population with intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:573.e1–5.

18. Fernández-Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med* 2005;33:S286–93.

19. Blanco JD, Gibbs RS, Castaneda YS. Bacteremia in obstetrics: clinical course. *Obstet Gynecol* 1981;58:621–5.

20. Bryan CS, Reynolds KL, Moore EE. Bacteremia in obstetrics and gynecology. *Obstet Gynecol* 1984;64:155–8.
21. Montan S. Increased risk in the elderly parturient. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:110–2.
22. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevaïdis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004;104:1244–7.
23. Hoffman MK, Sciscione AC. Sepsis and multisystem organ failure in a woman attempting interval delivery in a triplet pregnancy. *J Reprod Med* 2004;49:387–8.
24. Gunatilake RP, Perlow JH. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:106–19.
25. Barton y Sibai Sepsis Severa y Choque Séptico durante el Embarazo 2012 The American College of Obstetricians and Gynecologists (*Obstet Gynecol* 2012;120:689–706)
26. Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1439–42.
27. Guinn DA, Abel DE, Tomlinson MW. Early goal-directed therapy for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34:459–79, xi.
28. Lee W, Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Phelan J, Faro S, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:410–6.
29. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20:651–60, viii.

30. Kramer HM, Schutte JM, Zwart JJ, Schuitemaker NW, Steegers EA, van Roosmalen J. Maternal mortality and severe morbidity from sepsis in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:647–53.
31. Hill JB, Sheffield JS, McIntire DD, Wendel GD Jr. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105: 18–23.
32. Gilo NB, Amini D, Landy HJ. Appendicitis and cholecystitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:586–96.
33. Eddy JJ, Gideonsen MD, Song JY, Grobman WA, O'Halloran P. Pancreatitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;112:1075–81.
34. Basaran A, Basaran M. Diagnosis of acute appendicitis during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 64:481–8.
35. Larsson A, Palm M, Hansson L-O, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG* 2008;115:874–81.
36. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009;37:1670–7.
37. Nguyen H, Rivers E, Knoblich B, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637–42.
38. Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A; MOMS-B Group. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study: the MOMS-B survey. *BJOG* 2005;112:89–96.
39. Baskett TF, Sternadel J. Maternal intensive care and near-miss mortality in obstetrics. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:981–4.

40. Mahutte NG, Murphy-Kaulbeck L, Le Q, Solomon J, Benjamin A, Boyd ME. Obstetric admissions to the intensive care unit. *Obstet Gynecol* 1999;94:263–6.
41. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hiilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:730–5.
42. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–77.
43. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858–73.
44. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296–327.
45. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010;38:367–74.
46. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA* 2002;288:2151–62.
47. Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Clin* 2009;25:781–802, ix.
48. Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock. *Chest* 1993;103:1826–31.
49. Martin C, Eon B, Saux P, Aknin P, Gouin F. Renal effects of norepinephrine used to treat septic shock patients. *Crit Care Med* 1990;18:282–5.

50. DeBacker D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659–67.
51. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010;362:779–89.
52. Jeyabalan A, Conrad KP. Renal function during normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci* 2007;12:2425–37.
53. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
54. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 2004;164:637–44.
55. Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262–8.
56. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18–55.
57. Anteby EY, Yagel S, Hanoch J, Shapiro M, Moses AE. Puerperal and intrapartum group A streptococcal infection. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:276–82.
58. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *J R Coll Physicians Edinb* 2011;41:339–46.

59. Johnson MT, Reichley R, Hoppe-Bauer J, Dunne WM, Micek S, Kollef M. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis. *Crit Care Med* 2011; 39:1859–65.
60. Strasser SM, Kwee A, Visser GH. Spontaneous tachysystole as sign of serious perinatal conditions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:736–41.
61. Critical care in pregnancy. Practice Bulletin No. 100. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;113:443–50.
62. Chong DL, Sriskandan S. Pro-inflammatory mechanisms in sepsis. *Contrib Microbiol* 2011;17:86 –107.
63. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:227–42.
64. de Moya MA, del Carmen MG, Allain RM, Hirschberg RE, Shepard JO, Kradin RL. Case 33-2009. A 35-year-old woman with fever, abdominal pain and hypotension after cesarean section. *N Engl J Med* 2009;361:1689–97.
65. Stephenson H, Dotters DJ, Katz V, Droegemueller W. Necrotizing fasciitis of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 1324–7.
66. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–97.
67. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–39.
68. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, Debouverie M, Audibert G, Larcan A. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26: 645–50.

69. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862–71.
70. Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Ann Intern Med* 2004; 141:47–56.
71. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–24.
72. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion in critical care [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999;340:1056]. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409–17.
73. Zimmerman JL. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S542–7.
74. Livermore DM, Winstanley TG, Shannon KP, Interpretative Reading: recognizing the unusual and inferring resistance mechanisms from resistance phenotypes. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, 2001 suppl S1; 48: 87-102
75. Resistencia bacteriana, supervivencia del más apto, *Iladiba*, vol. XII, septiembre, 1998.
76. Sussmann O. *Apuntes de resistencia bacteriana*, inédito, 2001.
77. Burke A. *Antibiotic Resistance*. *Medical Clinic of North America* 84(6):November, 2000.
78. De Jawetz et cols. *Microbiología médica*. Editorial Manual Moderno, 1997.

79. Departamento de Biología Molecular. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud pública mexicana*, 1998;36(4):428-438.

80. Trexler M. *et cols.* *Antibacterial therapy. Principles of selection and use of antibacterial agent.* *Infectious Disease clinic of North America*, June 2000;14(2).

ANEXOS

Anexo A. Patrones de resistencia de acuerdo a la lectura interpretada del antibiograma.

Betalactámicos											
Mecanismo/Antibiótico	Amp	Pit	Ce1	Cfu	Cem	Cft	Ctz	Ce4	Ihn	Car	Azt
Betalactamasas Clásicas*	r	r	l	s	s	s	s	S	s	s	S
Hiperproducción SHV-1	r	r	R	s	s	s	s	S	i	s	S
Betalactamasas tipo IRT	r	r	S	s	s	s	s	S	r	S	S
BLESS	r	r	R	r	s	r	r	s/r	s/r	s	R
Betalactamasa tipo AMPC	r	r	R	r	r	r	r/s	S	r	s	l
Betalactamasa K1	r	r	R	r	s	s	s	S	r	s	R
Modificación sitio diana**	r	s	S	s	s	s	s	S	r	s	S
Aminoglucósidos											
Mecanismo/Antibiótico											
	Gen	Amk	Tob	Est	Kan	Net	Neo				
Acetiltransferasa I (AAC)	r	s	s	S	s	s	S				
Acetiltransferasa II (AAC)	r	s	r	S	r	r	S				
Acetiltransferasa 6' (AAC)	s	r	r	R	r	r	R				
Acetiltransferasa 2' (AAC)	r	s	r	S	s	r	S				
Fosfotransferasa I (APH)	s	s	s	S	r	s	R				
Fosfotransferasa 3' (APH)	s	s	s	R	s	s	S				
Nucleotidiltransferasa 2' (ANT)	r	s	r	S	r	s	S				
Otros Grupos de Antibióticos											

Antibiótico/Mecanismo	Mutación diana	Metilasa ARNs23S	Expulsión
Sulfas	XX		
Nitrofurantoína	XX		
Grupo MLSB		xx	xx***

Fuente: (Tabla tomada a partir de la bibliografía 6,7 y 8).

R; Resistente, I: intermedio; S: Sensible; Amp: Aminopenicilinas; Pit: Piperacilina y Ticarcilina; Ce1: Cefalosporinas de primera generación; Cfu: Cefuroxime; Cem: Cefamicinas; Cft: Ceftazidime; Ctz: Cefotazime; Ce4: Cefalosporinas de cuarta generación; Inh: Inhibidores enzimáticos, Car: Carbapenemicos; Azt: Aztreonam; BLESS: Betalactamasas de espectro extendido; IRT: Betalactamasas resistente a inhibidores; Gen: Gentamicina; Amk: Amikacina; Tob: Tobramicina; Est: Estreptomina; Kan: Kanamicina; Net: Netilmicina; Neo: Neomicina; MLSB: Macrólidos, lincosamidas, estreptograminas del grupo B; *TEM1-2, SHV1; **: Solo para *Enterococcus*; *** Resistencia a Eritromicina o azitromicina y sensibilidad a Clindamicina, quinupristina, dalfopristina

Anexo B. Instrumento.

**PERFIL DE RESISTENCIA BACTERIANA Y FACTORES ASOCIADOS A
DISFUNCION DE ORGANO EN PACIENTES CON SEPSIS Y EMBARAZO DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA**

Paciente: _____ Historia clínica-----

Edad ----- Edad gestacional -----

Diagnóstico Apache

Comorbilidad

Cardiaca___ renal___ pulmonar___ inmunosupresión ___ eclampsia ___ HELLP ___
preeclampsia ___ infecciones durante el embarazo_____

Tiempo de los síntomas

Frecuencia cardiaca Frecuencia respiratoria

Temperatura LeucocitosPafio2 FCFPCR

Tiempo del inicio de los síntomas hasta que ingresa a la uci

Intubación Días de intubación SDRA

Noradrenalina Días de noradrenalina, Dopamina días de dopamina

Dobutamina días de Dobutamina,

Enoxaparina días de enoxaparina

Disfunción organica:

cardiaca renal pulmonar Hepática.....cerebral.....vascular metabólica.....

coagulación respiratoria

Sofá:

Tranfusiones

Días de hospitalización

Antibiótico previo:

Antibiótico utilizado

Lactato

Creatinina

Pruebas de bienestar fetal

Se terminó el embarazo

Tiempo de la gestación al salir la paciente

Germen aislado

Cirugías adicionales

Resultado del recién nacido -----

Resultado de la gestante -----

FIRMA RESPONSABLE -----

FECHA-----