

# Obstetricia de *alto riesgo*

SÉPTIMA  
EDICIÓN

25  
EDICIÓN  
CONMEMORATIVA

booksmedicos.org

RODRIGO CIFUENTES B., MD, PhD, FACOG



Colombia

DISTRIBUNA  
Editorial

www.liberiamedica.com

## 63

# Síndrome de sepsis en obstetricia

Xochitl Sandoval López

La presencia de sepsis o choque séptico en una mujer en edad fértil es en la actualidad una de las mayores preocupaciones de la obstetricia, no solo por el impacto que suscita en una persona en etapa reproductiva o en el binomio madre-feto, sino porque las infecciones que complican a estas pacientes en la mayoría de casos provienen de una aplicación inadecuada de medidas de bioseguridad y de prevención de infecciones en los sistemas de salud; en este contexto la sepsis sigue siendo, a pesar del desarrollo actual de la medicina y de la obstetricia en particular, una de las tres primeras causas de mortalidad materna en el mundo.

Estudiar la sepsis que ocurre durante el embarazo es difícil, pues el análisis de los fenómenos en este periodo de la vida es generalmente realizado a partir de datos obtenidos de forma retrospectiva, utilizando un pequeño número de casos y con diferentes metodologías. Igualmente, las diversas definiciones que se han establecido a lo largo del tiempo tales como bacteriemia, sepsis, choque séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, dificultan aún más la comparación de los datos (1). Así, por ejemplo, en países desarrollados la incidencia de sepsis severa es de 0,4:1.000 en los Estados Unidos de Norteamérica, y en Escocia 0,1:1.000. Por otra parte, la mortalidad materna por sepsis tiene una prevalencia de 6,4 casos por cada millón de nacimientos. Entre las causas más frecuentes de sepsis de origen no obstétrico se encuentran las infecciones urinarias, la neumonía de la comunidad y la apendicitis aguda. En regiones en vías de desarrollo, las infecciones puerperales y el aborto séptico son las infecciones predominantes. Debemos mencionar además que un grupo importante de infecciones ejerce su efecto patógeno sobre el feto y el neonato, sin afec-

tar necesariamente la salud materna (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha destacado que la falta de precisión y de uniformidad en la terminología diagnóstica utilizada en sepsis es un problema que contribuye al subregistro de esta patología como causa de morbilidad y mortalidad materna (3). La OMS, en un análisis de datos publicados sobre sepsis, menciona que las tasas de sepsis obstétrica difieren entre los países desarrollados y en desarrollo desde 0,96 hasta 7,04 por 1.000 mujeres entre 15 y 49 años de edad, con algunos aspectos comunes como el retraso significativo en la identificación de la sepsis y la falta de acceso a los cuidados prenatales. La malaria, el VIH (Virus de la inmunodeficiencia humana) y la neumonía adquirida en la comunidad son causas frecuentes de sepsis no obstétrica durante el embarazo en los países en vías de desarrollo (4).

Una serie de importantes cambios producidos tanto en el conocimiento de los mecanismos de la sepsis como en la valoración de su epidemiología, los criterios diagnósticos, la mortalidad y el tratamiento han modificado la forma de ver este proceso patológico tan frecuente y grave. El presente capítulo pretende ser una puesta al día de los cambios de interpretación que han proporcionado los conocimientos actuales.

El American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care (SCCM) Medicine propusieron nuevas definiciones para estos términos en forma conjunta, según la virulencia y la cantidad de bacterias u otros microorganismos, el estado inmunológico del huésped, así como el momento y el carácter de las intervenciones terapéuticas, ya que es posible que se instale una respuesta inflamatoria sistémica que avance en forma independiente



de la infección primaria (5). Ambas sociedades restaron importancia a los resultados de los cultivos bacterianos en los pacientes sépticos y propusieron el uso de un nuevo término: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), este es sin duda uno de los avances más significativos alcanzados en los últimos años en relación a la sepsis y sus complicaciones posteriores. Conceptualmente, se traduce en una participación activa del huésped frente a procesos que coaccionan destrucción celular o ante la invasión por microorganismos patógenos, hoy sabemos que el huésped es capaz de montar una respuesta activa, inespecífica frente a injurias de origen infeccioso y no infeccioso, que actuando en forma local es responsable de obtener la homeostasis, pero en caso de ser sobrepasadas son capaces de inducir una respuesta sistémica desencadenando cuadros de SRIS, sepsis o choque séptico.

### **EL EMBARAZO COMO CONDICIÓN ESPECIAL, ETIOLOGÍA DE LA SEPSIS Y SUS IMPLICACIONES EN EL BINOMIO MADRE-FETO**

La paciente gestante o puérpera séptica representa un reto para el equipo terapéutico debido a varios factores, entre los cuales son importantes:

1. Los cambios fisiológicos propios de este estado.
2. Se deben tratar dos pacientes (madre y feto), ambos con fisiologías distintas, por ejemplo, por un lado la entrega de oxígeno al feto depende de la concentración de oxígeno de la madre, del flujo a través de las arterias uterinas, de la capacidad de transferencia placentaria y por último de la afinidad de la hemoglobina fetal por este.
3. Los cambios anatómicos que se dan en la madre, por ejemplo, los vasos uterinos se encuentran totalmente dilatados, motivo por el cual este sistema no es autorregulable y depende de la presión arterial materna, por lo tanto la disminución en el gasto cardíaco y las contracciones uterinas, entre otros, disminuyen el flujo a la placenta y hacen al feto proclive a sufrir hipoxemia en cualquiera de estas situaciones.
4. Las embarazadas con sepsis, independientemente de la causa, se encuentran con un elevado riesgo de desencadenar trabajo de parto de forma espontánea. Los resultados para el neonato dependen de la edad gestacional en el momento del parto y de la presencia de infección neonatal. El pronóstico de recuperación para la madre en choque séptico es favorable en la mayoría de los casos, particularmente cuando se compara con el pronóstico de las pacientes no obstétricas.
5. La presencia de sepsis en asociación con patologías exclusivas del embarazo, como la preeclampsia, síndrome HELLP, abruptio de placenta, hígado graso agudo del embarazo y embolismo de líquido amniótico,

entre otras, hacen que el binomio madre feto incrementen su riesgo de complicaciones y muerte.

El choque séptico tiene baja frecuencia en las pacientes obstétricas, aunque cualquier gestante puede infectarse. Las infecciones que producen bacteriemia y choque séptico en obstetricia son generalmente abortos sépticos, pielonefritis anteparto, corioamnionitis e infecciones puerperales.

El embarazo complicado por el síndrome séptico florido, se asocia con un alto índice de mortalidad cuando no es diagnosticado y tratado a tiempo; 75%-90% de las ocasiones en las que se presenta fiebre intraparto (temperatura corporal mayor o igual a 38 grados centígrados o temperatura rectal superior a 37.5 grados centígrados, es debida a factores genitales.

Un paciente normal es aquel cuyas variables fisiológicas se encuentran en rango aceptable, esta definición de normalidad, no cambia sustancialmente en una mujer embarazada, pero sí es importante que se consideren algunos cambios propios de la adaptación materna al embarazo, especialmente los relacionados con la inmunología del embarazo y el conocido fenómeno de aloinjerto, que hacen que este síndrome sea particularmente grave cuando ocurre.

La prevalencia de bacteriemia en las pacientes obstétricas internadas en una sala de parto es de 0,2 a 0,7%. La bacteriemia ocurre en 10-15% de las mujeres con corioamnionitis aguda, pielonefritis o endometritis posparto. De estas mujeres con bacteriemia, 4-5% desarrollan choque séptico y mueren tanto como 3%. La mortalidad del choque séptico en la población no embarazada es mucho mayor, siendo aproximadamente de 20-50% y depende de la condición clínica subyacente. Las razones de un mejor pronóstico en la mujer embarazada son multifactoriales e incluyen: naturaleza de la bacteriemia, la mayoría de las veces transitoria en infecciones obstétricas, pacientes más jóvenes, sitio primario de infección más accesible al tratamiento quirúrgico y pacientes previamente sanas sin antecedentes médicos subyacentes crónicos. Si bien las pacientes embarazadas en choque séptico tienen una evolución más favorable que el resto de la población general, los estudios en animales gestantes indican que estos son menos tolerantes al choque séptico que los animales similares no gestantes. Los animales gestantes mueren más rápidamente a causa de una sepsis por Gram negativos (3,5 horas versus 14 horas) con acidosis metabólica más pronunciada. Por lo tanto, aunque el pronóstico de la paciente embarazada es mejor que para el resto de la población en general, el embarazo la coloca en una situación de mayor riesgo de desarrollar choque séptico y el binomio madre-feto, en este contexto, suele ser más intolerante a las consecuencias de este que el resto de la población en general.

La causa más frecuente de bacteriemia en la paciente obstétrica es la endometritis luego de una cesárea (70-85% de



los casos), por lo tanto no es sorprendente que la mayoría de los casos de sepsis en obstetricia ocurran en el posparto; la cesárea es uno de los mayores factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia y sepsis. Otros factores de riesgo de sepsis cuya frecuencia es creciente en la población obstétrica son las infecciones sintomáticas de vías urinarias, en un artículo publicado se comunicó que la supresión de la respuesta de anticuerpos e interleucina-6 podría aumentar la susceptibilidad de las mujeres embarazadas al desarrollo de una enfermedad severa en casos de infección sintomática de vías urinarias (6). La pielonefritis aguda prenatal es responsable de hasta un tercio de los casos de bacteriemia en las pacientes obstétricas (7).

Las drogas inmunosupresoras o citotóxicas, la alimentación parenteral y las enfermedades crónicas debilitantes, también son cada día más identificadas como grandes predisponentes de sepsis en obstetricia. En resumen es claro que aunque cualquier infección puede provocar un trastorno séptico en una mujer gestante, las causas más frecuentes son las infecciones pélvicas después del parto o la cesárea y las infecciones urinarias (8). Los antecedentes más comunes son la endometritis puerperal después de una cesárea o un parto vaginal, la corioamnionitis y las infecciones de vías urinarias incluyendo la pielonefritis (9). Otra causa importante, como ya se ha mencionado, es el aborto séptico, cuyo grave cuadro de choque puede muchas veces generar infructuosos esfuerzos para tratarlo, en los que pese a la celeridad y la intensidad de los tratamientos realizados (legrados, histerectomías, asistencia respiratoria, hemodiálisis precoz, hemofiltración de bajo flujo, uso de drogas vasoactivas, etc.), la respuesta a una gran cantidad de mediadores químicos, llamados citoquinas, la activación de polimorfonucleares y el fenómeno de isquemia - reperusión ponen en marcha una secuencia de eventos fisiopatológicos que conducen a una lesión panendotelial vascular, al SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) y al síndrome de disfunción multiorgánica. Así pues, los periodos periparto y postaborto se asocian con un mayor riesgo de sepsis. Existen datos de experimentación animal, según los cuales el embarazo incrementaría la vulnerabilidad a los efectos sistémicos de la bacteriemia y de la endotoxina.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una complicación grave y potencialmente mortal de la sepsis. Aunque el SDRA tiene múltiples causas, y no todas ellas están relacionadas con la infección, la causa más habitual es la sepsis. Se ha descrito que la neumonía es la infección asociada con mayor frecuencia con el SDRA. Esta complicación se ha asociado también con pielonefritis y corioamnionitis/endometritis. El SDRA que dificulta la sepsis tiene tasas de mortalidad que oscilan desde el 10 al 50%. Parte de esta variabilidad es debida al pequeño número de pacientes en las

series de casos publicadas. Generalmente, la tasa de mortalidad asociada con el SDRA parece ser menor en las pacientes embarazadas que en la población no gestante (10).

Aunque el compromiso hemodinámico es el elemento central de la sepsis grave y los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo pueden agravar teóricamente la condición, la inestabilidad hemodinámica significativa no es tan frecuente como el fallo respiratorio. Las publicaciones que describen la sepsis complicada por fallo renal en el embarazo son limitadas y difíciles de separar de las publicaciones sobre el fallo renal que complica otras patologías. La tasa de mortalidad en estas pacientes tiende a ser inferior de la que se esperaría por la gravedad de la situación. Ello contrasta con la población no gestante, en la que la combinación de sepsis y fallo renal se asocia con una tasa de mortalidad tan elevada como del 70% (11).

Dado el estado procoagulante asociado con la sepsis, la CID (coagulación intravascular diseminada) no es infrecuente en la sepsis grave, y se presenta con frecuencia en las pacientes con fracaso multiorgánico. Puede dar lugar a microtrombos en los glomérulos, provocando insuficiencia renal. Estas dos complicaciones juntas, la CID y el fracaso renal, se asocian con una tasa de mortalidad de 75% en las pacientes no embarazadas. En la embarazada, la combinación de CID y de fallo respiratorio en la sepsis se relaciona con una mayor mortalidad materna. Los microtrombos también pueden producirse en el hígado, dando lugar a insuficiencia hepática. Este fallo puede reducir la producción proteica, disminuyendo aún más la presión coloidosmótica y agravando la CID, debido a la reducción de producción de factores de la coagulación. En el tracto gastrointestinal, la hipoxia tisular puede conducir a hemorragia y a pancreatitis. El fracaso multiorgánico en las pacientes no embarazadas con sepsis se asocia con unas tasas de mortalidad que exceden el 70%. Las mayores tasas se han asociado con la afectación de tres o más sistemas orgánicos. Otros factores que influyen en la supervivencia en pacientes con fallo multiorgánico en esta población son la edad, la asociación con otras condiciones médicas concurrentes y la duración del fracaso orgánico. Parece existir un riesgo incrementado de mortalidad en la población de gestantes. Sin embargo, no es de la misma magnitud. Las puntuaciones Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) se utilizan para estimar el riesgo de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos. Las puntuaciones no son fiables para las pacientes gestantes sépticas, y tienden a sobrestimar su riesgo de mortalidad. Por ello, el asesoramiento respecto al pronóstico y las decisiones del tratamiento deben basarse en la presencia de fracaso multiorgánico, de comorbilidades y la posibilidad de identificar y tratar la fuente de la infección.



## Microorganismos implicados en sepsis obstétrica

Dados los focos de infección más habituales, la microbiología de la sepsis en el embarazo comprende una amplia variedad de patógenos anaerobios y aerobios, frecuentemente en combinaciones polimicrobianas. Los microorganismos más comunes son los estreptococos y bacteroides anaerobios, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Pseudomona*. Se encuentra así mismo una mayor incidencia de microorganismos como listeria y de infecciones víricas diseminadas, quizá debidas a un descenso transitorio de la inmunidad celular durante la gestación (12).

La mayoría de las pacientes obstétricas con bacteriemia no desarrolla sepsis. La prevalencia de bacteriemia en la población obstétrica está alrededor de 7,5 por 1.000. De estas, solo 8 a 10% desarrolla sepsis (13).

En pacientes con sepsis se identifican mayormente bacterias Gram negativas. Aunque las Gram positivas han emergido como predominantes en la última década, en pacientes obstétricas las cepas Gram negativas aeróbicas son los principales agentes etiológicos, seguidos por las bacterias Gram positivas y las mixtas o la fúngicas. Por su parte, Ledger, et al (14) identificaron bacteriemia Gram negativa aproximadamente en 3 de cada 1.000 ingresos obstétricos. Los organismos aislados con mayor frecuencia fueron *Escherichia coli*, enterococo y estreptococo betahemolítico. Los anaerobios más frecuentemente aislados fueron peptostreptococo, peptococo y bacteroides.

## FISIOPATOLOGÍA, EL INICIO DE LA FALLA MULTIORGÁNICA

Podemos decir que las pacientes obstétricas en estado crítico son enfermas con alteraciones o injurias casi siempre agudas, que determinan un daño, que va desde la limitación funcional variable de uno o más parénquimas hasta la muerte, siempre y cuando el tratamiento o la propia hemoctasia no las vuelvan a su "estado normal".

La injuria es un estímulo exógeno o endógeno que altera la relación estable que distintos grupos celulares guardan entre sí, alterando el endotelio. En general todas las injurias producen alteraciones fisiopatológicas como la hipovolemia, la depresión de la contractilidad cardíaca, hipoxia, sepsis, acidosis, anemia, alteraciones inmunológicas y endocrinas que son disparadores de la respuesta inflamatoria del organismo como mecanismo de protección y favorecen la aparición de edema tisular comprometiendo la oferta de oxígeno independientemente de las necesidades para asegurar una correcta homeostasis. Es probable que la paciente obstétrica séptica y en estado crítico deba ser sometida a una cirugía, como drenaje de abscesos, remoción de órganos y tejidos infectados, sutura vascular, detención de hemorragia, etc., y que no alcance las condiciones ideales para entrar a un quirófano de

forma inmediata, si bien el logro de estas condiciones posibilita mejor sobrevida; el tiempo para lograrlas a veces aumenta la posibilidad de falla orgánica si la reanimación y el soporte preoperatorio no son óptimos y oportunos.

Estas pacientes frecuentemente requieren ser trasladadas a un quirófano para realizarles procedimientos que pueden ser sencillos o complicados. Por ello es necesario actualizar los conocimientos sobre alteraciones celulares, definir algunos términos que han sido uniformados en reuniones de consenso mundial y poder razonar las consecuencias sobre los diversos órganos y sistemas durante la sepsis, sin olvidar que algunas veces la unidad feto placentaria aún estará presente y también estará afectada. Los conocimientos que a continuación se analizarán nos permitirán adecuar nuestras conductas diagnósticas y terapéuticas en los diferentes escenarios de la paciente séptica obstétrica.

El daño producido por esta respuesta inflamatoria se acentúa significativamente por la hipoxia tisular secundaria a disfunción primariamente del sector esplácnico y secundariamente de todos los tejidos. La hipoxia tisular relacionada con una disminución en el transporte y llegada de oxígeno desencadena la respuesta inflamatoria empeorando el pronóstico de la paciente.

El oxígeno no se almacena en ningún tejido, excepto en el músculo donde puede encontrarse como parte de la oxihemoglobina, por ello el metabolismo aerobio depende del aporte constante de oxígeno ( $O_2$ ) que se realiza a través del sistema cardiovascular. La cantidad de oxígeno transportado a los tejidos está en función de la concentración de hemoglobina sanguínea, del oxígeno unido a esta (saturación de hemoglobina) y del flujo sanguíneo (gasto cardíaco).

Para una misma demanda metabólica, si el transporte de oxígeno disminuye, la proporción de este que es extraída por los tejidos aumenta y su consumo permanece constante. Es decir, un descenso del transporte de oxígeno, se compensa con un incremento de su extracción tisular, sin que varíe el consumo del mismo, que en estas condiciones está en función de los requerimientos metabólicos y es independiente de los cambios en el transporte del mismo. Sin embargo el aumento en la extracción tisular de oxígeno es limitado y cuando su transporte alcanza un nivel crítico ( $300-330 \text{ ml/min/m}^2$ ) la extracción es máxima y descensos mayores no pueden ser compensados. El desequilibrio entre la demanda metabólica de oxígeno y su transporte se traduce en un déficit de oxígeno que conlleva a un metabolismo celular anaerobio con un aumento en la producción de ácido láctico y lactato, así como de acidosis metabólica. Cuando esta situación se prolonga lo suficiente, se agotan los depósitos intracelulares de fosfatos de alta energía y se altera la función celular, con pérdida de la integridad y lisis celular, lo que en definitiva se manifiesta como una disfunción de diferentes órganos y sistemas de la enferma. Los sistemas cardiovascular y pulmonar son considerados como

los principales órganos causantes del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pero el origen no es en estos tejidos, sino en la circulación mesentérica.

Los fenómenos celulares que se desencadenan a partir de la hipoxia, se manifiestan por la liberación de una serie de sustancias vasoactivas con acciones diversas. Los avances, recientemente logrados, en biología molecular e ingeniería genética pusieron luz sobre algunos aspectos relacionados con la evolución de los cuadros inflamatorios inespecíficos. Está claro ahora que el fenómeno de estado inflamatorio sistémico, la aparición de choque séptico y la evolución del síndrome de disfunción multiorgánica, no sucede en respuesta a factores exógenos, sino como consecuencia de la acción de mediadores producidos por el propio huésped (11).

### Alteración de la microcirculación y el fenómeno de isquemia-reperfusión

Uno de los elementos diagnósticos para poder hablar de choque es la hipotensión arterial, por este motivo la injuria orgánica está relacionada a la isquemia y/o injuria endotelial vascular. Proviene en parte de la observación que la injuria (isquemia), seguida de un episodio de isquemia-reperfusión, puede conducir al desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple, esta hipótesis microcirculatoria considera tres mecanismos:

- Inadecuada disponibilidad de oxígeno a las células y tejidos (proceso de isquemia)
- El fenómeno de isquemia-reperfusión y la consecuente generación de radicales libres.
- Injuria tisular debida a la interacción de los leucocitos con el endotelio.
- El concepto que el intestino es el motor del fallo múltiple de órganos, fue propuesto por Meakins y Marshall, y permite en parte explicar la observación clínica que 30% de las pacientes con bacteriemia o sepsis que mueren de síndrome de disfunción orgánica múltiple, no tienen foco infeccioso demostrable. El tubo digestivo con sus bacterias intraluminales es también el culpable de la producción de bacteriemia; otro hecho importante es que algunas infecciones en pacientes críticas son causadas por gérmenes encontrados en la flora entérica. Este fenómeno es conocido como traslocación bacteriana y se observa además en otras entidades como el choque hemorrágico, trauma, quemaduras y malnutrición. La pérdida de función de barrera que ejerce el intestino, es un prerrequisito para la traslocación bacteriana. Hay varios hechos que alteran esta barrera, uno de ellos es el uso de antibióticos de amplio espectro, que causan alteración de la flora intestinal. El crecimiento excesivo de gérmenes Gram negativos o cándida predisponen a la traslocación bacteriana. El uso de nutrición parenteral compromete la inmunidad intestinal y las defensas mecánicas.

Tratando de unir secuencialmente los conceptos expresados, se podrían describir los sucesos evolutivos del choque séptico como siguen: Evidencia o fuerte sospecha de un foco infeccioso ginecoobstétrico (absceso pélvico, corioamnionitis, pielonefritis anteparto, etc.), invasión al torrente sanguíneo de bacterias (bacteriemia) o sus productos (endotoxinas), una vez que se ha producido este suceso se activan las defensas del huésped, se pone en marcha el sistema mononuclear macrófagico, se activan las células endoteliales. Estos en su conjunto ponen en marcha lo que se conoce con el nombre de pánico inmunológico al liberar mediadores de la cascada inflamatoria, complemento, endorfinas, eicosanoides, radicales libres, quininas y óxido nítrico. Este conjunto de mediadores tiene varias consecuencias fisiopatológicas, siendo quizá la más importante de todas, los efectos hemodinámicos que producen serias repercusiones en toda la economía pero particularmente en el miocardio y los pulmones, a continuación se describe las funciones y efectos de cada uno de estos mediadores.

### Citoquinas

El FNT (factor de necrosis tumoral alfa) estimula los leucocitos y células endoteliales a liberar citoquinas, expresar moléculas de adhesión y aumentar los niveles de ácido araquidónico. En animales, la liberación de TNF induce choque y CID (coagulación intravascular diseminada), antagonistas para FNT impiden la respuesta séptica y previenen la muerte en animales experimentales. El TNF se asocia con alteraciones cardiovasculares, neuroendocrinas y de coagulación en pacientes con sepsis grave.

### Eicosanoides

Son sustancias que se derivan del ácido araquidónico con un fosfolípido de la membrana celular. Son las diversas prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Diferentes estímulos inflamatorios activan directa o indirectamente la fosfolipasa A2 ó C, llevando a la liberación al ácido araquidónico, que es metabolizado a través de la vía de la ciclooxigenasa (COX) y de la lipooxigenasa. Los productos de la vía de la COX son tromboxanos A2 y prostaglandinas D2, E2, F2, I2. PGI2 es un potente vasodilatador, inhibe la agregación plaquetaria y la adherencia de los polimorfonucleares al endotelio. Tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor, promueve la agregación plaquetaria y la activación de neutrófilos.

### Leucotrienos

Promueven la quimiotaxis, estimulan la actividad de los macrófagos y la liberación de hidrolasas. Algunos de ellos muestran un potente efecto vasoconstrictor, promueven broncoespasmo y aumento de la permeabilidad microvas-



cular. La inhibición de las COX con antiinflamatorios no esteroideos como tratamiento de la sepsis o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica no ha demostrado un beneficio terapéutico en humanos.

### Endotoxinas

El lipopolisacárido de la pared bacteriana ha sido identificado como el desencadenante de sepsis y choque séptico. Una proteína de plasma transfiere el LPS a CD14 sobre la superficie de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Esta interacción desencadena la producción y liberación de TNF y otras citoquinas, amplificando la señal y transmitiéndola a otras células.

### Óxido nítrico

El óxido nítrico se forma a partir de la L-arginina y el endotelio vascular parece ser la fuente más importante. La endotoxina es un potente estimulante para la formación de óxido nítrico. La disminución del tono vascular observada en sepsis parece estar mediada por el óxido nítrico inducido, con una contribución menos importante a través de la producción de prostaciclina. La disminución de la vía del óxido nítrico, sin embargo, no ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de sepsis y choque séptico.

El evento inicial en esta cascada es la liberación de una sustancia que puede ser una endotoxina o una sustancia comparable como enterotoxina, toxina 1 de síndrome de choque tóxico, productos de la pared celular de los Gram positivos o levaduras, antígenos virales o fúngicos en la circulación sanguínea.

Una vez en la circulación, la sustancia resultante de la lesión, provoca la liberación a partir de los macrófagos y otras células incluyendo las células endoteliales mismas, el FNT, la interleucina 1, la interleucina 6, la interleucina 8 y el factor activador de plaquetas (PAF), la cascada de la coagulación y el sistema del complemento son también activados, aunque se ignora si esto es resultado directo de la sustancia, de estimulación por el FNT o ambos.

La mayoría de estos agentes tienen efectos directos sobre el endotelio vascular. La endotoxina FNT, el factor activador de plaquetas, los leucotrienos y el tromboxano A2 aumentan la permeabilidad del endotelio. Este a su vez libera dos sustancias adicionales: el factor relajante derivado del endotelio (óxido nítrico o EDRF) y la endotelina 1, estas dos sustancias parecen contrabalancearse una con la otra. El EDRF relaja la musculatura lisa e inhibe la agregación plaquetaria y la endotelina 1 actúa como potente vasoconstrictora.

La activación de la cascada del complemento libera las anafilotoxinas C3a y C5a que producen liberación de histamina y agregación de neutrófilos. La histamina liberada por las células cebadas causa vasodilatación sistémica, vasocons-

tricción pulmonar y aumento de la permeabilidad capilar. La activación de los neutrófilos libera radicales de oxígeno, proteasas y enzimas lisosomales. La bradicinina también contribuye a la vasodilatación sistémica y al incremento de la permeabilidad capilar. La betaendorfina liberada por la hipófisis durante el estrés puede desempeñar un papel de depresión cardiovascular. Otros agentes que pueden ser parte de la cascada séptica incluyen moléculas de adhesión quininas, trombina, sustancia depresora miocárdica, proteína del choque térmico.

El conocimiento que se tiene actualmente sobre los mediadores de la sepsis, está aún lejos de ser completo y seguramente muchos de ellos permanecen sin ser descubiertos. Estos mediadores actúan de manera muy compleja, algunas veces de manera sinérgica, otras antagónicas. Aunque aún su comprensión es incompleta, este nexo debe ser visto como una cascada cuyo inicio, el foco de infección o lesión, y su fin, el severo daño endotelial hipóxico sistémico, las profundas alteraciones hemodinámicas y, frecuentemente, la muerte son la historia natural de este gran síndrome.

### Disfunción endotelial, sepsis y choque séptico en obstetricia

El endotelio posee un elaborado sistema de defensa, al igual que los macrófagos, las células endoteliales son capaces de secretar FNT, interleucina 1, interleucina 6 y factor activador de plaquetas, metabolitos del ácido araquidónico, EDRF, endotelina 1 y óxido nítrico, como la mayoría de estos mediadores tienen una vida media muy corta (entre 6 y 30 segundos), y es la liberación endotelial de estas sustancias, la que finalmente prevalecerá sobre la liberación por los macrófagos en la patogénesis de la sepsis.

Una de las vías más importantes de respuesta del huésped ante la infección es el aumento y la síntesis de óxido nítrico, un potente vasodilatador, responsable de la regulación de la microcirculación. Aunque los primeros ensayos de inmunoterapia, con endotoxinas en pacientes obstétricas hicieron pensar en un posible papel de los anticuerpos dirigidos contra lipopolisacáridos (15) dos grandes ensayos prospectivos internacionales que emplearon anticuerpos monoclonales diseñados para unirse a la endotoxina no revelaron efectos significativos en los pacientes con síndrome y choque séptico (16). En estos estudios no participaron mujeres embarazadas, pero no hay motivos para pensar que estos productos biológicos vayan a ser más útiles en ellas y en la actualidad su uso no está aprobado.

En general, podemos decir que para que se dispare la cascada de la disfunción endotelial o síndrome inflamatorio, la magnitud de esta dependerá de numerosos factores, algunos bien conocidos como:

- El estado previo de los órganos vitales del paciente (sin considerar el órgano infectado).



- El estado previo del endotelio del paciente.
- La presencia o ausencia en la vecindad de macrófagos y neutrófilos activados (aspecto muy particular durante la gestación en la que existe una considerable disminución de los mismos por el fenómeno inmunológico del aloinjerto).
- La presencia o ausencia en la vecindad de otros mediadores ya existentes en la circulación o recientemente liberados.

El óxido nítrico, que juega un importante papel en la inducción y gravedad de la sepsis, es el primer gas descrito como neurotransmisor y una de las diez moléculas más pequeñas de la naturaleza, componente del smog y de la lluvia ácida, el precursor del óxido nítrico es la L-arginina; en la síntesis de este interviene la óxido nítrico sintetasa, de la que existen dos isoformas: una que se encuentra en el endotelio vascular y en las neuronas denominada isoforma constitutiva, que actúa por periodos breves, enviando señales a las células adyacentes produciendo vasodilatación o neurotransmisión, la otra, encontrada en los macrófagos es la isoforma inducible que sintetiza el óxido nítrico en grandes cantidades y por periodos prolongados, destruyendo bacterias y parásitos.

Entre las funciones más importantes que cumple el óxido nítrico en el organismo, cabe mencionar el efecto modulador del tono vascular del que ya se ha hablado, neurotransmisor central y periférico, modulador inmunológico y de la agregación plaquetaria; es ampliamente conocida la acción moduladora del tono vascular y su papel en la sepsis, que actúa regulando la presión en la arterias cerebrales, retinianas, renales, pulmonares y gastrointestinales durante el choque. En algunas ocasiones el óxido nítrico de los macrófagos, al producirse en grandes cantidades como una respuesta a la infección, impide la proliferación patógena de bacterias, hongos y parásitos. En síntesis, a través de las anteriores líneas se ha manifestado que el endotelio ejerce una función autocrina en el mantenimiento de la presión arterial y del flujo sanguíneo; se deduce entonces que cualquier lesión que dañe al endotelio, puede ocasionar una afección cardiovascular y endocrina con severas repercusiones a la economía.

## DEFINICIONES Y DIAGNÓSTICO DE SEPSIS

Antes de abordar concretamente los criterios clínicos que definen la sepsis en el embarazo, resulta importante hacer una diferenciación precisa entre los términos sepsis y aquellos que habitualmente se han empleado en la literatura y en la práctica clínica como sinónimos, es decir, bacteriemia, septicemia y choque séptico.

Se mencionaba líneas atrás que ha habido un poco de dificultad para lograr consenso en el diagnóstico y tratamiento para la sepsis, debido en gran medida a la falta de claridad en

los conceptos relacionados con sepsis, sin embargo desde inicios del presente siglo, se han hecho esfuerzos por clarificar estos conceptos y por unificar criterios en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la sepsis.

El diagnóstico de choque séptico se hace por historia clínica y exámenes auxiliares. Las manifestaciones clínicas de la sepsis son generalmente un cuadro compatible con el foco subyacente de la infección (por Ej., rotura de membranas como preludio de una corioamnionitis, seguido de una elevación de la temperatura a menudo con escalofríos) y luego taquicardia e hipotensión progresivas con extremidades calientes y pulso inicialmente saltón que evoluciona a disfunción multisistémica marcada por la alteración mental, oliguria y acidosis láctica. Es importante de nuevo tener en cuenta los criterios diagnósticos de sepsis.

Lo ideal es tomar siempre cultivos antes de iniciar algún antibiótico, pues se puede alterar el resultado del laboratorio. Además, nos sirve de guía para continuar la antibióticoterapia una vez dispongamos de los resultados. Otros estudios muy útiles son:

- Hemograma
- Gases en sangre y estado ácido-base
- Electrolitos
- Urea y creatinina
- Glucosa
- Lactato
- Coagulación
- Pruebas hepáticas.

El desarrollo de extravasaciones capilares pulmonares es muy frecuente, provoca distrés respiratorio, hipoxemia grave y complica aún más el cuadro infeccioso (17); los trastornos de la coagulación son así mismo sumamente frecuentes. Además de estos hallazgos clínicos y analíticos, la exploración invasiva de la circulación suele revelar un índice cardíaco elevado, con un aumento en la frecuencia cardíaca y descenso de la presión arterial. En algunos pacientes se encuentra una disminución del volumen de eyección con alto flujo asociado a taquicardia, mientras que, en otros, el rendimiento ventricular es prácticamente normal. Siete de 10 embarazadas descritas por Lee, y col (8) tenían una circulación ventricular normal o solamente deprimida. Al interpretar la resistencia vascular sistémica de estas pacientes, conviene observar que el propio embarazo conlleva a una reducción de 25% de dicha resistencia. Podemos decir entonces que los tres signos de evolución hemodinámica en la sepsis (taquicardia, hipotensión y caída de la resistencia vascular sistémica) deben ser interpretados por el clínico con mucha precaución, sobre todo en el tercer trimestre. No obstante, el hallazgo de cambios rápidos a lo largo de periodos breves de tiempo suelen indicar infección, empeoramiento o mala evolución.



En resumen, podemos decir que el choque ocurre cuando la perfusión tisular es inadecuada, lo cual origina disfunción celular si se prolonga en el tiempo, los órganos afectados con más frecuencia son el corazón, riñones, pulmones, sistema nervioso central y el sistema de coagulación. Además, durante el embarazo el útero y el feto pueden verse afectados. El pronóstico de la supervivencia empeora a medida que aumenta el número de órganos afectados. La muerte habitualmente es el resultado de la completa insuficiencia de más de un órgano o de hipotensión refractaria.

## RECONOCIMIENTO DE LOS TRES PERFILES HEMODINÁMICOS DE LA SEPSIS GRAVE

### Sepsis compensada

La enferma logra satisfacer el aumento en demandas metabólicas con un incremento de su consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ), mediante un transporte endógeno y exógeno, sin modificaciones en la extracción periférica.

### Choque séptico hipodinámico

El consumo periférico de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ) es inferior al necesario, aunque sea similar al normal, debido a una disminución del transporte por hipovolemia, falla cardíaca o insuficiencia respiratoria.

### Choque séptico hiperdinámico

El  $\text{VO}_2$  disminuye a pesar de un transporte de oxígeno aumentado, frecuentemente por apoyo artificial. La disminución del  $\text{VO}_2$  se debe a una falla de extracción o de su utilización a nivel celular.

El choque séptico hiperdinámico representa un gran reto: el enfermo bien irrigado, con estabilidad cardiorrespiratoria y hemodinámica (normal o inducida), pero sigue en choque por una falla metabólica derivada de alteraciones bioquímicas y celulares originadas por un derrumbe del metabolismo energético condicionado a la hipoxia previa, y en relación con los factores previamente mencionados.

### Repercusiones cardiovasculares

Los cambios hemodinámicos observados en el choque séptico difieren de los observados en las otras causas de choque; la insuficiencia cardiovascular generalizada marca la pauta. Una fase inicial de vasodilatación y un estado tardío de vasoconstricción, llevan a una mala distribución de flujo distal, daño a endotelio y síndrome de ruptura vascular, la hipotensión en estas pacientes responde inicialmente a líquidos administrados de manera agresiva, pero tardeíamente requiere el uso de vasoconstrictores. El miocardio se

deprime y la fracción de eyección ventricular baja, lo cual resulta en bajo gasto cardíaco, que contribuye al choque.

Inicialmente caen las resistencias vasculares sistémicas y aumenta el gasto cardíaco, lo cual mantiene la tensión arterial normal. Este es un estado temprano en el que la respuesta a los líquidos es satisfactoria, si progresa el problema, la resistencia vascular sistémica cae aún más, el gasto cardíaco no puede compensar más y aparece hipotensión; para entender más claramente la secuencia de estos fenómenos, es necesario que los detellemos como a continuación sigue:

### Choque temprano

Esta es un choque hiperdinámico con resistencia vascular sistémica (RVS) disminuida y gasto cardíaco elevado. El comienzo de la sepsis se acompaña de hipovolemia, debida a la combinación de dilatación arterial y venosa, a la pérdida de plasma en el espacio extravascular a causa de daño endotelial. Si lo que hay es hipovolemia, se encontrará que la paciente tiene una RVS disminuida, aunque este valor en el embarazo es un tanto más bajo que lo estimado como normal; un aumento del gasto cardíaco, taquicardia y una diferencia de oxígeno arteriovenoso disminuida adicionales nos harán pensar que la hipotensión es por sepsis. Si bien hay un incremento general del gasto cardíaco, debido principalmente a un aumento de la frecuencia cardíaca, la función ventricular se encuentra reducida por acción del factor depresor del miocardio. Esto resulta en una fracción de eyección disminuida y una dilatación ventricular. Existe como consecuencia una mala distribución del flujo sanguíneo (oxígeno) a los tejidos, con el consiguiente desarrollo de acidosis láctica.

### Choque tardío

Este clásicamente se caracteriza por disminución del gasto cardíaco como consecuencia del incremento de la RVS (poscarga) y el agravamiento de la función miocárdica. El incremento de la RVS se debe a vasoconstricción, provocada por las catecolaminas circulantes y las prostaglandinas vasoactivas (tromboxanos). Pareciera que la mayoría de pacientes mantienen una disminución de la RVS que se debe a la vasoconstricción provocada por la depleción de catecolaminas y tromboxanos. En este estadio, la perfusión tisular inadecuada no responde a los bolos de líquido intravenoso, por lo cual son necesarios agentes inotrópicos y vasoactivos, para mantener una presión sanguínea adecuada.

### Choque en fase final

Es el periodo de agravamiento de la hipotensión, la cual no responde al tratamiento convencional con líquidos y agentes inotrópicos y vasoactivos, y es cuando ocurre daño irreversible de órgano terminal.

## Repercusiones fetales

Con todo lo que ya hemos discutido, vemos que una mujer embarazada es más susceptible a los efectos de la sepsis, por lo tanto el feto también tiene un alto riesgo. El riesgo fetal no parece debido al efecto directo de la infección o de las endotoxinas, sino a que estas causan una disminución en el flujo útero placentario, lo cual origina un incremento de las contracciones uterinas. El resultado final es la disminución del flujo sanguíneo fetal, lo cual se asocia con riesgo de hipoxia y acidosis fetal, así como de trabajo de parto prematuro. Si todo esto es lo suficientemente grave, puede concluir con sufrimiento fetal y muerte; no obstante los intentos de provocar el nacimiento del feto empeoran el estado materno fetal y no están indicados a menos que el choque séptico sea originado por una corioamnionitis. Debe siempre recordarse que *el mejor tratamiento para el feto es mejorar la condición materna.*

## Efectos del choque séptico sobre los órganos blanco

El daño de órgano terminal es causado por la combinación de los efectos de la hipoxia tisular y la respuesta inflamatoria del organismo. En la población en general, la mortalidad está muy influida por el tipo y la cantidad de órganos lesionados. Si hay tres o más órganos afectados, el índice de mortalidad se eleva tanto como de 85% a 100%. El síndrome de distrés respiratorio del adulto ocurre en 25% de los casos de choque séptico y conduce a hipoxemia registrando una tasa de mortalidad de 50%. La trombocitopenia ocurre en 50% de los pacientes, pero solo 5% desarrolla coagulación intravascular diseminada (CID). La CID es más frecuente en la sepsis por Gram negativos, los aumentos de las pruebas de función hepática son moderados. Si hay isquemia severa, puede ocurrir daño hepático grave y las pruebas de función hepática en este caso son sumamente elevadas, encontrando a menudo hipoglucemia marcada como consecuencia del fallo en la gluconeogénesis, lo cual es un hallazgo de mal pronóstico. Los sistemas cardiovascular y pulmonar son los principales órganos causantes del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo cual resulta lógico por la enorme cantidad de tejido endotelial con la que cuentan, pero el origen no es en estos, sino en la circulación mesentérica, donde se producen grandes cantidades de factor de necrosis tumoral (FNT), uno de los puntos de partida para la lesión panendotelial.

## ANÁLISIS DE LAS PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Fiebre

Es un signo frecuente de comienzo, suele ser hética o en agujas. Puede estar ausente en pacientes urémicas, con insu-

ficiencia cardíaca o en tratamiento con corticoides. En estadios avanzados cede para dar paso a la hipotermia.

### Alteraciones hemodinámicas

Taquicardia, hipotensión leve, retardo del llenado capilar y choque.

### Alteraciones hepáticas

Tipo colestático, ictericia, hepatomegalia, aumento de la bilirrubina que si aumenta bruscamente a expensas de la indirecta es signo de hemólisis.

### Daño renal

La oliguria es la respuesta inicial a la disminución de la perfusión sanguínea del riñón en respuesta a la hipovolemia. Mas tarde podrá instalarse una insuficiencia renal aguda.

### Alteraciones del sistema digestivo

Es frecuente el íleo funcional. Las hemorragias del tracto gastrointestinal son más frecuentes a nivel gástrico, producto de la isquemia de la mucosa.

### Alteraciones del sistema nervioso central

Por alteraciones del sensorio hay excitación, irritabilidad, depresión y confusión, algunas veces puede existir agresividad, todo debido a hipoxia cerebral. Las pacientes pueden presentar bradipsiquia todo lo cual es de naturaleza funcional y reversible con la mejoría del cuadro infeccioso, referido como encefalopatía vinculada con la sepsis.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico temprano de sepsis o choque séptico depende de que el médico mantenga una vigilancia estrecha y un alto grado de sospecha, cuando está al cuidado de una paciente febril, con signos tempranos inespecíficos como taquicardia, taquipnea, inestabilidad térmica, hiperdinamia, vasodilatación y cambios en el estado mental, una paciente con estas fascies tóxicas como suele decirse, especialmente cuando tiene un alto riesgo de choque séptico debe tener un diagnóstico y tratamiento lo más temprano posible, pues solo ello ha mostrado alcanzar una mayor y mejor sobrevida para estas mujeres, debe no obstante realizarse un buen diagnóstico diferencial en estos casos, ya que existen otras entidades clínicas que pueden causar choque, sin ser este séptico, pero sí distributivo como el anafiláctico.

En general, las bases para el diagnóstico del choque séptico pueden resumirse en cinco hallazgos:



1. Aumento del gasto cardíaco en presencia de disminución de la presión arterial
2. Disminución del consumo periférico de oxígeno
3. Disminución de la resistencia vascular sistémica
4. Disminución de la fracción de eyección ventricular
5. Insuficiencia de múltiples órganos.

Ahora bien, en relación con los criterios clínicos que definen la sepsis en el embarazo, se puede afirmar lo siguiente: la sepsis es una entidad clínica multifacética, y en pacientes embarazadas, al igual que en el resto de la población, una única definición no es suficiente. En 2001, una conferencia de consenso (18) concluyó que la sepsis en pacientes no embarazadas, o mejor, en pacientes en general, es un síndrome clínico que se caracteriza por infección y una respuesta inflamatoria sistémica, definida por la presencia de al menos dos de los siguientes signos:

- Temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  ó  $< 36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca mayor de 90 latidos/minuto
- Taquipnea ( $> 20/\text{minuto}$ )
- $\text{Pa CO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Leucocitosis ( $> 12.000 / \text{mm}^3$ ), o leucopenia ( $< 4.000 / \text{mm}^3$ ), o  $> 10\%$  de bandas.

Otros elementos clínicos que también conducirán al médico a pensar en el diagnóstico de choque séptico son:

- Evidencia clínica de un foco de infección
- Perfusión inadecuada de órganos, evidenciados por: función cerebral alterada o pobre, hipoxemia ( $\text{PAO}_2 < 85 \text{ mmHg}$ ), elevación del lactato en plasma y oliguria ( $< 30 \text{ ml/h}$  ó  $0,5 \text{ ml/kg/h}$  de orina).

La aplicación de estos criterios en las mujeres embarazadas con sospecha de sepsis resulta problemática debido a los cambios fisiológicos asociados a la gestación: el conteo de glóbulos blancos aumenta durante el transcurso del embarazo y la temperatura materna puede aumentar durante la analgesia neuroaxial del trabajo de parto. El diagnóstico de sepsis durante en trabajo de parto puede ser un reto, en tanto que la frecuencia respiratoria y la frecuencia cardíaca aumentan significativamente con el esfuerzo y el estrés. Ahora bien, es importante tener en cuenta que la mayoría de las pacientes que desarrolla bacteriemia no desarrolla sepsis. La bacteriemia no es una condición necesaria para desarrollar sepsis porque la infección local de igual forma puede iniciar una respuesta inflamatoria.

El enfoque diagnóstico con base en algunos estudios realizados y en las recomendaciones de la Campaña para sobrevivir a la sepsis de 2002 (19, 20) teniendo en cuenta algunas advertencias que aplican para la población obstétrica y son importantes de mencionar:

- La historia clínica y examen físico completos son cruciales para evaluar las fuentes potenciales de infección.

- Los cultivos son importantes; idealmente se deben obtener antes de iniciar antibioticoterapia, para identificar los patógenos sospechosos, monitorizar la efectividad de la terapia, y para guiar el uso apropiado de antibióticos.

Teniendo en cuenta la medicina basada en la evidencia, como ya se ha dicho una recomendación grado D soporta la práctica de obtener 2 hemocultivos, con al menos una muestra de sangre periférica y otra proveniente del acceso central si es posible (21). Si la condición clínica lo permite, deben obtenerse cultivos de lugares adicionales, incluyendo la orina (urocultivo), heridas, secreciones respiratorias y líquido cefalorraquídeo. Idealmente, los cultivos deben obtenerse antes de iniciar antibioticoterapia para identificar claramente los patógenos causantes del cuadro clínico, monitorear la efectividad del tratamiento, y para guiar apropiadamente el uso de antibióticos. Debe practicarse amniocentesis en mujeres embarazadas que cursen con trabajo de parto pretérmino, ruptura prematura de membranas o sospecha de corioamnionitis, para obtener cultivo, tinción de Gram, conteo leucocitario y niveles de glucosa del líquido amniótico que fue obtenido mediante amniocentesis. Mientras el resultado del cultivo puede tomar días, los otros marcadores están disponibles en horas o incluso minutos. De acuerdo con la experiencia de algunos estudios, los cultivos endometriales obtenidos por vía transcervical están frecuentemente contaminados con flora vaginal normal, particularmente anaerobios, y no resultan útiles, la muestra endometrial transcervical se ha descrito como una buena opción de estudio en mujeres en el postparto (22). En algunos hospitales, puede disponerse de la determinación de citoquinas proinflamatorias ( $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{IL-1}$  y  $\text{IL-6}$ ).

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la mujer embarazada con choque séptico, obliga a adaptar todos los principios terapéuticos, a los cambios fisiológicos propios de la gestación, que deben ser de un conocimiento sumamente sólido para el médico tratante, especialmente en lo que respecta a cambios hemodinámicos relacionados con el gasto cardíaco inicialmente aumentado en el embarazo, equilibrio ácido básico en relación con los ajustes fisiológicos propios del embarazo como la alcalemia, el descenso del bicarbonato y de los niveles de dióxido de carbono debido a una alcalosis respiratoria compensada: por último, la hipotensión ortostática, considerada habitualmente un signo cardinal de hipovolemia, resulta difícil de valorar en la gestante, ya que su incidencia aumenta en el embarazo normal, debido a la obstrucción del flujo sanguíneo por el útero grávido.

Sabemos que en condiciones normales, el índice de disponibilidad de oxígeno ( $\text{IDO}_2$ ) oscila alrededor de 600

ml/min/m<sup>2</sup>, mientras que el índice de extracción (ErO<sub>2</sub>), en estas mismas condiciones es de 25%, la fisiopatología ya nos ha mostrado que en aquellas condiciones en las que hay disminución en la disponibilidad de oxígeno, la respuesta orgánica es el aumento en la extracción del mismo, esto sucede hasta llegar a un plateau, y ya no hay un aumento en la extracción, este punto se denomina punto crítico y marca el inicio del metabolismo anaeróbico, con la consecuente acidosis láctica, debido a esto, los objetivos básicos del tratamiento son:

1. Mantener un gasto cardíaco normal, logrando un IC (índice cardíaco) mayor o igual a 4,5 l/min/m<sup>2</sup>
2. Mejorar la perfusión y oxigenación de órgano terminal para mantener una DO<sub>2</sub> (disponibilidad de oxígeno) entre 600-1000ml/min/m<sup>2</sup>
3. Alcanzar una VO<sub>2</sub> (consumo de oxígeno) igual o mayor a 170 ml/min/m<sup>2</sup>
4. Detección precoz y control del foco séptico
5. Mantener una ventilación adecuada, si es necesario soporte ventilatorio
6. Vasopresores e inotrópicos
7. Cuidados de soporte (profilaxis trombosis venosa profunda, soporte nutricional, profilaxis de úlceras por estrés, corticoides, hemofiltración)
8. Tratar las lesiones de órgano terminal que se presenten
9. Terapia de sostén hasta que el daño se resuelva
10. Parto como último recurso a menos que exista corioamnionitis.

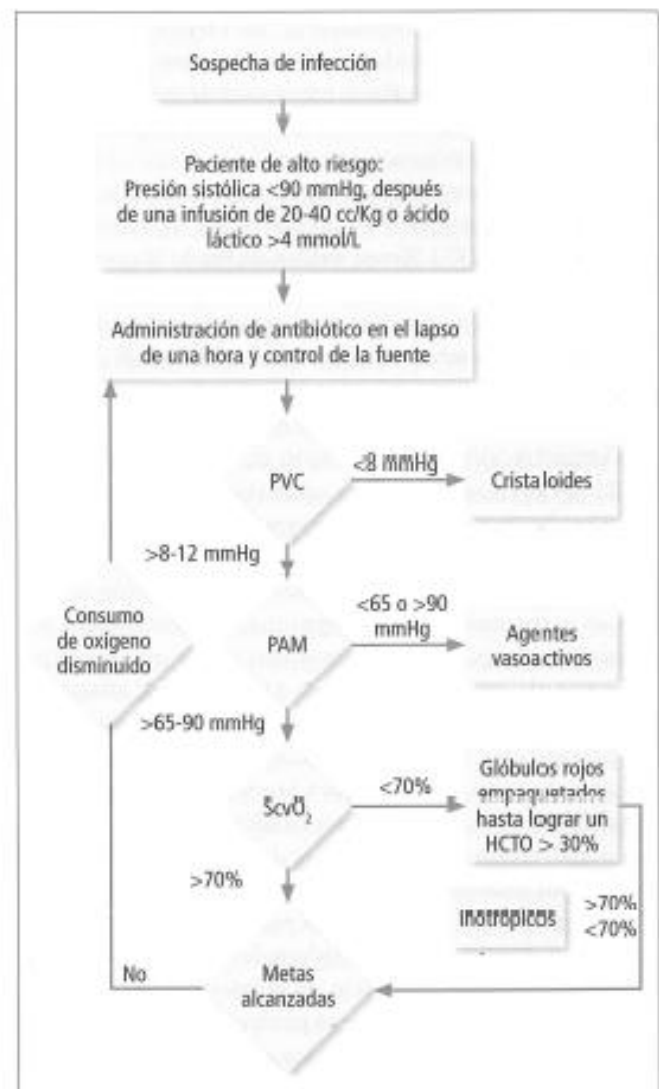
Es necesario efectuar una valoración clínica rápida, del estado de la madre y del feto, obteniendo muestras que ayuden al diagnóstico de cualquier posible infección predisponente, las medidas terapéuticas inmediatas en este caso son:

1. Identificación del foco séptico, lo cual incluye medidas para identificar al germen
2. Canalizar una vía venosa y perfundir cristaloideos
3. Monitorizar los signos vitales materno-fetales.

### REANIMACIÓN INICIAL (FLUIDOTERAPIA)

Las directrices terapéuticas la Campaña para sobrevivir a la sepsis (Surviving Sepsis Campaign), han sido desarrolladas tanto para la reanimación temprana (primeras 6 horas) como para el manejo (6 a 24 horas) según los principios de la medicina basada en la evidencia. Una visión general de la terapia dirigida a metas (EGDT-Early Goal Directed Therapy) (figura 1) ha establecido que la implementación de esta modalidad de tratamiento mejora la supervivencia y es costo-efectiva en una variedad de aspectos. No obstante, cabe aclarar que algunos autores disienten de esta afirmación. Una vez que se sospecha sepsis grave, el tratamiento dirigido por objetivos ha demostrado que mejora la super-

vivencia, de acuerdo con evidencia grado B. También existe evidencia grado B que sugiere que durante las primeras 6 horas de la reanimación (tratamiento inicial) los objetivos deberían incluir todos los siguientes: presión venosa central (PVC) de 8 a 12 mmHg, presión arterial media superior o igual a 65 mmHg, diuresis superior a 0,5 ml/kg/h y saturación de oxígeno venosa central (vena cava superior) o venosa mixta superior o igual a 70%. Estos objetivos se establecieron en las pacientes no embarazadas. Tanto los cristaloideos como los coloides pueden utilizarse para la expansión de volumen, de acuerdo con una evidencia grado C. Los cristaloideos tienen un mayor volumen de distribución y pueden ocasionar más edema que los coloides.



**Figura 1.** Reanimación inicial de la sepsis. PVC: Presión venosa central; AM: Presión arterial media; ScvO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno venoso central. Tomada de Guinn D, Abel D, Tomlinson M. Early Goals Directed Therapy for Sepsis during Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2007; 34: 459-479.



Inicialmente, pueden requerirse grandes cantidades de líquido (6-10 l) (23). Para juzgar la respuesta clínica a la carga de líquidos puede utilizarse la presión arterial, la frecuencia del pulso, la diuresis, la saturación de oxígeno y el estado fetal.

La presión venosa central (PVC) y la presión arterial pulmonar enclavada (PAP) miden las presiones cardíacas de llenado. En las embarazadas, la PVC y la PAP no están relacionadas de manera fiable. La PVC puede encontrarse normal en gestantes con disfunción ventricular izquierda o edema pulmonar. Por el contrario, puede aumentar en mujeres sin evidencia de edema pulmonar (24). Podemos entonces utilizar la PVC para guiar la reposición de fluidos en caso de sospecha de sepsis en mujeres con PVC baja y evidencia de hipoperfusión tisular. Así mismo, es conveniente considerar la utilización de un catéter en la arteria pulmonar en embarazadas sépticas con preeclampsia y/o cardiomiopatías, en las que la expansión de volumen puede incrementar el riesgo de síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) y edema pulmonar (24).

Las pacientes sometidas a ventilación mecánica pueden requerir un objetivo de PVC más elevado, de alrededor de 12 a 15 mmHg (25). Existe evidencia grado B que sugiere que, si las pacientes no responden a la expansión de volumen y si no se consigue una saturación de oxígeno venosa central o venosa mixta mayor o igual a 70% en el curso de las 6 horas del diagnóstico, estará indicado transferir concentrados de hemáties para elevar el hematocrito a 30% y/o la administración de una infusión de dopamina (máximo de 20 µg/kg/min). No existe contraindicación para la utilización de inotropos y/o vasopresores en las pacientes grávidas. Las infusiones se dosifican de manera ascendente para conseguir el incremento buscado en la presión arterial y/o el gasto cardíaco. La dopamina, el inotropo de primera elección para las pacientes con sepsis que muestran evidencia de bajo gasto cardíaco a pesar de las adecuadas presiones de llenado, es un potente inotropo con modestas propiedades vasodilatadoras. Los dos fármacos específicamente recomendados para la sepsis con hipotensión refractaria en la *Surviving Sepsis Guidelines* son la dopamina y la noradrenalina. Cuando se usa dopamina, generalmente se logra un incremento en la presión arterial media y en el gasto cardíaco. La noradrenalina mejora la presión arterial media. La dopamina y la noradrenalina pueden reducir el flujo sanguíneo en la periferia, en el intestino y en el útero. Por esta razón es necesaria una monitorización cuidadosa. Puede considerarse la vasopresina como alternativa en las pacientes con choque refractario, la cual se administra a un ritmo entre 0,01 y 0,04 U/min (26).

## ANTIBIOTICOTERAPIA

La selección inicial del antibiótico se basa en la historia de la paciente, alergias conocidas, exploración física, enferme-

dad subyacente y situación clínica. También es importante conocer los gérmenes extra e intrahospitalarios y su resistencia a los antibióticos antes de iniciar el tratamiento. En las pacientes con sepsis grave o choque séptico se iniciará un antibiótico de amplio espectro mientras llegan los resultados de los cultivos. Sin embargo, la mayoría de estas pacientes tiene hemocultivos negativos, lo cual es muy frecuente en el embarazo. Si el hemocultivo es positivo, se debe actuar con cautela dependiendo de la evolución clínica de la gestante.

La mayor parte de las infecciones durante el embarazo y puerperio son polimicrobianas. (27). Combinando los resultados de los cultivos, se puede decidir si se continúa con la antibioticoterapia iniciada, reducirla, interrumpirla o agregar otro fármaco. Podemos también consultar con un infectólogo. La selección del régimen apropiado en el embarazo se complica más por diferentes factores: la hemodilución fisiológica ocasiona un volumen incrementado de distribución y cambios en la absorción, los cuales pueden afectar los niveles séricos de los fármacos. En general, los antibióticos son eliminados primariamente por excreción renal, lo que da lugar a niveles séricos inferiores del fármaco durante el embarazo, en comparación con los correspondientes a las mujeres no gestantes. Además, la vida media de la mayoría de antibióticos se ve reducida. La mayoría de los antibióticos tienen un paso transplacentario en función de sus propiedades fisicoquímicas. Es recomendable, al escoger un régimen antibiótico, intentar maximizar la efectividad y minimizar el riesgo fetal. Sin embargo, puede haber casos específicos en los que el mejor fármaco para la madre puede no ser seguro para el feto. En estas situaciones, se recomienda evaluar adecuadamente y de forma individual cada caso, no obstante, la mayoría de antibióticos son seguros para su utilización durante el embarazo. Sin embargo, debemos evitar tetraciclinas, fluoroquinolonas y el estolato de eritromicina. En las embarazadas con sepsis e infecciones obstétricas, la mayoría son por una flora mixta, (Gram positivos, Gram negativos y anaerobios). Es por ello que inicialmente debemos emplear antibióticos de amplio espectro, utilizando dos o tres fármacos (tabla 1).

**Tabla 1.** Esquema de antibióticos en choque séptico obstétrico.

Alternativa 1	Ampicilina sulbactam + Gentamicina + Clindamicina o Metronidazol EV
Alternativa 2	Imipenem cilastatina + Vancomicina o Clindamicina EV
Alternativa 3	Ceftriaxona + Amicacina + Metronidazol (recomendable en caso de aborto séptico) o Clindamicina EV
Alternativa 4	Piperacilina + tazobactam EV
Alternativa 5	Nafcilina + Vancomicina (Si hay infección del sitio quirúrgico o choque tóxico) EV

EV: Endovenoso.

La primera medida terapéutica recomendada es iniciar medidas de reanimación con líquidos y terapia antibiótica precoz, buscar el foco específico de la infección para su control efectivo, de ser posible erradicándolo a la mayor brevedad sobre todo cuando hay necrosis de partes blandas o de tejido intestinal (28). La mayoría de infecciones obstétricas son tributarias de la realización de medidas de control. Las gestantes con corioamnionitis deben tener un parto tan pronto como sea posible, independientemente de la edad gestacional y la vía del parto debe ser considerada de acuerdo al criterio clínico del obstetra. En las gestantes con cérvix favorable o que están en trabajo de parto espontáneo se prefiere el parto vaginal. Si se considera que una inducción será prolongada, la cesárea puede ser una mejor opción en la paciente hemodinámicamente estable. La anestesia general está indicada en los casos en los que sea preciso un parto urgente o está indicada la cesárea y la paciente se encuentra inestable hemodinámicamente. Es esencial una preoxigenación y una inducción de secuencia rápida con presión sobre el cricoides para controlar la vía aérea y reducir el riesgo de broncoaspiración. Las pacientes que desarrollan fallo respiratorio y sepsis después de una convulsión o después de la intubación deben recibir cobertura antibiótica para evitar una neumonía por aspiración.

El drenaje de abscesos puede realizarse a cielo abierto o por punción guiada con ultrasonido o tomografía. La debridación de los tejidos desvitalizados (que son medio propicio para la proliferación bacteriana, debe hacerse de preferencia, salvo en el caso de la fasciitis necrotizante, hasta que esté bien demarcada la línea de separación con los tejidos sanos, a fin de evitar sangrados innecesarios durante el procedimiento.

El uso de corticoides en la sepsis es controversial. La Surviving Sepsis Campaign recomienda el uso de corticoides intravenosos (hidrocortisona 200-300 mg/d durante 7 días en tres o cuatro dosis o mediante infusión continua) en pacientes con choque séptico que requieren vasopresores. Esta recomendación está apoyada por evidencia grado A (22). La hidrocortisona no está contraindicada en el embarazo. En general, la mayoría de los autores aconsejan el tratamiento empírico con corticoides en la paciente embarazada séptica. Si el embarazo se encuentra entre 25 y 34 semanas se recomienda administrar glucocorticoides: betametasona (12 mg IM cada 24 horas en dos ocasiones) o dexametasona (6 mg im cada 6 horas en cuatro ocasiones).

El uso de proteína C activada humana recombinante también es controvertido, se ha descrito en pacientes con un riesgo elevado de muerte (fracaso multiorgánico, choque séptico o SDRA inducido por sepsis) (evidencia grado D) (29). Se ha reportado con la proteína C activada humana recombinante un aumento del riesgo de hemorragia por lo cual está contraindicada en pacientes con hemorragia activa o cirugía reciente (en los últimos 30 días) (29). También se desconocen los efectos fetales y neonatales de estos fármacos.

Las transfusiones se aconsejan cuando la hemoglobina es inferior a 10 g/dl (evidencia grado B), especialmente cuando está cerca la finalización del embarazo. Si no hay evidencias de hemorragia. Estas gestantes no se deben transfundir, a menos que tengan plaquetas inferiores a 5.000/mm<sup>3</sup>, hasta lograr niveles por encima de 50.000/mm<sup>3</sup> especialmente en pacientes candidatas para cirugía o procedimientos invasivos.

En toda paciente con sepsis hay un riesgo alto de desarrollar una lesión pulmonar inducida por sepsis y SDRA (síndrome de distrés respiratorio del adulto) por lo cual es importante el inicio de una ventilación protectora del pulmón. Se sugiere utilizar volúmenes corrientes bajos (6 ml/kg de peso corporal), manteniendo presiones plateau al final de la inspiración inferiores a 30 cmH<sub>2</sub>O (evidencia grado B) (29). Para lograr esto la hipercapnia permisiva (permitir una PaCO<sub>2</sub> por encima de la normal) puede ser útil. Vale aclarar que estos objetivos se establecieron en pacientes no gestantes. Si se introducen lentamente, los incrementos en el dióxido de carbono son bien tolerados en ausencia de elevación de la presión intracraneal o de acidosis metabólica grave. Durante la gestación la PaCO<sub>2</sub> normal es de 26 a 32 mmHg, el bicarbonato sérico está entre 18 y 21 mEq/l y la alcalosis respiratoria asociada con el embarazo es fundamental para que se produzca la difusión de dióxido de carbono desde el feto a la madre. Con el paso del tiempo, el feto adquiere la capacidad de incrementar la producción de bicarbonato en los riñones y adaptarse a la acidosis respiratoria. Por esta razón es muy probable que la ventilación mecánica con mayores volúmenes corrientes sea bien tolerada por el feto en la mayoría de casos. Esta hipercapnia durante períodos prolongados puede resultar en acidosis fetal y si también existe hipoxia fetal, puede producirse disfunción miocárdica y muerte fetal. A menores complicaciones respiratorias maternas, mejores son los resultados fetales y neonatales.

Por otra parte, las recomendaciones definitivas sobre terapia respiratoria no son muy fuertes. Las pacientes que necesitan ventilación mecánica en su mayoría necesitan analgesia, relajación y sedación, lo cual implica el uso de analgésicos, sedantes o bloqueadores neuromusculares. Todos estos fármacos pueden cruzar la placenta y dar lugar a una reducción de la variabilidad cardíaca fetal y a depresión de los movimientos fetales lo que dificulta la evaluación fetal. Es recomendable intentar minimizar la sedación y/o la parálisis para evitar complicaciones y evaluar el estatus neurológico.

La hiperglucemia es una complicación habitual de la sepsis. Deben utilizarse infusiones de insulina para mantener la glucemia por debajo de 150 mg/dl (evidencia grado D). En las pacientes quirúrgicas, el mantenimiento de los niveles glucémicos entre 80 y 110 mg/dl mejoraron las tasas de supervivencia. Estos objetivos son apropiados para las mujeres embarazadas. Es importante la monitorización frecuente para evitar la hipoglucemia y la cetosis.



Durante el embarazo y el periodo posparto existe riesgo incrementado de trombosis, este riesgo se incrementa aún más en las pacientes sépticas, por lo cual es aconsejable el uso de heparina no fraccionada o de bajo peso molecular.

No se indicarán drogas vasoactivas para mejorar la situación hemodinámica si la expansión de la volemia no fue aún iniciada o resultó insuficiente. Si una vez obtenida una presión venosa central normal, no se alcanzó una TAM (tensión arterial media) de 65 mmHg o mayor, deberá iniciarse de inmediato la infusión de drogas inotrópicas o vasopresoras.

En presencia de bajo volumen minuto se optará por iniciar la infusión de drogas inotrópicas. Se optará por aquella droga capaz de incrementar el índice de trabajo ventricular sistólico, y elevar la resistencia vascular periférica hasta obtener una tensión arterial media adecuada, con incremento del índice cardíaco. Con elevado índice cardíaco e hipotensión arterial, las drogas vasoconstrictoras tienen indicación clara en estos casos. El resultado final dependerá del balance entre el efecto vasoconstrictor regional, en particular el feto-placentario, y el beneficio que resulta de una mejor perfusión orgánica al aumentar la tensión arterial y el gasto cardíaco. Se preferirá el uso de drogas inotrópicas antes que las de acción vasoconstrictora de ser posible.

La droga inicial suele resultar la dopamina. El motivo de su elección reside en sus efectos sobre el gasto cardíaco además de resultar vasoconstrictora con dosis mayores de las referidas. Sus aspectos negativos son principalmente su efecto taquicardizante, arritmógeno y su respuesta variable sobre el flujo esplácnico, incluyendo el fetoplacentario. Otros vasopresores también pueden ser utilizados para el manejo del choque, recordando que el orden de su uso es: dopamina, norepinefrina y vasopresina preferentemente.

Es aconsejable también la profilaxis de la úlcera de estrés. Para ello son útiles los inhibidores de los receptores H2 (evidencia grado A). La inmunonutrición debe administrarse por vía enteral cuando sea posible de forma inmediata, esto disminuye la posibilidad de translocación bacteriana y de neumonía nosocomial, especialmente la asociada a ventilación mecánica (18). Cuando existe contraindicación para inmunonutrición enteral, puede administrarse alimentación parenteral periférica o central considerando las demandas calóricas y nutricionales requeridas durante el embarazo.

### Monitorización fetal e intervenciones obstétricas

Las gestantes con sepsis deben permanecer en monitoría materno-fetal continua que garantice el diagnóstico precoz de alteraciones tanto en la madre como en el bienestar fetal. Si el embarazo está muy lejos de la viabilidad, la prioridad es la salud materna. Cuando el embarazo está entre 26 a 32 semanas la conducta de interrumpir el embarazo se realizará en una unidad que tenga disponibilidad de cuidado intensivo neonatal y, si es posible, después de 48 horas de que

la paciente haya recibido la última dosis de glucocorticoide para maduración pulmonar fetal.

Si el embarazo es de término, o, cerca de este debe finalizarse una vez se estabilice la paciente.

Debemos recordar que siempre una intervención quirúrgica en una mujer gestante incrementa la morbilidad tanto materna como perinatal.

### RESUMEN

La sepsis es la 3ra causa de muerte materna en los países en vía de desarrollo (después de preeclampsia y hemorragia, sobre todo posparto). Las infecciones bacterianas más asociadas con sepsis en el embarazo y posparto son el aborto séptico, corioamnionitis, endometritis posparto, tromboflebitis séptica, apendicitis, colecistitis, pielonefritis, neumonía y fasciitis necrotizante.

Los gérmenes más frecuentes son los bacilos gramnegativos (*E. Coli*, *klebsiella*, *proteus* especies, *pseudomonas* y *haemophilus*), Cocos Gram positivos (*estreptococos A, B, C*, *neumococos* y *estafilococos*) y los anaerobios (*Clostridium*, *fusobacterium*, *bacteroides*, *peptococos* y *peptostreptococos*).

Las estrategias para el manejo del choque séptico en el embarazo se pueden resumir en:

- Resucitación inicial y soporte hemodinámico con monitoría continua materna y fetal
- Evaluación diagnóstica e identificación del foco séptico para remoción lo más rápido posible después de la estabilización.
- Antibióticos de acuerdo con los gérmenes más probables. Continuarlos después de acuerdo con la respuesta clínica y resultados de hemocultivos.
- Medidas de soporte adicionales, control del estado hemocardiocirculatorio.
- Finalización del embarazo.

Recordar que una asistencia de calidad en la embarazada con sepsis requiere la integración de un equipo multidisciplinario en el cual están el obstetra intensivista, el internista, el perinatólogo, el infectólogo, el anestesiólogo e incluso el neonatólogo, especialmente a la hora de decidir el momento del embarazo en una gravidez de pretérmino. Este equipo, coordinado por el obstetra intensivista, con una terapia bien dirigida en el manejo de la sepsis obstétrica optimiza los resultados maternos y perinatales.

### REFERENCIAS

1. Chang J, Elan-Evans LD, Berg CJ, et al. Pregnancy related mortality surveillance United States 1991-1999 MMWR surveillance Summ 2003; 52; 1-8.
2. Hannah K, Joke M. Schutte, Joost J. Zwart N, Nicco WE, Schuitemaker, et al. Maternal mortality and severe morbidity

- from sepsis in the Netherlands. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009.
3. Dolea C, Stein S. Global burden of maternal sepsis in the year 2000. Evidence and information for policy. Geneva: World Health Organization; 2003. Disponible: [http://www-who.int/entity/healthinfo/statistics/bob\\_maternal\\_sepsis](http://www-who.int/entity/healthinfo/statistics/bob_maternal_sepsis).
  4. Vázquez DM, Estenssoro E, Canales JS, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetrics patient requiring ICU admission. *Chest* 2007; 131: 718-24.
  5. Saez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts and terminology. *J pediat* 1993; 123: 497-508.
  6. Peterson C, Hedges S, et al. Suppressed antibody and interleukin responses to acute pyelonephritis in pregnancy. *Kidney Int* 1994; 45(2): 571-7.
  7. Nathan L, Dozier B, Sprauve M. Bacteremia in obstetrics. The Emory University/Grady Memorial Hospital experience. *Am J Obstetrics Gynecol* 1996; 174: 389.
  8. Lee W, Clark SL, Cotton DB. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstetric Gynecology* 1998; 159: 410-416.
  9. Cavanaugh D, Knuppel RA, et al. Septic shock and the obstetrician gynecologist. *South Med J* 1982; 75: 809-813.
  10. Cole DE, Taylor TL, McCullough DM, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in pregnancy. *Crit Care Med* 2007; 33 (Suppl.): S 269-78.
  11. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis induced organ dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35(10): 2408-16.
  12. Blanco JD, Gibbs RS, Castañeda YS. Bacteremia in obstetrics: Clinical course. *Obstet Gynecol* 1991; 58: 621-626.
  13. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, et al. Incidence treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 730-5.
  14. Ledger WL, Norman M, Gee C, et al. Bacteremia in obstetric gynecologic service. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 201-12.
  15. Lachman E, Pitsou SD, Gaffing SL. Anti-lipopolysaccharide immunotherapy in management of septic choque in obstetric origin. *Lancet* 1995; 2:981-983.
  16. Greenman RL, Schein RMH. A controlled Clinical Trial of ES murine monoclonal IgM Antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991; 266: 1097-1102.
  17. Cerna-Barco J, Coronado-Campos I. Sepsis severa y choque séptico en ginecología y obstetricia. En: Pacheco J, Ed. *Ginecología, obstetricia y reproducción*. 2a. edición. Lima; 2007. p. 571-7.
  18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al, for the international Sepsis Definitions Conference. The 2001 SCCM / ESICM / ACCP / ATS / SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250.
  19. Galvano S, Camann W. Sepsis and Acute Renal Failure in Pregnancy. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 108(2): 572-575.
  20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic choque: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327.
  21. Guinn D, Abel D, Tomlinson M. Early Goals Directed Therapy for Sepsis during Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007; 34: 459-79.
  22. Catanzarite V, Willms D, Wongs D, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome in pregnancy and puerperium: causes, courses and outcomes. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 760-4.
  23. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(3): 858-73.
  24. Otero RM, Nguyen HB, Huang DY, et al. Early goal directed therapy in severe sepsis and septic shock, revisited, concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 2006; 130(5): 1579-95.
  25. Fathima Paruk. Infection in obstetric critical care. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2008; 22(5): 865-883.
  26. Rivers E. The outcome of patients presenting to the emergency department with severe sepsis or septic choque. *Crit Care* 2006; 10: 154.
  27. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guideline for Management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004; 30: 336-55.
  28. Annane D, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fluorocortisone on mortality of patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288(7): 862-71.
  29. Van Cromphaut S, Wilmer A, Vander Berghe G, et al. Management of sepsis. *N. Engl J Med* 2007; 356: 1179-80.