

SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO EN OBSTETRICIA

El concepto de infección abarca a todo proceso patológico causado por la invasión de tejidos, líquidos o cavidades normalmente estériles por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos, (Levy 2003).

Entre 0,4 y 0,9% de las gestantes requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos por infecciones graves vinculadas con el embarazo y el puerperio. En países desarrollados, la mortalidad materna por sepsis posee una prevalencia de 6,4 casos por cada millón de nacimientos (Male 2000).

Respuesta del organismo materno frente a la infección

La respuesta defensiva del huésped, en este caso el organismo materno, ante la presencia de una noxa de variada naturaleza, como es el caso de una infección, genera una reacción defensiva que se denomina *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* o SIRS (Maupin 2002, Rangel-Fausto 1995). En la práctica asistencial, el diagnóstico de establece por la presencia de dos o más de los siguientes criterios, de comienzo agudo:

- Temperatura > 38°C ó < 36°C
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min
- Frecuencia respiratoria > 20/min o PaCO₂ < 32 mmHg
- Leucocitosis > 12.000/mm³, < 4.000/mm³ ó > 10% en banda

Siempre que estos síntomas no se expliquen por otras causas específicas como dolor, insuficiencia cardíaca o anemia, entre otras (Jaimés 2003).

Esta respuesta materna es normal y necesaria para contrarrestar la infección, pero si la misma resultare exagerada el daño multiorgánico será evidente. La presencia de SIRS resulta de la presencia en la sangre de diversas sustancias intermediarias liberadas por los macrófagos y monocitos luego de recibir una señal, por ejemplo una endotoxina, una vez que las defensas locales fueron superadas. Los intermediarios pro-inflamatorios más importantes son el factor de necrosis tumoral (TNF), las interleuquinas (IL) 1, 2, 6 y 8 y el interferón gamma (Balk 2004).

El principal órgano blanco de estos mediadores es el endotelio (Balk 2004). Uno de los efectos principales es la síntesis endotelial de grandes cantidades de óxido nítrico (NO), responsable entre otros, de la vasodilatación sistémica y de la depresión de la función ventricular, acciones

favorecedoras para el desarrollo del shock séptico (Marik 2001).

A estos efectos deletéreos, se suma la hipo reactividad y la disminución en el número de receptores adrenérgicos cardíacos y vasculares, que genera una "resistencia" relativa al uso de agentes vasopresores.

Las alteraciones de la circulación regional y la activación de la coagulación intravascular conducen al daño isquémico de órganos o *síndrome de disfunción multiorgánica* (Singh 2006).

Las alteraciones de la coagulación se expresan a través de:

- Inhibición de la actividad fibrinolítica
- Incremento de la acción trombínica
- Activación de factores V y VIII
- Reducción de la proteína C
- Disminución de la antitrombina III

Para evitar una respuesta inflamatoria excesiva, el organismo dispone de un sistema modulador anti-inflamatorio. Los intermediarios que forman parte del mismo son:

- Antagonista del receptor de la IL-1
- IL-10
- Receptor soluble para TNF
- Esteroides suprarrenales

En presencia de una infección, la respuesta inicial es predominante pro inflamatoria, transcurridos algunos días, un segundo periodo se caracteriza por inmunodepresión relativa cuando se manifiesta la respuesta anti-inflamatoria (Balk 2004, Gainer 2003).

La intensidad del SIRS frente a una misma noxa, varía entre individuos (factores genéticos). Además esta respuesta posee un efecto amplificador. Un ejemplo sería el caso de una hemorragia obstétrica con shock hipovolémico (primer impacto) que luego se complica con endometritis puerperal (segundo impacto). Con la última agresión, los efectos referidos se magnifican.

En 1991, se estableció un Consenso entre la Sociedad Americana de Cuidados Críticos y el Colegio Americano de Especialistas en Patología del Tórax, para definir algunos términos.

Se considera *sepsis severa* a la presencia de por lo menos una disfunción orgánica en un paciente con *sepsis*, teniendo en cuenta que esta última

resulta de la presencia de la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a una infección. El shock séptico se diagnostica en caso de sepsis con hipotensión refractaria a la expansión de la volemia, con valores promedios de 3.000 a 5.000 ml de cristaloides, que requiere el uso de drogas vasoactivas para corregir esta situación y se sostiene aunque la enferma ya no esté hipotensa por el uso de las mismas. Un lactato sérico > 4 mmol/L como expresión de anaerobiosis tisular, sustenta este diagnóstico.

La ausencia de hipotensión arterial no descarta la existencia de shock séptico (Antonelli 2007). Tal como menciona Hernández Pobleto (2001), el shock séptico es la expresión más extrema e intensa del compromiso micro-circulatorio en la sepsis, siendo una de sus características esenciales la menor capacidad de extracción tisular de oxígeno.

Se describieron las siguientes respuestas clínicas ante la presencia del SIRS seguido de MODS (síndrome de disfunción multiorgánica):

Primeras horas

- Escalofríos
- Hipertermia
- Hipotensión arterial
- Taquicardia

Shock séptico

La presencia de shock séptico durante la gestación es relativamente infrecuente y la mortalidad resulta menor cuando se la compara con pacientes no obstétricas: 0-28% contra 20-50% respectivamente (Sheffield 2004).

Diversos factores, entre los que se mencionan la menor edad promedio y la ausencia de antecedentes patológicos contribuyen a determinar estos resultados.

Etiología

Las infecciones bacterianas son la causa mas frecuente de sepsis (Llewelyn 2001) materna. Los focos sépticos más habituales residen en la región abdomino-pelviana con predominancia de bacilos Gram negativos como agentes etiológicos (Schneider 2004). Mabie (1997), estudió 18 enfermas con shock séptico, con una incidencia de 1:8.338 embarazos, correspondiendo seis casos con origen urinario, 3 enfermas con corioamnionitis, dos con endometritis puerperal y dos con síndrome shock tóxico. Dos tercios de los casos se presentaron durante la gestación y el resto en el puerperio.

Causas de shock séptico en embarazo (Gordon)	
Endometritis post-cesárea	70-85%
Pielonefritis aguda	1-4%
Aborto séptico	1-2%
Endometritis post-parto vaginal	1-4%

- Taquipnea
- 24-48 horas siguientes
- Edema
 - Hiponatremia
 - Disnea
 - Vasodilatación cutánea
 - Rales pulmonares
 - Espiración prolongada

72 horas mas tarde

- Oliguria
- Aumento de la uremia
- Disfunción hepática
- Nauseas y vómitos
- Neutropenia
- Obnubilación

El equipo de salud deberá sensibilizar su nivel de alarma para la pronta detección de estos síntomas y signos, con el fin de solicitar estudios y poner en marcha, con urgencia, el tratamiento correspondiente.

Una serie de factores, como las comorbilidades maternas, podrán alterar la respuesta inmune materna: diabetes, insuficiencia renal o hepática, desnutrición, enfermedades neoplásicas, SIDA; como así también ciertas drogas: citostáticos y corticoides.



Otras causas incluyen apendicitis, colecistitis, tromboflebitis séptica pelviana y las infecciones como consecuencia de procedimientos invasivos: cerclaje infectado, fascitis necrotizante, corioamnionitis post amniocentesis (Guinn 2007). La operación cesárea representa el factor de riesgo mas frecuente para desarrollar sepsis materna (Guinn 2007). La mayor parte de las infecciones postoperatorias se manifiestan a partir del 3-4º día después de la cirugía y suelen ser poli microbianas (Tamussino 2002). Su presencia dentro de las primeras 48 horas en el postoperatorio sugiere la presencia de gérmenes virulentos como el estreptococo beta hemolítico o especies de clostridium (Llewelyn 2001).

El germen aislado con mayor frecuencia correspondió a la Escherichia coli en 11 oportunidades, seguido del estreptococo β hemolítico del grupo B en dos ocasiones; Klebsiella pneumoniae, Clostridium perfringens y estafilococos, los gérmenes completaron la lista de los gérmenes habituales. Las infecciones poli microbianas son frecuentes.

En el ámbito de terapia intensiva, como ocurre con la mayor parte de los pacientes, las infecciones adquiridas nosocomiales están

representadas mayoritariamente por las infecciones endovasculares, urinarias y respiratorias, vinculadas con los métodos invasivos de diagnóstico y tratamiento.

Las bacteriemias ocurren en el 5-10% de las mujeres con corioamnionitis, endometritis postparto o pielonefritis, pero solo el 4-5% de aquellas desarrollan sepsis severa o shock séptico (Foley 1999). La operación cesárea se asocia con mayor prevalencia de bacteriemia que el parto vaginal: 3% versus 0,1% respectivamente.

Cuadro clínico

Fiebre: entendemos por tal, la presencia de temperatura axilar mayor de 37,8° C. Un subgrupo menor, presenta hipotermia menor de 36° C, mientras que otras no modifican la temperatura.

Causas más frecuentes de fiebre en el embarazo

Infección urinaria
Infecciones virales de la vía aérea superior
Infecciones bacterianas de la vía aérea superior
Neumonía bacteriana o neumonitis viral
Gastroenteritis o enterocolitis
Reacciones secundarias a drogas

Estado de conciencia: podrán presentar bradipsiquia, somnolencia, confusión o excitación, de naturaleza funcional y reversible con la mejoría del cuadro infeccioso, referido como encefalopatía vinculada con la sepsis.

Respiración: la hiperventilación con alcalosis resulta habitual, en oportunidades con hipoxemia incipiente por alteraciones en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno. La alteración de la permeabilidad capilar pulmonar conduce a la progresión de la hipoxemia con la aparición de injuria y distrés pulmonar. La neumonía es la causa más frecuente de distrés, resultando frecuente en casos de pielonefritis y de corioamnionitis o endometritis puerperal (Guinn 2007)

Cardiovascular: se demuestra el estado de hipovolemia inicial por incremento de la capacitancia del sistema venoso y el incremento de la permeabilidad capilar. Luego de la expansión de la volemia, resulta habitual el estado hiperdinámico con aumento del índice cardíaco y caída de la resistencia vascular sistémica (Terborg 2001). A pesar del importante volumen de líquido administrado, la presión arterial y el ritmo diurético poco se incrementan. A esta patente hemodinámica se asocia la severa alteración del flujo sanguíneo regional. A pesar del estado hiperdinámico la función ventricular izquierda se encuentra deprimida, la afectación suele ser biventricular y se asocia a dilatación de las cavidades cardíacas (Poelaert 1997). Estas alteraciones aparecen en forma precoz en el curso del shock séptico, en general coincidiendo

con la hipotensión arterial, y resultarían consecuencia de la presencia de sustancias "cardio-depresoras" y alteraciones en los receptores adrenérgicos cardíacos, con cierta refractariedad a la acción hormonal y a las drogas vasopresoras.

Si bien la hipotensión arterial es la respuesta habitual, algunas pacientes mantienen la presión a expensas de una intensa vasoconstricción periférica (Holmes, 2003)

La caída de la resistencia vascular periférica junto a la depresión miocárdica contribuye a la persistencia de la hipotensión arterial, una vez completada la reposición de la volemia. Además, existe una alteración distributiva de los flujos regionales (Sakka 2001). Estas anomalías distributivas del flujo sistémico regional y de la microcirculación junto a los cambios metabólicos celulares, conducen a la caída del consumo de oxígeno sistémico a pesar del elevado gasto cardíaco.

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.

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

Hematológico: Anemia y trombocitopenia son trastornos habituales de observar (Balk 2004). En ocasiones se desencadena una coagulopatía por consumo.

La activación de la coagulación en la sepsis se efectúa predominantemente a través de la vía extrínseca y es inducida por la actividad de los mediadores inflamatorios o los productos bacterianos ingresados a la circulación. El primer paso resulta de la activación del factor tisular en los monocitos y en el endotelio. El factor tisular forma un complejo con el factor VII y a partir del mismo se desencadena la coagulación intravascular. La cascada de reacciones continúa con los factores IX y X que ponen en marcha la vía final común y culmina con la formación de trombina y la activación del fibrinógeno a fibrina. A su vez este sistema posee inhibidores naturales: inhibidor del factor tisular, antitrombina III, sistema fibrinolítico y la proteína C activada. Sobre esta última nos referiremos en el tratamiento del shock séptico.

Estudios complementarios

Se efectuarán los siguientes estudios elementales de laboratorio:

- Hemograma
- Gases en sangre y estado ácido-base
- Electrolitos
- Urea y creatinina
- Glucosa
- Lactato
- Coagulación
- Hepatograma

Dentro de la primer hora de efectuado el diagnóstico de sepsis severa, se complementará con estudios por imágenes que se consideren necesarios: radiografía torácica, ecografías y tomografías computarizadas abdomino-pelvianas, a la brevedad con el fin de identificar el origen de la infección y proceder a su drenaje (Marshall 2003). La RNM posee 100% de sensibilidad y 94% de especificidad para detectar abscesos intraabdominales (Llewelyn 2001). La ecocardiografía transtorácica o transesofágica se efectuará si se sospechare endocarditis bacteriana.

Se obtendrán tan pronto como fuera posible, por lo menos dos muestras para hemocultivos, siendo por lo menos una de las muestras obtenida por punción percutánea. Los hemocultivos para candida requieren técnica de lisis-centrifugación (Llewelyn 2001). Se completará los estudios bacteriológicos con hemorretrocultivo obtenido a través de catéteres que registren mas de 48 horas de permanencia; urocultivo en todos los casos y demás muestras que se estimen convenientes: líquido abdominal, material de abscesos abdómino-pelvianos, hisopado transcervical, si bien algunos autores consideran que la contaminación de la muestra es lo habitual. Ante la sospecha de corioamnionitis se efectuará una amniocentesis enviándose la muestra de líquido a bacteriología y al laboratorio para la determinación del recuento de leucocitos y glucosa (Guinn 2007). En aquellas enfermas derivadas de otras instituciones se efectuará el cultivo del hisopado anal y nasal en búsqueda de gérmenes colonizantes multirresistentes. Además, al ingreso efectuamos el recambio de cánulas, sondas y catéteres. Los cultivos de tejidos serán considerados positivos si el crecimiento bacteriano resulta superior a 100.000 colonias por gramo de tejido (Llewelyn 2001). Estas muestras de tejido requieren cultivos para anaerobios al igual que el material obtenido de los abscesos intraabdominales.

Monitoreo hemodinámico

Una de las indicaciones generales más frecuentes para colocar un catéter en la arteria pulmonar en la embarazada, es la sepsis con hipotensión refractaria a la expansión u oliguria. En toda enferma con infusión de drogas vasoactivas, resultará necesario complementar la colocación del catéter en la arteria pulmonar con un catéter en la arteria radial o femoral con la finalidad de efectuar el monitoreo permanente de la tensión arterial sistémica y para la obtención frecuente de muestras de sangre para la determinación de gases en sangre y estado ácido-base. Además se medirá la diuresis horaria a través de una sonda vesical. La complicación más frecuente en la colocación del catéter de Swan-Ganz en una gestante son las extrasístoles ventriculares, con una incidencia de 27%. Otras complicaciones menos comunes incluyen la punción arterial accidental, la celulitis en el sitio de inserción y el neumotórax (Nolan 1992).

Teniendo en cuenta la morbilidad asociada con las técnicas invasivas, su uso en el embarazo quedará condicionado a las siguientes situaciones generales (Bellomo 1996):

1. cuando la misma información no se pueda obtener por métodos no invasivos
2. la información obtenida permite confirmar el diagnóstico y adecuar el tratamiento
3. los datos obtenidos mejorarán el pronóstico

La curva de función ventricular izquierda, donde se expresan los valores de la presión capilar pulmonar versus el índice de trabajo ventricular izquierdo permite, con la determinación inicial definir la "performance" del ventrículo, mientras con las determinaciones seriadas se construirá una curva que permite obtener el mayor desempeño posible del ventrículo izquierdo. La mayor parte de las enfermas exhiben deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (Mabie 1997). Mientras resulta habitual la medición de elevados índices cardíacos con bajas resistencias periféricas (vasoplejía) en los casos de sepsis severa y shock séptico, el bajo índice cardíaco inicial que no se corrige rápidamente con las medidas de resucitación, es de mal pronóstico (Mabie 1997). La presencia de gasto cardíaco elevado no descarta depresión o alteración de la contractilidad miocárdica (Hernández 2001), ya que el volumen minuto cardíaco podrá mantenerse elevado debido a la baja resistencia vascular periférica.

Tratamiento

Las bases para el tratamiento de la sepsis severa son: 1. reconocimiento precoz del cuadro 2. inmediato drenaje del foco séptico y 3. tratamiento antibiótico efectivo (Balk 2004). Recientemente se actualizaron las indicaciones terapéuticas en estos casos (Dellinger 2008, Russell 2006).

Reposición de la volemia efectiva

Al inicio del cuadro la hipovolemia se encuentra presente en casi todos los casos de sepsis severa y shock séptico, Sus causas son multifactoriales, sin embargo dos alteraciones merecen destacarse: el aumento de la capacitancia venosa y el incremento de la permeabilidad capilar con trasudación de líquido al intersticio. Otros factores se vinculan con pérdidas renales y extrarrenales (vómitos, diarreas) y la presencia de terceros espacios, como por ejemplo el digestivo o los derrames en serosas. No es infrecuente que se requieran varios litros de soluciones cristaloides hasta obtener una presión capilar pulmonar normal: 8-12 mmHg. La presión venosa central no se correlaciona bien con la PCP (Guinn 2007). La solución salina isotónica es el fluido de elección (Vincent 2001), con un volumen inicial de 1.000 ml en 30 minutos. No resulta aconsejable sobrepasar en la gestante PCP de 14-

16 mmHg, en razón de la hipoalbuminemia y la alteración de la permeabilidad capilar existente en estas condiciones. Recordamos que por cada 1000 ml de solución salina normal infundida, el volumen intravascular se incrementa en 200-300 ml, resultando el resto transferido al intersticio. La expansión con coloides no representa mayor ventaja, y la posibilidad de provocar edema agudo pulmonar no cardiogénico se presenta también con estos, si tenemos en cuenta que la alteración de la permeabilidad capilar incluye al pulmón (Mabie 1997). Algunos mencionan que, estados con hipoalbuminemia, menos de 2 g/dL, se benefician con la administración de soluciones coloides (Balk 2004).

Para evitar esta complicación algunos sugieren no sobrepasar una presión capilar pulmonar de 12 mmHg, mientras que otros aconsejan alcanzar 14-16 mmHg.

Inicialmente podrá utilizarse como referencia para el volumen a administrar, la presión venosa central, ya que los valores bajos se vinculan con disminución de la presión capilar pulmonar. Alcanzada una presión venosa central normal, la medición de la PCP resulta imprescindible si se pretende continuar con la expansión de la volemia, al carecer de mejoría de la perfusión tisular con la reposición inicial de la volemia y las drogas vasoactivas.

Así, la reposición de la volemia arterial efectiva es el primer recurso terapéutico a considerar dentro de las seis horas del ingreso nosocomial, ya que logra aumentar el retorno venoso, incrementar el índice cardíaco y la perfusión-oxigenación tisular (Rivers 2001).

Oxigenoterapia y apoyo ventilatorio

Un porcentaje importante de enfermas requerirán intubación traqueal e iniciar asistencia respiratoria mecánica, como consecuencia de la severa alteración en el intercambio gaseoso alvéolo-capilar y el shunt intrapulmonar (Holmes, 2003). Esta indicación resulta evidente en presencia de fatiga muscular, manifestada por taquipnea mayor de 35 resp/min, incapacidad para emitir palabra, respiración paradójal, utilización de músculos accesorios, diaforesis y/o cianosis. También en presencia de shock séptico, acidosis o hiperlactacidemia.

Estas medidas no solo logran optimizar la disponibilidad de oxígeno tisular, sino además disminuir el trabajo respiratorio y el incremento del consumo de oxígeno derivado del aumento del trabajo muscular ventilatorio. Así, el 21% del gasto cardíaco es utilizado por el diafragma y los músculos respiratorios durante la respiración espontánea (Balk 2004, Holmes, 2003). La asistencia respiratoria mecánica con sedo-analgésia permite derivar parte de este flujo hacia áreas vitales. Evitar el bloqueo neuromuscular. Ansiolíticos y sedantes pueden atravesar la placenta y deprimir los movimientos fetales y la variabilidad de los latidos fetales (Guinn 2007) por lo que usará la menor dosis efectiva posible. Se aconseja proteger el alvéolo con volúmenes corrientes bajos, del orden de 6

mL/kg peso ideal, sin sobrepasar presiones mesetas de fin de inspiración mayores de 30 cm H₂O, con PEEP de 5 cmH₂O. El objetivo es lograr una saturación de hemoglobina por encima de 90%. Evitar la hipercapnia permisiva y el decúbito prono en la gestante.

Concentración de hemoglobina

En la mujer gestante, el valor de hemoglobina deberá mantenerse cercano a 10 g% con la finalidad de mejorar el aporte de oxígeno fetal. La presencia de taquicardia, desaturación venosa central <70% o la acidosis láctica persistente podrá indicar la necesidad de aumentar la concentración de hemoglobina. Excluyendo estas condiciones, no se demostró beneficio al incrementar la concentración de hemoglobina encima de 9 g/dL en enfermas sin sangrado. Durante el puerperio valores entre 7-9 g/dL podrán resultar adecuados, en ausencia de drogas vasoactivas. La indicación de transfundir es absoluta con hemoglobinemias menor de 7 gramos/dL (Vincent 2001).

Drogas vasoactivas

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 de 70 mmHg o mayor, deberá iniciarse de inmediato la infusión de drogas inotrópicas y/o vasopresoras (Dellinger 2003).

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 (Holmes 2003). 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 (Hollenberg 2004).

La droga inicial suele resultar la dopamina, en dosis mayores de 5 gammas/k/min y hasta 30 gammas/kg/min. 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 residen principalmente en su efecto taquicardizante, arritmógeno y su respuesta variable sobre el flujo esplácnico (Vincent 2001), incluyendo el feto-placentario. En animales se comprobó que disminuye el flujo uterino (Rolbin 1979). Solo con bajas dosis, menores de 5 gammas/k/min, el flujo esplácnico se incrementa (Balk 2004). Se comunicó una disminución de la pO_{2a} por incremento del shunt intrapulmonar con el uso de dopamina.

La norepinefrina es la segunda droga a considerar, si el patrón hemodinámico se correlaciona con hipotensión por vasoplejía (Balk 2004). Aumenta la TAM sin deteriorar el gasto cardíaco ya que además de su intensa actividad alfa adrenérgica, posee moderado efecto β_1 . La dosis varía entre 0,1 y 3 gammas/kg/min. Se podrá utilizar en asociación con la dopamina, en la menor dosis necesaria, ya que ambas reducen el flujo uterino. Dosis de hasta 0,3 gammas/kg/min no suele deteriorar el flujo esplácnico.

Recientemente, existe tendencia a considerar a la noradrenalina como la primera droga de elección en el shock séptico (Vincent 2001), considerando que para lograr un efecto alfa suficiente con dopamina, la dosis necesaria provocaría taquicardia importante; que el efecto β_1 requerido en estas circunstancias es solo moderado y se logra con noradrenalina; y que la supuesta acción protectora de la dopamina sobre la circulación esplácnica, no es tal.

El incremento de la tensión arterial media mediante la infusión de noradrenalina no altera el consumo de oxígeno ni la lactacidemia (Bourgoin 2005).

Con las medidas mencionadas, se obtendrán

1. tensión arterial media > 65 mmHg o sistólica > 90 mmHg
2. diuresis mayor de 0,5 ml/kg/hora
3. lactacidemia normal
4. hematocrito igual o mayor de 30%
5. saturación de oxígeno venoso central mayor de 70% o venosa mixta mayor de 65%
6. PVC 8-12 cm H₂O

Con saturaciones venosas bajas, evaluar la expansión adicional de la volemia o transfundir con glóbulos rojos si la hemoglobinemia es menor de 10 gramos/dL

Si con la expansión de la volemia y las drogas mencionadas estos objetivos no se logran, podrá intentarse con la infusión de adrenalina, que posee intenso efecto alfa y β_1 . La dosis inicial es 0,1 gammas/kg/min. Sus efectos negativos sobre el flujo esplácnico limitan su uso en el embarazo. Su indicación queda reservada para el shock séptico refractario a la asociación dopamina-noradrenalina.

La dobutamina tiene efecto β_1 y β_2 selectivo, y se indicará, en dosis de 2-20 gammas/kg/min, cuando se desee optimizar el gasto cardíaco, una vez normalizada la tensión arterial media entre 70 y 90 mmHg, si el índice cardíaco es menor de 2,5 litros/minuto. Si la reposición inicial de la volemia resultó insuficiente, la dobutamina podrá causar hipotensión y taquicardia.

La ausencia de respuesta a las drogas alfa adrenérgicas, hará necesario considerar la vasopresina (Holmes 2003). La misma actúa directamente sobre los receptores del músculo liso vascular. Dosis usual: 0,03 unidades/minuto, asociada con infusión de noradrenalina.

Corticoides

Se descarta el uso de corticoides en dosis elevadas. Sin embargo, la comprobación de insuficiencia suprarrenal relativa, justifica el uso de dosis supletorias de hidrocortisona (Guinn 2007, Jong 2007). Se propone efectuar una prueba de estimulación con ACTH en dosis de 250 μ g. Si la enferma es incapaz de aumentar los niveles de cortisol sérico >9 μ g/dL por encima de los valores basales, se considera que existe una insuficiencia suprarrenal relativa, y en tales casos se indicará hidrocortisona en dosis de 50 mg cada 6 horas por vía intravenosa (Balk 2004, Holmes 2003) por no mas de 7 días. Otros consideran innecesaria la mencionada prueba, e indican hidrocortisona cuando la concentración de cortisol durante el shock resulta menor de 25 μ g/dL (Marik 2003). En todos los casos se trata de pacientes que no logran una TAM adecuada con los expansores de la volemia y bajo tratamiento con drogas vasoactivas y cardio-estimulantes. Interrumpir su administración con la suspensión de las drogas vasoactivas.

Insulina

Se demostró mejoría de la evolución en aquellos pacientes que bajo asistencia respiratoria mecánica, mantenían glucemias entre 90-110 mg/dL mediante la infusión de insulina. El umbral superior fue extendido a 150 mg/dL dado el mayor porcentaje de hipoglucemias con el rango anterior. Se vincula este resultado con una mejoría de la función de los leucocitos y de la fagocitosis (Balk 2004, Sheffield 2004).

Alimentación precoz

Mejora el pronóstico de los pacientes con sepsis severa. La vía enteral es de elección si el tubo digestivo se encuentra activo, con el fin de mantener la integridad de la barrera intestinal y evitar la traslocación bacteriana.

Profilaxis de las úlceras por estrés

Se realiza con los bloqueantes de los receptores H₂ o con los inhibidores de la bomba de protones.

Profilaxis de la trombosis venosas

Mediante el uso de heparinas fraccionadas de bajo peso molecular o el uso de dispositivos mecánicos -manguitos de compresión neumática secuencial- en miembros inferiores.

Proteína C Activada

La proteína C es un inhibidor natural de la coagulación que se activa cuando la trombina se une a la trombomodulina. A su vez la proteína S se une a la proteína C activada, y hace que el factor Va se vuelva mas sensible a la proteína C activada. De esta manera la proteína C activada, posee efectos antitrombóticos y profibrinolíticos, al inhibir el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno). En la sepsis los niveles de proteína C están disminuidos.

Dado que la trombina, además de su efecto específico en la cascada de coagulación, posee efecto pro-inflamatorios, como activadora de las

células endoteliales, leucocitos, plaquetas y en la movilización de neutrófilos hacia la circulación. El depósito de fibrina en la microcirculación contribuye al deterioro orgánico.

La proteína C activada recombinante humana, o drotrecogin, se utilizó en pacientes con sepsis severa, observando una disminución de la mortalidad al ser capaz de revertir la acción pro-trombótica y modular la respuesta inflamatoria en la sepsis. En 2001 se publicaron los resultados con el uso de proteína C activada recombinante humana en el tratamiento de la sepsis severa y el shock séptico (Bernard 2001). Se demostró una disminución del riesgo absoluto de muerte de 6,1%, y una disminución relativa de 20% aproximadamente.

Los requisitos para su indicación son:

- Más de dos disfunciones orgánicas
- Puntaje APACHE II igual o mayor de 25
- Puntaje SOFA igual o mayor de 10 (excluye falla neurológica)
- No más de 48 horas desde la aparición de la primera disfunción
- Evolución desfavorable con el tratamiento inicial

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Merece especial consideración en aquellas infecciones causadas por estreptococos con púrpura fulminante. La dosis es 24 microgramos/kg/hora, durante un periodo de 96 horas. Deberán excluirse aquellas pacientes con plaquetopenia menor de 30.000/mm³, o riesgo aumentado de sangrado. Bajo su tratamiento, el 3,5% de los pacientes presentaron complicaciones hemorrágicas graves, comparado con el grupo placebo que exhibió un porcentaje de 2%. El embarazo no representa una contraindicación absoluta para su uso (Guinn 2007, Medve 2005, Mikaszenska 2005).

Drenajes de focos sépticos

Deberá efectuarse con urgencia, ni bien estabilizada la condición cardiorrespiratoria de la enferma (Marshall 2004).

Legrado evacuador uterino

Tratamiento antibiótico

Una vez obtenidos el material para los cultivos, la rápida indicación de antibióticos dentro de la primera hora del diagnóstico de shock séptico o sepsis severa, contribuye al pronóstico favorable. El tratamiento empírico inicial deberá incluir 1. amplia cobertura 2. administración por vía intravenosa 3. preferentemente asociar dos antimicrobianos, indicación necesaria en caso de infecciones por pseudomonas y en enfermas neutropénicas 4. por lo menos uno de ellos con acción bactericida 5. adecuada perfusión tisular.

Ante la posibilidad de restos ovulares retenidos, se efectuará el legrado de la cavidad uterina, siempre bajo cobertura antibiótica.

Debridación de herida quirúrgica:

En caso de celulitis o fascitis necrotizantes, eliminando la mayor cantidad de tejido devitalizado y continuando con curaciones varias veces al día.

Histerectomía

Se indicará en casos de endometriosis, perforación uterina, gangrena uterina, tétanos de origen ginecológico como así también en presencia de todo foco uterino que no mejora rápidamente con el correcto tratamiento antibiótico instituido luego de 24-48 horas.

Drenaje piélico

La existencia de pielonefritis asociadas con uronofrosis requiere el drenaje mediante la colocación de catéteres doble J.

Pronóstico

La reanimación precoz efectuada dentro de las primeras tres horas mejora el pronóstico de la sepsis severa y el shock séptico (Rivers 2007, Kortgen 2006, Nguyen 2007).

La mayor parte de las enfermas sobreviven al periodo de reanimación inicial, sin embargo la elevada mortalidad se vincula a la presencia de disfunción orgánica múltiple. Un porcentaje menor fallece durante el periodo inicial por hipotensión arterial refractaria a la expansión de la volemia y a pesar del uso de drogas vasoactivas.

La mortalidad por sepsis oscila entre 5-10%; en casos de sepsis severa se eleva a 20-40%; y en presencia de shock séptico alcanza 30-80%. Rangel-Fausto (1995) demostró la correlación existente entre mortalidad y severidad del SRIS y sepsis, sobre 2.527 enfermos generales: SIRS con dos criterios: 7%; SIRS con tres criterios: 10%; SIRS con cuatro criterios: 17%; sepsis: 16%; sepsis severa: 20% y shock séptico: 46%. También se comunicó mayor mortalidad entre aquellas enfermas con lactacidemia mayor de 2 mEq/l (Varpula 2005), y en casos con foco séptico no identificado (Reyes 1999).

Gordon (1999) refiere una mortalidad materna debida a shock séptico, entre 20-50%.

Una década atrás se consideraba de elección para las sepsis con foco gineco-obstétrico la asociación de:

Ampicilina sulbactam 3 gramos IV cada 6 horas +
Gentamicina 1,7 mg/kg/dosis cada 8-12 horas +
Clindamicina 600 mg IV cada 6 horas, o
Metronidazol 500 mg IV cada 12 hs

A pesar del uso de otras asociaciones, este esquema mantiene plena vigencia.

Otras asociaciones útiles en estos casos son:

Ceftriaxone 2 gramos IV cada 12 horas + Metronidazol 500 mg IV cada 8-12 hs o Clindamicina 600 mg IV cada 6 horas
Piperacilina-tazonam 4,5 gramos IV cada 4-6 horas
Imipenem o meropenem 500 mg cada 6 horas

Reevaluar el tratamiento instituido luego de obtener la identificación del germen, con

Corioamnionitis como causa de sepsis materna

Se define como la existencia de infección de la cavidad amniótica y sus membranas. Su incidencia es 0,5-2% de los partos a término y mas frecuente aún en partos prematuros. Los factores de riesgo para desarrollar corioamnionitis son: ruptura prematura de membranas, trabajo de parto prolongado, tactos vaginales numerosos, vaginosis y colonización bacteriana vaginal por estreptococos. La vía de infección habitual es la ascendente, mediada por flora polimicrobiana que incluyen estreptococos, E. coli, micoplasmas y ureaplasma urealiticum. El riesgo de bacteriemia oscila entre 2-6%, el 27% de los casos presentan endometritis postparto y se eleva a 48% en casos post-cesárea.

Infección urinaria como causa de sepsis materna

La pielonefritis aguda se presenta en el 1-2% de los embarazos. Aquellas pacientes que padecen malformaciones de la vía urinaria, urolitiasis o antecedentes de pielonefritis, presentan mayor riesgo de desarrollar infecciones urinarias, por lo que en este subgrupo de riesgo se tomarán conductas preventivas a través de urocultivos en búsqueda de bacteriuria asintomática, y se procederá a su tratamiento, de lo contrario el 25% progresará a pielonefritis comparado con 3-4% de las que recibieron tratamiento. Una vez que la pielonefritis se presenta, el 20% corre riesgo de serias complicaciones incluyendo sepsis y shock séptico (Chen 2004, Gainer 2003). Los cambios anatómicos y funcionales que sufre el sistema excretor condicionan la aparición de infecciones durante el embarazo. La ectasia pieloureteral comienza a la séptima semana de gestación y se prolonga por el resto del embarazo. Los síntomas característicos de pielonefritis son fiebre, lumbalgia, disuria, nauseas y vómitos.

Síndrome shock tóxico

El síndrome shock tóxico (SST) fue descrito en 1978 por Todd y col. Se trata de una enfermedad tóxica infecciosa de comienzo agudo caracterizada por fiebre elevada, hipotensión, vómitos, diarreas, mialgias y rash cutáneo. El comienzo brusco del cuadro, con compromiso multiorgánico, con hemocultivos negativos en casi todos los casos, llevó a postular que una toxina bacteriana podría ser el origen de la enfermedad. Se requieren dos condiciones para que el SST se manifieste, colonización o infección por

correspondiente antibiograma y de considerar la respuesta inicial a la terapéutica instituida. Se evitará el uso de quinolonas (Sheffield 2004), tetraciclinas y estolato de eritromicina (Guinn 2007). Evitar administrar dosis sub terapéuticas debido al incremento del volumen de distribución para las drogas y al incremento del clearance de creatinina (Guinn 2007).

El diagnóstico se establece por el cuadro clínico, que considera la existencia de fiebre, dolor hipogástrico, taquicardia y pérdidas de aspecto fétido.

El tratamiento antibiótico se establecerá por vía parenteral, actualmente se prefiere la monoterapia con cefoxitina, ceftriaxone + metronidazol, piperacilina-tazobactam, o el triple esquema: ampicilina + gentamicina + metronidazol.

Iniciado el tratamiento antibiótico se interrumpirá la gestación por la vía que, desde el punto de vista obstétrico, corresponda (Guinn 2007).

Entre el 10-15% de las embarazadas con pielonefritis sufren bacteriemias con riesgo de padecer shock séptico. Por tal motivo al urocultivo deberá solicitarse en todos los casos la recolección de muestras para hemocultivos. Un porcentaje considerable de las enfermas se complican con insuficiencia respiratoria con distrés pulmonar (Gainer 2003).

El 16% de las gestantes presentan parto prematuro como consecuencia de padecer una pielonefritis.

Con el tratamiento antibiótico correcto, el cuadro cede en un par de días, de lo contrario deberá descartarse la existencia de uropatía obstructiva, absceso renal o perinefritis (Gainer 2003).

Más del 20% padecen reagudizaciones de la infección urinaria durante la misma gestación, y 38% la padecerán en embarazos ulteriores.

El tratamiento por vía intravenosa contempla en uso empírico inicial con ampicilina-sulbactam, o ceftriaxone, o piperacilina-tazobactam, hasta disponer de los resultados del urocultivo.

estafilococo aureus u otro germen productor de toxinas; y la existencia de una puerta de entrada para esas toxinas en la circulación sistémica. Estas toxinas generan una respuesta inflamatoria intensificada, que conduce al shock en aquellas que carecen de anticuerpos adquiridos en la mujer colonizada con estafilococos (Gainer 2003). Si bien en un elevado porcentaje de casos se vinculó su aparición en mujeres durante el periodo menstrual, también se describió con una

frecuencia cada vez mayor, fuera de esa condición (Nair 2006).

En 1987 Cone y col, describen los dos primeros casos de shock tóxico estreptocócico, con cuadro clínico similar al anteriormente referido. Se descubrió que estos gérmenes producían una exotoxina A.

Las principales afecciones obstétricas vinculadas con el SST son:

- endometritis puerperal
- infecciones vaginales
- salpingitis agudas
- infecciones cutáneas
- mastitis

El SST vinculado con heridas quirúrgicas exhibe un comienzo precoz a las 24-48 hs de la cirugía, en ocasiones con manifestaciones mínimas flogosis local.

El compromiso multiorgánico al que conduce el SST, con shock, distrés pulmonar y coagulación intravascular diseminada provoca elevadas tasas de mortalidad materna.

Etiología

El estafilococo aureus es el agente causal en la mayoría de las enfermas. Sin embargo, se observaron casos debidos a estreptococo pyogenes (estreptococo grupo A), estreptococos β hemolíticos no pertenecientes al grupo A y estreptococos viridans (Gainer 2003). Los hemocultivos resultan negativos.

Cuadro clínico

El primer aspecto a considerar en el comienzo brusco con temperatura elevada, igual o mayor de 39° C.

El rash cutáneo adquiere características semejantes a una quemadura solar, eritema macular difuso con posterior descamación en la segunda o tercera semana de evolución, si la enferma sobrevive a la enfermedad.

La hipotensión resulta de grado severo, y en ocasiones refractaria al tratamiento conduciendo al desenlace fatal.

Tres o más órganos se encuentran comprometidos:

1. gastrointestinal, con vómitos y diarreas
2. muscular, con mialgias y aumento CPK
3. renal, como insuficiencia aguda

Repercusiones fetales

Salvo en los casos de corioamnionitis no está indicado interrumpir el embarazo (Sheffield 2004). Los intentos de provocar el nacimiento

4. hepático, aumento transaminasas y bilirrubina
5. nervioso, deterioro de la conciencia
6. enanema, vaginal, orofaríngeo, conjuntival

El exantema de aparición brusca y los vómitos y diarreas acuosas, resultan signos orientadores al comienzo de la enfermedad.

Los síntomas neurológicos, con deterioro del estado de conciencia y en ocasiones de convulsiones en presencia de fiebre, hará necesaria la realización de una punción lumbar, para descartar foco meningocócico.

Son frecuentes las alteraciones del ritmo cardíaco y los trastornos de conducción.

El patrón hemodinámico mas frecuente corresponde a elevado gasto cardíaco, baja resistencia periférica, presión capilar y resistencia vascular pulmonares normales.

El compromiso del filtrado glomerular se encuentra presente en el 80% de los casos de SST.

La presencia de distrés pulmonar se vincula con mal pronóstico.

Los estudios del medio interno revelan la existencia de acidosis metabólica, hipocalcemia, hipokalemia, hiponatremia e hipofosfatemia.

Se describieron secuelas neurológicas, en la esfera intelectual, e insuficiencia renal crónica entre las sobrevivientes.

El curso de shock toxico estreptococócico suele resultar de mayor gravedad que el provocado por las toxinas estafilococócicas (Gainer 2003).

Tratamiento

No difiere del referido para el shock séptico. Se destaca los elevados volúmenes de reposición con cristaloides, que en algunos casos llega a 20.000 ml en las primeras 24 horas (Gainer 2003).

Se sugirió que la clindamicina, por su efecto directo sobre la síntesis proteica bacteriana podría resultar más efectiva que la penicilina (Mabie 1997). Se asocia con β lactámicos en presencia de estreptococos. En los casos con estafilococos como agente causal, se recomienda las cefalosporinas de primera y segunda generacion y vancomicina.

pueden agravar el precario estado de salud materno. La mortalidad perinatal oscila entre 6-20% (Male 2000).

La Inmunidad Materna frente a las Infecciones en el Embarazo

Muchos investigadores mencionan una disminución de la respuesta inmunitaria frente a ciertas infecciones en el curso del embarazo. Se menciona un incremento en el riesgo de padecerlas, como también en la posibilidad que estas infecciones adquieran mayor gravedad con incremento de la morbi-mortalidad materna y fetal. Se citan ejemplos como coccidioidomicosis, poliovirus, viruela, clamidias, paludismo (malaria), hepatitis E y virus de Epstein-Barr.

La inmunidad celular y humoral está representada por los linfocitos T derivados del timo, y los linfocitos B bursa-dependientes respectivamente. La acción inmune de los linfocitos T se expresa a través de dos subgrupos: las células colaboradoras (Th1) que producen interferón gamma, interleuquina 2 y factor de necrosis tisular; y la oponente a la anterior ejercida por el subgrupo Th2 que liberan interleuquinas 4, 5, 6, 9 y 10. Las citoquinas del subgrupo Th1 intervienen en la activación de los macrófagos y en las reacciones inmunitarias frente a patógenos intracelulares, además en las reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío y

citotóxicas, mientras que las citoquinas del subgrupo Th2 facilitan la producción de anticuerpos, imprescindibles ante una invasión por microorganismos extracelulares. Ambos grupos de citoquinas se inhiben mutuamente. El interferón gamma inhibe la proliferación de células Th2, mientras que la interleuquina-10 inactiva la síntesis de citoquinas por parte de las células Th1. Se publicaron informes que demuestran una disminución del número y acción de los linfocitos T y de las células *killer* en el curso del embarazo, que se correlacionaría con una reducción de la inmunidad celular (no confirmada fehacientemente). Además no se descarta la influencia que pudiera ejercer factores hormonales. Los motivos de esta adaptación materna se comprenden si se considera al feto como un alotrasplante que requiere sobrevivir en un medio extraño. Para evitar el riesgo de rechazar el alotrasplante, cambia el tipo de respuesta materna de Th1 a predominantemente Th2. Esta situación expondría a la madre a una mayor susceptibilidad para contraer infecciones por microorganismo intracelulares. La respuesta del subgrupo Th2, tiene un papel fundamental en la unión feto-placentaria, constituyendo una firme línea de defensa para evitar la propagación de la infección al feto.

En consecuencia, ante una infección el sistema inmunitario de la gestante establece un equilibrio entre una respuesta predominantemente del tipo Th1 que pondría en peligro la vida del feto, y una respuesta predominantemente del tipo Th2 que protege el feto pero expone a la madre a una infección de mayor gravedad.

Por otra parte, algunas pacientes tendrían predisposición genética a desarrollar sepsis e incrementar el riesgo de mortalidad cuando la infección surge. Se demostró polimorfismo genético en ciertos genes vinculados con la producción de, por ejemplo, IL-10 y factor de necrosis tisular-2 que en respuesta a la infección tendrán mayor riesgo de mortalidad (Balk 2004).

Lectura recomendada

1. Antonelli M, Levy M, Anderson P, Chastre J et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Int Care Med* 2007;33:575-590
2. Balk R. Optimum treatment of severe sepsis and septic shock. *Disease a Month* 2004;50:163-213
3. Bellomo R, Pinsky MR. Invasive hemodynamic monitoring. In Tinker J, Browne D, Sibbald WJ (eds) *Critical Care*; Springer Berlin Heidelberg; 1996
4. Bernard G, Vincent J, Laterre P, LaRosa S, Dhainaut J et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
5. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005;33:780-786
6. Chen K. UTI in pregnancy. *OBG Management* 2004;nov:36-54
7. Cone L, Woodard D, Schlievert P et al. Clinical and bacteriologic observations of a toxic-like syndrome due to streptococcus pyogenes. *N Engl J Med* 1987;317:146-149
8. Dellinger RP, Levy M, Carlet J, Parker MM et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Int Care Med* 2008;34:17-60
9. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:946-955
10. Gainer J, Yost N. Critical care infectious disease. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003;10:695-709
11. Gordon M. Sepsis maternal, en Foley M, Strong T. *Cuidados Intensivos en Obstetricia*. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 1999
12. Guinn D, Abel D, Tomlinson M. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2007;34:459-479
13. Hernandez Poblete G. Consideraciones sobre el uso de drogas vasoactivas en el shock séptico. Programa de actualización en terapia intensiva. Ed Panamericana, Buenos Aires; 2001
14. Hollenberg S, Ahrens T, Annane D, Astiz M et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med* 2004;32:1928-1948
15. Holmes C, Walley K. The evaluation and management of shock. *Clin Chest Med* 2003;24:775-789
16. Howell M, Donnino M, Clardy P, Talmor D et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Int Care Med* 2007;33:1892-1899
17. Jaimes F, Garcés J, Cuervo J, Ramirez F et al. The SIRS syndrome to identify infected patients in the emergency room. *Int Care Med* 2003;29:1368-1371
18. Jong M, Beishuizen A, Spijkstra J, Groeneveld A. Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:1896-1903
19. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based standard operating procedure and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:943-949
20. Levy M, Fink M, Marshall J, Angus D et al. International sepsis definitions conference. *Int Care Med* 2003;29:530-538
21. Llewellyn M, Cohen J. Diagnosis of infection in sepsis. *Int Care Med* 2001;27:S10-S32
22. Mabie W, Barton J. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997;90:553-561
23. MacLean A, Almeida Z, Lopez P. Complications of acute fatty liver of pregnancy treated with activated protein C. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:119-121
24. Male D, Stockwell M, Jankowski S. Critical care in obstetric infections. *Curr Obstet Gynecol* 2000;10:196-201
25. Marik P, Varon J. Sepsis: state of the art. *Disease a Month* 2001;47:463-532
26. Marik P, Zaloga G. Adrenal insufficiency during septic shock. *Crit Care Med* 2003;31:141-145

27. Marshall J, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003;31:2228-2237
28. Marshall J, Maier R, Jimenez M, Dellinger P. Source control in the management of severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:S513-S526
29. Maupin R. Obstetric infectious disease emergencies. *CI Obstet Gynecol* 2002;45:393-404
30. Medve L, Csitari I, Molnar Z, Laszlo A. Recombinant human activated protein C treatment of septic shock in a patient at 18th week of gestation: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:864-5
31. Mikaszewska-Sokolewicz M, Mayzner-Zawadzka E. Use of recombinant human activated protein C in treatment of severe sepsis in a pregnant patient with fully symptomatic ovarian hyperstimulation syndrome. *Med Sci Monit* 2005;11:CS27-32
32. Nair M, Alabi C, Hirsch P. Toxic shock syndrome: a silent killer. *J Obstet Gynecol* 2006;26:825-835
33. Nguyen H, Corbett S, Steele R, Banta J et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007;35:1105-1112
34. Nolan T, Wakefield M, Devoe L. Invasive hemodynamic monitoring in obstetrics. *Chest* 1992;101:1429-1433
35. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser C. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Int Care Med* 1997;23:553-560
36. Rangel-Fausto M, Pittet D, Costigan N et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995;273:117-123
37. Reyes W, Brimiouille S, Vincent JL. Septic shock without documented infection: an uncommon entity with a high mortality. *Int Care Med* 1999;25:1267-1270
38. Rivers E, Kruse J, Jacobsen G, Shah K et al. The influence of early hemodynamic optimization on biomarkers patterns of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2016-2024
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, et al. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77
40. Rolbin S, Levinson G, Shnider D, Bielhl D et al. Dopamine treatment of spinal hypotension decreases uterine blood flow in the pregnant ewe. *Anesthesiology* 1979;51:37-40
41. Russell J. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-713
42. Sakka S, Reinhart K, Wegscheider K, Meier-Hellmann A. Variability of splanchnic blood flow in patients with sepsis. *Int Care Med* 2001;27:1281-1287
43. Schneider J. Rapid infectious killers. *Emerg Med Clin N Am* 2004;22:1099-1115
44. Sheffield J. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20:651-660
45. Singh S, Evans T. Organ dysfunction during sepsis. *Int Care Med* 2006;32:349-360
46. Tamussino K. Postoperative infection. *CI Obstet Gynecol* 2002;45:562-572
47. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Int Care Med* 2001;27:1231-1234
48. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L, Pettila V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Int Care Med* 2005;31:1066-1071
49. Vincent JL. Hemodynamic support in septic shock. *Int Care Med* 2001;27:S80-S92

© E.Malvino; 2008