



DEFINICIÓN DE SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA (SRIS) EN LA MUJER GESTANTE

DEFINITION OF SISTEMIC INFLAMATORY RESPONSE SYNDROME (SIRS) IN PREGNANT WOMEN

Polo-Mendoza Eduy¹
Rojas-Suárez José Antonio²
Marzán-Esquivel Antonio³
Paternina-Caicedo Ángel⁴
Bello Laura Margarita⁵
De La Peña-Martínez Jairo⁶

Correspondencia: eduypm@hotmail.com

Recibido para evaluación: julio – 01 – 2011. Aceptado para publicación: agosto – 01 – 2011.

RESUMEN

Introducción: en la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica en 1992, se define el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). En la mujer gestante ocurren una serie de cambios fisiológicos y anatómicos. Estos cambios denotarían por su definición SRIS, siendo solamente parámetros fisiológicos en una mujer gestante con variación según su edad gestacional. El objetivo del presente trabajo es realizar una evaluación diagnóstica de la definición de SRIS en la paciente obstétrica críticamente enferma, teniendo en cuenta, los parámetros encontrados en dos cohortes de pacientes.

Metodología: se realiza un estudio diagnóstico comparativo multicéntrico, de dos cohortes; una cohorte retrospectiva de pacientes, ingresadas a dos unidades de cuidados intensivos, en la ciudad de Cartagena, Colombia, con el diagnóstico de sepsis de cualquier origen, que se compararon con pacientes embarazadas sanas sin foco séptico en control prenatal, con el fin de estimar puntos de corte adecuados para la definición de SRIS en la embarazada.

Resultados: al desarrollar este estudio encontramos que los puntos de corte establecidos en 12400 cell/mm^3 para el conteo leucocitario, frecuencia cardiaca mayor de 105 por minuto y frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto mostraron el mejor comportamiento estadístico. Con respecto a la definición de SRIS de la conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica en 1992, la única variación encontrada corresponde al punto de corte para frecuencia cardiaca, donde 105 latidos por minuto, resultó mostrar la mejor sensibilidad y especificidad.

¹ Médico. Residente de Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

² Médico. Especialista en Medicina Interna. Director Grupo de Investigación en Cuidados Intensivos y Obstetricia (GRICIO). Docente Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

³ Médico. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Docente Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

⁴ Médico. Candidato a Magíster en Epidemiología. Universidad Nacional de Colombia en convenio con Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

⁵ Médico Servicio Social Obligatorio Clínica Universitaria San Juan De Dios. Cartagena. Colombia.

⁶ Médico de Planta. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja. Cartagena. Colombia.

Conclusión: los criterios actuales para definir SRIS, en la mujer gestante, no parecen ser los más adecuados de acuerdo a los resultados de este estudio. **Rev.cienc.biomed. 2011; 2 (2): 218-225**

PALABRAS CLAVES

Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. Embarazo. Sepsis.

SUMMARY

Introduction: *the Consensus Conference of the American College of Chest Surgeons and the American Society of Critical Care Medicine in 1992, defines the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). In pregnant women, a series of physiological and anatomical changes. These changes SIRS denote by definition, being only physiological parameters in a pregnant woman with variation according to gestational age. The aim of this study is to perform a diagnostic evaluation of the definition of SIRS in critically ill obstetric patient, taking into account the parameters found in two cohorts of patients.*

Methodology: *we performed a multicenter comparative diagnostic study of two cohorts: a retrospective cohort of patients admitted to two intensive care units in the city of Cartagena, Colombia, with a diagnosis of sepsis of any origin, which were compared with healthy pregnant patients without septic focus in prenatal care in order to estimate appropriate cutoff for the definition of SIRS in pregnant women.*

Results: *in developing this study we found that the cut-off points at 12400 cell/mm³ for leukocyte count, heart rate greater than 105 per minute and respiratory rate of 20 per minute showed the best statistical behavior. With regard to the definition of SIRS Consensus Conference of the American College of Chest Surgeons and the American Society of Critical Care Medicine in 1992, the only variation was found within the cutoff for heart rate, where 105 beats per minute, was show the best sensitivity and specificity.*

Conclusión: *the current criteria to define SIRS in pregnant women do not seem to be adequate according to the results of this study.* **Rev.cienc.biomed. 2011; 2 (2): 218-225**

KEYWORDS

Systemic Inflammatory Response Syndrome. Pregnancy. Sepsis.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica [SRIS] (1,2), fue un término propuesto inicialmente por Roger Bone (3) e introducido en 1991 por la conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica presidida por Bone y Levy donde se define la respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos(4, 5).

Según la Conferencia de Consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica (4) el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), se define por la presencia de dos o más de los siguientes criterios (6,7,8):

- 1) Fiebre mayor de 38 °C o hipotermia menor de 36 °C (temperatura central).
- 2) Taquicardia (frecuencia cardíaca mayor

de 90 latidos por min).

- 3) Taquipnea (frecuencia respiratoria de más de 20 respiraciones por min. O PaCO₂ menor de 32 mmHg) o necesidad de ventilación mecánica.
- 4) Alteración del recuento de leucocitos (más de 12,000 o menos de 4,000 leucocitos por mm³, o más del 10 % de cayados).

Estos criterios son producto de consensos de expertos, y no tienen una base soportada en estudios metodológicos (9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18). En la mujer gestante ocurren una serie de cambios fisiológicos y anatómicos. Estos cambios denotarían por su definición SRIS siendo solamente parámetros fisiológicos en una mujer gestante con variación según su edad gestacional. (9, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25). A pesar de esto son pocas las investigaciones en la actualidad que se han dedicado a describir cuáles son los parámetros de SRIS teniendo en cuenta la fisiología de la embarazada

(1, 2, 11, 12). El objetivo es realizar una evaluación diagnóstica de la definición de SRIS en la paciente obstétrica críticamente enferma, teniendo en cuenta, los parámetros encontrados en dos cohortes de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se diseñó estudio diagnóstico comparativo multicéntrico. Una cohorte retrospectiva de pacientes, ingresadas a dos unidades de cuidados intensivos, en la ciudad de Cartagena, Colombia, con el diagnóstico de sepsis de cualquier origen, que se compararon con pacientes embarazadas sanas sin foco séptico en control prenatal, con el fin de estimar puntos de corte adecuados para la definición de SRIS en la embarazada.

Población

Pacientes con foco séptico: fueron incluidas todas aquellas pacientes de cualquier edad gestacional hasta seis semanas postparto, ingresadas a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Gestión Salud de la Clínica de Maternidad Rafael Calvo desde el 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2010 y en las Unidades de Cuidados Intensivos General y Coronaria de la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena, en el período comprendido desde el 1 abril de 2009 al 30 de Abril de 2011. Se excluyeron pacientes que presentaron un reingreso a UCI menor de 21 días, remitidas de otra institución, pacientes con más de 24 horas de ventilación mecánica al momento de ingresar a la unidad, y que hayan desarrollado falla respiratoria entre 24 y 48 horas previas a su ingreso a UCI.

Pacientes sin foco séptico: la recolección de datos, se realiza a todas las pacientes en estado de gravidez, hasta seis semanas postparto, entre 13 a 50 años con cualquier edad gestacional, en control prenatal (CPN) en las instituciones Salud Total, Clínica de Maternidad Rafael Calvo y Clínica Universitaria San Juan de Dios. La toma de datos, se realiza antes de la entrada a consulta. Los leucocitos, se toman del cuadro hemático traído por la paciente a CPN, con fecha entre control y toma no mayor a un mes.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con infección urinaria

2. Trastornos hipertensivos asociados con el embarazo
3. Diabetes gestacional
4. Enfermedades de transmisión sexual
5. Enfermedades del colágeno
6. Cardiopatías
7. VIH - Sida.
8. Pacientes que sean remitidas a urgencia por cualquier motivo (amenaza de trabajo de parto, amenaza de aborto, ruptura prematura de membranas, parto y trabajo de parto)
9. Hemoglobina menor de 11 gramos %.
10. Pacientes que no hayan ingresado a la UCI durante su embarazo.

Procedimiento de recolección de información y variables de estudio

Se utilizó base de datos para el estudio de la paciente crítica obstétrica en cuidados intensivos diseñada por el grupo GRICIO, que es un grupo de investigación clínica de la Universidad de Cartagena, con información de la unidad es de cuidados intensivos de Gestión Salud SA (desde al año 2006) y de la Clínica Universitaria San Juan de Dios de Cartagena (desde el año 2009). Estas bases de datos contienen los datos demográficos, clínicos, paraclínicos, gasimétricos, de disfunción e intervención así como de desenlace de las pacientes embarazadas admitidas a cuidados intensivos, con los diagnósticos que determinan su ingreso y su estancia.

Para los pacientes sin foco séptico, se tomaron los datos de las instituciones Salud Total, Clínica Maternidad Rafael Calvo y Clínica Universitaria San Juan de Dios (CUSJD); se entrenaron estudiantes de medicina de octavo semestre de la Universidad de Cartagena, miembros del grupo de investigación que recolectaron las variables socio-demográficas, y relacionadas con SRIS.

Análisis de datos

Descripción de datos: las variables continuas se agregaron en medias o medianas con sus respectivas medidas de dispersión, de acuerdo a las distribuciones de probabilidad. La propiedad paramétrica de las variables se midió mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se expresaron en porcentajes y se compararon mediante ji-cuadrado, o prueba exacta de Fisher, según

sea lo apropiado (18). Las comparaciones fueron consideradas estadísticamente significativas si el $P < 0,05$. Todos los análisis se realizaron en Stata v. 11 (StataCorp; TX, USA) software licenciado por la Universidad de Cartagena.

Puntos de corte de SIRS para pacientes obstétricas: para la consecución de los objetivos de la investigación se realizaron análisis en varias etapas:

1. Puntos de corte adecuados para cada criterio de SRIS en pacientes embarazadas. Para estimar los puntos de corte adecuado para cada criterio SRIS, se evaluó mediante curva ROC (Receiver Operating Characteristic), tomando como desenlace los pacientes con foco séptico tomados de la UCI. Se calculó en índice de Youden, mediante la siguiente ecuación para cada punto de corte de la curva ROC:

$$Y = \text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1$$

El estadístico J (resultado del índice de Youden), que fuera más elevado en los diferentes puntos de corte de cada criterio se tomó como el mejor punto de corte.

Si los valores de los puntos de corte en cada criterio se encontraron dentro del rango de las estimaciones fisiológicas en el embarazo, se tomaron los puntos fisiológicos como puntos de corte para SRIS.

2. Evaluación diagnóstica de los puntos de corte propuestos. Para realizar esta evaluación, hicieron, de acuerdo a los puntos de corte seleccionados en la etapa anterior, iteraciones de cada variable para evaluar la sensibilidad y especificidad de cada punto de corte. La sensibilidad equivale a los verdaderos positivos con foco séptico.

Entre la suma de los verdaderos positivos y los falsos negativos en los pacientes con foco séptico. La especificidad es la división de los verdaderos negativos en control prenatal entre la suma de los verdaderos negativos y los falsos positivos en pacientes con control prenatal. Estas iteraciones se realizaron de acuerdo a valores fisiológicos de cada punto de corte. Se evaluó el estadístico J, y se consideró el valor más grande como la mejor definición de SRIS en las pacientes embarazadas.

Aspectos éticos

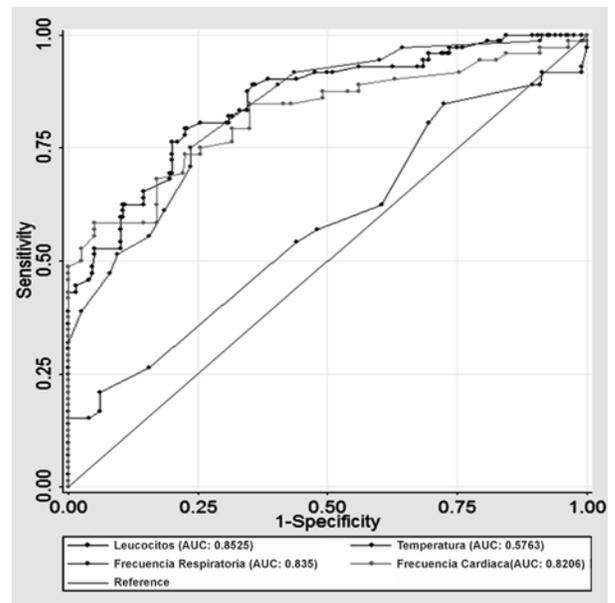
La resolución 008430 de 1993 lo define como CATEGORÍA I (INVESTIGACIÓN SIN RIESGO): ya que se utilizan técnicas observacionales, con las que no se realiza ninguna intervención o modificación intencional en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan en el estudio, que de alguna forma invadan la intimidad de la persona. Este estudio, fue aprobado por los comités de ética, de las instituciones involucradas.

RESULTADOS

Descripción de la población

De un total de 683 pacientes gestantes ingresadas a las unidades participantes; 72 pacientes (10,5%) en total ingresaron con foco séptico en las UCI (57 pacientes en Gestión Salud y 15 pacientes en CUSJD, respectivamente). Las pacientes en control prenatal totalizaron 200 casos, para un ratio de expuestos y no expuestos de 1:2,8. La mediana de edad para toda la población fue de 24 años (RIC: 19,5-28,5). Para las pacientes con foco séptico fue de 24 años (RIC 19-27,5) y la de las pacientes con control prenatal fue de 26 años (RIC 20-29) ($P=0.268$).

Figura N° 1. Curva ROC para cada criterio de SIRS.



**TABLA N° 1
DESCRIPCIÓN DE PARÁMETROS**

Parámetros de SIRS	Control prenatal				Foco séptico				Valor de P
	Media	DE±	Mediana	RIC	Media	DE±	Mediana	RIC	
Frecuencia cardíaca	87.2	11.6	86	80-96	111.4	24.3	110	94.5-127	<0.001
Frecuencia respiratoria	18.9	3.7	18	16-20	26.5	7.5	25	20.5-30.5	<0.001
Temperatura	36.8	0.3	37	36.5-37	36.8	2.6	37	36.7-37.2	0.051
Leucocitos	10321.8	3069.9	9975	7650-11900	18787.5	11445.6	16300	12700-21750	<0.001

**TABLA N° 2
PUNTOS DE CORTE ADECUADOS**

Parámetros	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden
Leucocitos	12400	79.17%	77.50%	56.67%
Frecuencia cardíaca	106	58.33%	95.00%	53.33%
Frecuencia respiratoria	21	75.00%	76.50%	51.50%
Temperatura (°C)	36.7	81.94%	30.00%	11.94%

Se realizaron 27 iteraciones con diferentes puntos fisiológicos para estimar cual de las definiciones tiene la mejor sensibilidad y especificidad. La iteración 0, es la iteración base, en la cual se midió la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte estimados. A partir de esta definición, se estimaron las demás iteraciones. Con estos resultados, se evidencia que las iteraciones 1 y 2 tienen el mejor índice de Youden (ver Tabla N° 4). Esto indica que estos puntos de iteración, son los que mejor sensibilidad y especificidad de acuerdo a los puntos de corte estimados.

DISCUSIÓN

Las pacientes obstétricas críticamente enfermas son un desafío para los intensivistas en cuidado crítico. No sólo se trata de pacientes jóvenes y por lo general presuntamente sanas, sino que presentan características únicas, cuyo manejo se hace más difícil debido a la presencia de un feto, una fisiología materna alterada y las enfermedades específicas para el embarazo. Las pacientes gestantes, se cuentan dentro de un pequeño número de ingresos en la UCI en los países desarrollados con menos del 2% (7,8), pero pueden alcanzar hasta un 10% o más en países en desarrollo como Colombia (11)

y en este estudio. La mortalidad materna y la morbilidad también son importantes trazadores en cuanto al desarrollo de un país (6,10). Esto hace que cualquier acción realizada en beneficio de esta causa sea de gran interés en el estudio de la medicina crítica de la embarazada.

El presente estudio permite introducir un concepto de "SRIS en la mujer gestante" en la literatura médica nacional. La propuesta es que SRIS en la gestante corresponde según este estudio a: Leucocitos de 12400 mm³, por ser entre las iteraciones 1 y 2 la de mayor valor, frecuencia cardíaca mayor de 105 por minuto, frecuencia respiratoria mayor de 20 por minuto. La temperatura por presentar tan baja sensibilidad y especificidad, no se le realiza iteración. Con respecto a la definición de la conferencia de consenso del Colegio Americano de Cirujanos del Tórax y de la Sociedad Americana de Medicina Crítica en 1992 (4) y este estudio, la única variación encontrada corresponde al punto de corte de Frecuencia Cardíaca, donde 105 por minuto, resultó con una Sensibilidad (80,56%), Especificidad (89,5%) y un Índice de Youden (70,06%) muy adecuados.

La definición de SRIS incluye leucocitos menores de 4000 mm³ y temperatura

TABLA N° 3									
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA LOS DIFERENTES PUNTOS DE CORTE									
	TEMP	FC	FR	Leucos	Sensibilidad	Especificidad	Y index	RV+	RV-
Iteración 0*	38	106	21	12400	76.39%	89.50%	65.89%	7.28	0.26
Iteración 1	38	105	20	12000	80.56%	89.50%	70.06%	7.67	0.22
Iteración 2	38	105	20	12400	80.56%	89.50%	70.06%	7.67	0.22
Iteración 3	38	105	20	12800	79.17%	89.50%	68.67%	7.54	0.23
Iteración 4	38	105	21	12000	76.39%	89.50%	65.89%	7.28	0.26
Iteración 5	38	105	21	12400	77.78%	89.50%	67.28%	7.41	0.25
Iteración 6	38	105	21	12800	76.39%	89.50%	65.89%	7.28	0.26
Iteración 7	38	105	22	12000	70.83%	92.00%	62.83%	8.85	0.32
Iteración 8	38	105	22	12400	70.83%	92.00%	62.83%	8.85	0.32
Iteración 9	38	105	22	12800	69.44%	92.00%	61.44%	8.68	0.33
Iteración 10	38	106	20	12000	79.17%	89.50%	68.67%	7.54	0.23
Iteración 11	38	106	20	12400	79.17%	89.50%	68.67%	7.54	0.23
Iteración 12	38	106	20	12800	77.78%	89.50%	67.28%	7.41	0.25
Iteración 13	38	106	21	12000	76.39%	89.50%	65.89%	7.28	0.26
Iteración 14	38	106	21	12400	76.39%	89.50%	65.89%	7.28	0.26
Iteración 15	38	106	21	12800	75.00%	89.50%	64.50%	7.14	0.28
Iteración 16	38	106	22	12000	70.83%	92.00%	62.83%	8.85	0.32
Iteración 17	38	106	22	12400	70.83%	92.00%	62.83%	8.85	0.32
Iteración 18	38	106	22	12800	69.44%	92.00%	61.44%	8.68	0.33
Iteración 19	38	107	20	12000	70.83%	92.00%	62.83%	8.85	0.32
Iteración 20	38	107	20	12400	79.17%	89.50%	68.67%	7.54	0.23
Iteración 21	38	107	20	12800	77.78%	89.50%	67.28%	7.41	0.25
Iteración 22	38	107	21	12000	76.39%	89.50%	65.89%	7.28	0.26
Iteración 23	38	107	21	12400	76.39%	89.50%	65.89%	7.28	0.26
Iteración 24	38	107	21	12800	75.00%	89.50%	64.50%	7.14	0.28
Iteración 25	38	107	22	12000	70.83%	92.00%	62.83%	8.85	0.32
Iteración 26	38	107	22	12400	70.83%	92.00%	62.83%	8.85	0.32
Iteración 27	38	107	22	12800	69.44%	92.00%	61.44%	8.68	0.33

* Puntos de corte base del análisis

menor de 36 °C. Esta respuesta se presenta usualmente en el Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensada (CARs, en inglés) (29,30). Este síndrome, se manifiesta en las personas que lo padecen, de anergia celular y pobre respuesta inflamatoria, hormonal y fisiológica a la infección. Esto es una limitación del estudio. La principal razón por la cual no se estimaron los puntos inferiores, es la complejidad metodológica con la cual se incurriría. Al estimar puntos de corte inferiores y superiores, varios tipos de análisis de pruebas diagnósticas serían

pertinentes; análisis que por el bajo tamaño de muestra y baja frecuencia del evento (Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensada), no se pudieron realizar en esta estimación.

Los valores fisiológicos, tienen un rango en toda la población, lo que se busca con estos valores específicos es estimar un valor que sea práctico, medible, acorde a la fisiología única del embarazo que pueda ser utilizado por el clínico a la hora de tomar decisiones sobre el paciente. No se encontraron estudios similares

que evidencien puntos de corte fisiológicos para definir SRIS en la mujer embarazada. Se encontraron estudios donde se realiza medición de índices de severidad para falla orgánica múltiple y sepsis, sin estimaciones de puntos de corte (1,2,11,12,15).

Lappen (13) realiza un estudio donde se concluye que la definición habitual de SRIS no es adecuada para la gestante con corioamnionitis. El escaso número de ingresos a UCI de las gestantes con SRIS que progresan a sepsis y/o con foco infeccioso, es una de las principales limitaciones de nuestro estudio, por lo que se hace necesario ampliar el tamaño de la muestra para realizar una mejor estimación de puntos de corte.

Debido a las características demográficas y las diferencias anatómicas y fisiológicas inherentes de la población obstétrica con respecto a la población general, los términos en que se ha definido el SRIS en la población adulta no embarazada no son aplicables a la población obstétrica.

El presente trabajo, es el primer reporte en la literatura mundial, que trata de estimar puntos de corte para cada criterio de SRIS en la gestante, basado en evidencia epidemiológica. Los consensos de expertos, que son la base para definir actualmente SRIS, pueden estar o no ajustados a las variables fisiológicas de la embarazada. Sin tratar de desconocer estos consensos como componente importante de la medicina basada en evidencia, la incertidumbre que proveen por ser opiniones informadas, hacen

que sea importante, un intento adecuado de tratar de evidenciar epidemiológicamente, puntos de corte adecuados para cada criterio, y medir su sensibilidad y especificidad para predecir el siguiente paso en la historia de la sepsis en las pacientes gestantes.

CONCLUSIÓN

Se recomienda con esta propuesta inicial, de puntos de cohorte para cada uno de los criterios de SRIS, realizar estudios epidemiológicos con un mayor tamaño de muestra. Los criterios actuales para definir SRIS, en la mujer gestante, no parecen ser los más adecuados de acuerdo a los resultados de este estudio.

AGRADECIMIENTOS

A las doctoras: Zulay Hernández Chávez y Claudia Sequeda Médicos de Control Prenatal, por su invaluable aporte en la consecución de los datos. A las estudiantes de Medicina de la Universidad de Cartagena Diana Nossa Martínez y Betty Palacio Babilonia por su desinteresada contribución en la recolección de las muestras.

CONFLICTOS DE INTERÉS: ninguno que declarar

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores. Estudios de laboratorios, e insumos hospitalarios aportados dentro de la atención asistencial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lapinsky SE, Kruczynski K, Slutsky AS. Critical care in the pregnant patient. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:427-455.
2. Soubra SH, Guntupalli KK. Critical illness in pregnancy: an overview. *Crit Care Med* 2005; 33(suppl):S248-S255.
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: the ACCP/SCCM Consensus Conference Committee; American College of Chest Physicians/ Society of Crit Care Med Chest 1992; 101:1644-1655.
4. American Colllege of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74
5. Levy M, Fink M, Marshall J, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-8.
6. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1992.

7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-54.
9. Moertl MG, Ulrich D, Pickel KI, Klaritsch P, Schaffer M, Flotzinger D, et al. Changes in haemodynamic and autonomous nervous system parameters measured non-invasively throughout normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008;144(Suppl. 1):S179-S183.
10. Making pregnancy safer. WHO Regional Office for Europe website: <http://www.euro.who.int/pregnancy>. Accessed Sep 2008.
11. Vásquez DN, Estenssoro E, Canales HS, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest* 2007;131:718-24.
12. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. *Chest* 2001;120:1271-7.
13. Lappen JR, Keene M, Lore M, et al. Existing models fail to predict sepsis in an obstetric population with intrauterine infection. *Am J ObstetGynecol* 2010;203:573.e1-5.
14. Rojas J. Cuidado Crítico en la paciente obstétrica. Complicaciones, intervenciones y desenlace maternofetal. *Clin Invest Gin Obst* 2010.
15. Christiansen LR, Collins KA. Pregnancy-associated deaths: a 15-year retrospective study and overall review of maternal pathophysiology. *Am J Forensic Med Pathol* 2006 Mar;27(1):11-9.
16. Dellinger RP, Mitchell ML, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med.* 2008; 36:296-327.
17. Cook TD, DeMets DL. Introduction to statistical methods for clinical trials. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 2008
18. Wise RA, Polito AJ, Krishnan V. Respiratory physiologic changes in pregnancy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26:1-12.
19. Hill CC, Pickinpaugh J. Physiologic changes in pregnancy. *SurgClin N Am.* 2008;88:391-401.
20. Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al: Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 1989; 161:1439.
21. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992;68:540-3.
22. Van Oppen AC, Stigter RH, Bruinse HW. Cardiac output in normal pregnancy: a critical review. *ObstetGynecol* 1996;87:310-8.
23. Taylor DJ, Phillips P, Lind T: Puerperal hematological indices. *Br J ObstetGynaecol* 1981; 88:601.
24. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al: Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 1994; 171:984 -989.
25. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998;54:2056-63.
26. Dias de Souza JP, Duarte G, Basile-Filho A. Near-miss maternal mortality in developing countries [letter]. *EurJObstetGynecolReprodBiol* 2002; 104:80.
27. Malstam J, Lind L. Therapeutic intervention scoring system (TISS): a method for measuring workload and calculating costs in the ICU. *ActaAnaesthesiolScand* 1992; 36:758-763.
28. Vincent JL, Mendonca A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800.
29. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
30. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24(7):1125-8. [PubMed:8674323].
31. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The Compensatory Anti-inflammatory Response syndrome (CARS) in Critically ill patients. *Clin Chest Med* 2008,29(4): 617.
32. Silva E, et al. Brazilian sepsis epidemiologic study (BASES). *Critical Care* 2004, 8:R251-R260.
33. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:170-7.