

Sepsis en obstetricia, incidencia y factores de riesgo

(Sepsis in obstetrics, incidence and risk factors)

Lino Arturo Rojas Pérez^{1,2*}, Lino Arturo Rojas Cruz³, María Daniela Villagómez Vega²,
Augusto Ernesto Rojas Cruz⁴, Andrés Eduardo Rojas Cruz⁴

1. Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

2. Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Ministerio de Salud Pública, Riobamba, Ecuador

3. Hospital Básico de la Brigada de Caballería Blindada No 11 Galápagos, Riobamba, Ecuador

4. Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas No 1, Quito, Ecuador

*Correspondencia: Dr. Lino Arturo Rojas Pérez, e-mail: linoarojas@hotmail.com

RESUMEN

La sepsis es un síndrome clínico que se caracteriza por presentar alteraciones del funcionamiento orgánico, biológico y bioquímico, producido por una respuesta alterada, exagerada a los procesos infecciosos. Puede producir falla multiorgánica e inclusive la muerte. Se inicia desde una infección en cualquier sitio del organismo que puede provocar bacteriemia, continuarse hacia sepsis y el choque séptico, y complicarse son un síndrome de disfunción multiorgánica (MODS) e inclusive llegar a la muerte. Las principales causas de sepsis en el embarazo son la pielonefritis y la corioamnionitis mientras que en el puerperio se incluyen las infecciones del tracto genital y la endometritis. El objetivo de esta revisión es analizar la incidencia, causas, y factores de riesgo de la sepsis en el embarazo de acuerdo a la evidencia más actual. Se investigó y analizó en varias plataformas médicas diferentes estudios como guías de práctica clínica, ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis, en idioma inglés o español. La sepsis aumenta la morbilidad materno perinatal y neonatal y es la tercera causa de muerte materna a nivel mundial y nacional; por eso es fundamental evitar que se presente para mejorar el pronóstico durante la gestación y en el puerperio.

Palabras Clave: infección, sepsis, choque séptico

ABSTRACT

Sepsis is a clinical syndrome that is characterized by alterations in organic, biological and biochemical functioning, produced by an altered, exaggerated response to infectious processes. It can produce multiorgan failure and even death. It starts from an infection in any part of the body that can cause bacteremia, continue to sepsis and septic shock, and become complicated is a multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and even reach death. The main causes of sepsis in pregnancy are pyelonephritis and chorioamnionitis while in the puerperium infections of the genital tract and endometritis are included. The objective of this review is to analyze the incidence, causes, and risk factors of sepsis in pregnancy according to the most current evidence. Several studies were investigated and analyzed in different medical platforms such as clinical practice guidelines, randomized clinical trials and meta-analysis, in English or Spanish. Sepsis increases maternal perinatal and neonatal morbidity and mortality and is the third cause of maternal death worldwide and nationally; that is why it is essential to avoid presenting to improve the prognosis during pregnancy and in the puerperium.

Key words: infection, sepsis, septic shock

1.Introducción

La sepsis es una complicación médica que pone en riesgo la vida de una persona, se inicia desde una infección en cualquier sitio del organismo, puede complicarse con bacteriemia, sepsis y posteriormente choque séptico desencadenando una falla multiorgánica que puede terminar en la muerte, y si está embarazada aumenta la morbimortalidad materna, fetal y neonatal. El objetivo de esta revisión es analizar la incidencia, causas, y factores de riesgo de la sepsis en el embarazo que es una de las principales causas de muerte materna a nivel mundial.

2.Methodología

La presente revisión es de tipo evaluativa está basada en la mejor información científica disponible y actualizada sobre su incidencia, factores de riesgo e implicación de la sepsis y choque séptico en general y en el embarazo en idioma inglés o español de los últimos 5 años. Se utilizó base de datos como PubMed, UpToDate, Google académico, entre otros.

Este trabajo se elaboró a través de un esfuerzo por verificar que la información aquí contenida sea completa y actual y se seleccionó sobre todo guías de práctica clínica, ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis.

Se utilizó como palabras claves sepsis, choque séptico, embarazo, puerperio que ayudaron a la consulta de la información científica.

Las preguntas que se utilizaron para la búsqueda de la información científica son:

¿Cuál es la incidencia de la sepsis en el embarazo?

¿Cuáles son los factores de riesgo de sepsis en el embarazo?

3.Resultados

En la búsqueda de información sobre incidencia y factores de riesgo de sepsis en el embarazo se utilizaron plataformas virtuales como Google académico, Pub-Med, UpToDate, entre otros, que permitieron encontrar artículos científicos, ensayos clínicos aleatorizados y meta-análisis y guías de práctica clínica en idioma inglés o español de los últimos 5 años sobre incidencias y

factores de riesgo de sepsis en el embarazo, de los cuales se seleccionaron 40 como los más relevantes sobre todo su mayor enfoque de la sepsis sobre todo en el embarazo y en el puerperio.

4.Discusión

La sepsis es uno de los cuadros clínicos más antiguos descritos en medicina, Homero, hace más de 2700 años lo describió por primera vez. Posteriormente, Hipócrates (400 AC) manifestó que los pacientes presentaban llagas purulentas, supurativas y que desprendían aromas fétidos, Galeno tres siglos después consideró a la sepsis como una condición favorable y necesaria para sanar las heridas, dicha teoría permaneció intacta hasta el siglo XV cuando Leonardo DaVinci y Andreas Vesalius cuestionaron el beneficio de dejar supurar las heridas. Posteriormente Semmelweis y Pasteur reformularon el concepto de sepsis, en la cual se indicó que el origen era la una infección que ingresaba por vía sanguínea y se diseminaba al resto del cuerpo, por lo que se le conoció como sangre envenenada (1,2).

Hace poco tiempo los términos de sepsis, septicemia y bacteriemia se han usado indistintamente, lo que causó confusión diagnóstica y terapéutica, con el incremento de la morbimortalidad. En año 2016, la Sociedad Europea de Medicina Crítica y la Sociedad Norteamericana de Medicina Crítica, convocó a una reunión en la que participaron 19 sociedades internacionales especializadas sobre esta temática (3) y concluyeron que las definiciones tradicionales eran confusas y limitadas, y recomendaron abandonar los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria (SIRS), así como los términos de sepsis severa, septicemia o síndrome de sepsis. En su lugar, se propuso conservar los conceptos de sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple. Se debe mencionar que ninguna de estas definiciones o redefiniciones ha sido validada en la mujer embarazada o puérpera, por lo que establecer el diagnóstico de sepsis en el embarazo continúa siendo uno de los grandes retos en obstetricia (4).

La sepsis es una complicación médica que pone en riesgo la vida de una persona y es la tercera causa de muerte materna a nivel mundial y a nivel nacional (4,5), se inicia desde una infección

en cualquier sitio del organismo, puede complicarse con bacteriemia, posterior sepsis y choque séptico que se produce falla multiorgánica que puede terminar en la muerte (6), y si está embarazada aumenta la morbimortalidad materna, fetal y neonatal (7).

La sepsis se produce por una respuesta exagerada, disregulada a un proceso infeccioso, (8–12) o es una inflamación sistémica por infección (9,13), puede presentar una continuidad en la severidad y producir shock séptico con un daño y falla multiorgánica que puede terminar en la muerte (12,14–17). La sepsis es una respuesta del sistema inmunológico a un proceso infeccioso del organismo que produce disfunción o insuficiencia orgánica múltiple (17).

La mortalidad por sepsis es aproximadamente ≥ 10 por ciento y si está presente el choque séptico puede ser ≥ 40 por ciento (9).

Se enferman de sepsis cada año aproximadamente en todo el mundo, entre 20 a 30 millones de personas. En los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia de sepsis en la población general es de aproximadamente 240-300 casos por cada 100,000 habitantes, lo que representa más de 750,000 casos por año, con un aumento anual esperado de 1,5% y un costo promedio de atención de 22,100 dólares por paciente, lo que genera un costo total anual de 17 billones de dólares (18).

La incidencia de sepsis varía entre los diferentes grupos raciales y étnicos, pero parece ser más alta entre los hombres afroamericanos (19).

La incidencia también es mayor durante el invierno, probablemente debido a la mayor prevalencia de infecciones respiratorias (20).

Los factores de riesgo para la sepsis incluyen los siguientes:

- Ingreso a una unidad de cuidados intensivos: aproximadamente el 50 por ciento de los pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI) tienen una infección nosocomial y, por lo tanto, tienen un riesgo intrínseco de sepsis (21).

- Bacteriemia: los pacientes con bacteriemia frecuentemente desarrollan infecciones sistémicas.

En un estudio de 270 hemocultivos, el 95 por ciento de los hemocultivos positivos se asociaron con sepsis o choque séptico (8).

- Edad avanzada (≥ 65 años): la incidencia de sepsis aumenta de manera desproporcionada en pacientes adultos mayores y la edad es un factor predictivo independiente de aumento de morbi-mortalidad por sepsis (22).

- Inmunosupresión: las comorbilidades que deprimen la defensa del huésped (por ejemplo neoplasias, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, SIDA, asplenismo) y los medicamentos inmunosupresores son comunes entre los pacientes con sepsis o shock séptico (8).

- Diabetes y obesidad: la diabetes y la obesidad pueden alterar el sistema inmunitario, lo que aumenta el riesgo de desarrollar sepsis. Tanto la obesidad como la diabetes tipo 2 se asocian con un mayor riesgo de infecciones recurrentes, nosocomiales y secundarias que conducen a la sepsis (23).

- Cáncer: la malignidad es una de las comorbilidades más comunes entre los pacientes con sepsis. El cáncer de todos los tipos aumentó el riesgo de desarrollar sepsis casi 10 veces (24).

- Neumonía adquirida en la comunidad: de los pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad desarrollan un 48 por ciento de sepsis y un 5 por ciento choque séptico (25).

- Hospitalización previa: la hospitalización previa se ha asociado con un riesgo tres veces mayor de desarrollar sepsis en los 90 días posteriores (26).

- Factores genéticos: los factores genéticos pueden aumentar el riesgo de infección. Los estudios genéticos de susceptibilidad a la infección se han centrado defectos de la producción de anticuerpos, o en la falta de células T, fagocitos, células asesinas naturales o complemento. Recientemente, se han identificado defectos genéticos que impiden el reconocimiento de patógenos por el sistema inmunitario innato, lo que aumenta el riesgo de sepsis (27).

La Organización Mundial de la Salud en lo referente a la sepsis materna reporta la aproximadamente de 5.2 millones de casos en todo el mundo, lo que ubica a la sepsis como la tercera causa de muerte materna a nivel mundial, sien-

do responsable del total de las defunciones del 11-13%, es decir, que aproximadamente 55,000 mujeres mueren cada año a causa de esta patología durante el embarazo o en el puerperio. Además, las complicaciones de la sepsis aumentan la morbilidad materna, pues se estima que por cada paciente que fallece, existen 50 con secuelas o complicaciones secundarias (28,29).

La sepsis materna se clasifica en infecciones relacionadas con el embarazo, infecciones sin relación con el embarazo o infecciones nosocomiales. En el embarazo las causas más frecuentes de esta patología son la pielonefritis y corioamnionitis, en el puerperio las infecciones del tracto genital y la endometritis (30–32).

La contribución de varios organismos infecciosos a la carga de la sepsis ha cambiado con el tiempo (33–35). En estados Unidos las bacterias Gram positivas se identifican con mayor frecuencia en pacientes con sepsis, aunque el número de casos de sepsis Gram negativa sigue siendo importante. La presencia de hongos que causan sepsis ha aumentado en los últimos tiempos, pero sigue siendo más baja que la sepsis bacteriana (19). En aproximadamente el 50 por ciento de los casos, no se identifica un organismo responsable de la sepsis (sepsis con cultivo negativo) (36).

Los agentes infecciosos principales responsables de la sepsis materna son *Streptococcus* del grupo A (pyogenes), *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Entre los principales factores de riesgo para sepsis materna se reportan los siguientes: parto por cesárea, obesidad, parto en domicilio, nivel socioeconómico bajo, desnutrición, anemia, inmunosupresión, ruptura prematura de membranas prolongada, diabetes, antecedente de infecciones cervico-vaginales, realizar más de cinco tactos vaginales durante el trabajo de parto, cerclaje, embarazo múltiple, hematomas, técnicas de reproducción asistida y parto instrumentado (37,38).

Los síntomas y signos de sepsis no son específicos, pero pueden incluir

- Síntomas y signos específicos de una fuente infecciosa (por ejemplo, tos y disnea pueden sugerir neumonía, dolor y exudado purulento en una herida quirúrgica pueden sugerir un absce-

so subyacente) (8).

- Hipotensión arterial (presión arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg., presión arterial media (MAP) < 70 mm Hg., una disminución de la PAS > 40 mm Hg. o menos de dos desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad) (8).

- Temperatura > 38.3 o < 36°C (8).

- Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto o más de dos desviaciones estándar por encima del valor normal para la edad (8).

- Taquipnea, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones / minuto (8).

Signos de mala perfusión tisular:

- Piel caliente y enrojecida puede estar presente en las primeras fases de la sepsis. A medida que la sepsis avanza hacia un choque, la piel puede enfriarse debido a la redirección del flujo sanguíneo a los órganos centrales. La disminución del llenado capilar, la cianosis o piel marmórea pueden indicar choque (8).

- Signos de hipoperfusión incluyen alteración del estado mental, obnubilación o inquietud, y oliguria o anuria (8).

- Íleo o la ausencia de ruidos intestinales a menudo son un signo de hipoperfusión en etapa terminal (8).

La gravedad de la sepsis y choque séptico parece estar aumentando (39). Las manifestaciones más frecuentes de disfunción orgánica grave son el síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda y coagulación intravascular diseminada (8).

El choque séptico es un tipo de choque distributivo es decir por vasodilatación. Se lo define como un cuadro de sepsis que tiene anomalías circulatorias, celulares y metabólicas que se asocian con un mayor riesgo de mortalidad que la sepsis sola (40). Incluye a los pacientes con sepsis que, a pesar de la reanimación con líquidos adecuados, requieren el uso de vasopresores para mantener una presión arterial media (MAP) \geq 65 mm Hg. y que tienen un lactato > 2 mmol / L (> 18 mg / dL) (8).

Tanto la sepsis como el choque séptico aumentan la morbimortalidad en la población general

al igual que la morbimortalidad materno perinatal y neonatal, por lo tanto, es fundamental evitar estas complicaciones que ponen en riesgo la vida de una persona.

5. Conclusiones

La sepsis en el embarazo es la tercera causa de muerte materna a nivel mundial y nacional, puede iniciarse con una infección a cualquier nivel, que puede progresar a sepsis, choque séptico y falla multiorgánica que aumenta la morbimortalidad materna y perinatal, por lo tanto, conocer sobre la incidencia, factores de riesgo e implicaciones puede ayudar a disminuir dichas complicaciones que podrían presentarse y mejorar el pronóstico en la mujer gestante y en el puerperio. En el embarazo las principales causas que pueden provocar esta patología son la pielonefritis y corioamnioitis, en el puerperio las infecciones del tracto genital y la endometritis.

Agradecimientos

Agradecemos a la Facultad de Salud Pública y a la Carrera de Medicina de la ESPOCH por realizar este tipo de eventos que son mucha importancia para la actualización de conocimientos que se aplicará en la mejor formación profesional y atención directa a los pacientes.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran que no existen.

Limitaciones de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados en esta revisión bibliográfica son de entera responsabilidad de los autores y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

Los autores declaramos que las fuentes de apoyo y financiación que permitieron realizar esta revisión bibliográfica son propias.

Referencias

1. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 29 [citado 11 May 2019];369(9):840–51. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1208623>
2. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin* [Internet]. 2009 Jan [citado 11 May 2019]; 25(1):83–101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19268796>
3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 Feb 23 [citado 11 May 2019]; 315(8):775. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0289>
4. Arroyo K, Carreño M, Ocampo J. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la sepsis materna. *Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica* [Internet]. Vol. 1, CENETEC. México: CENETEC; 2018. 1–41 p. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-IMSS-272-18/ER.pdf>
5. Calle J, Ríos P, Yuen Chon V, Rojas L, Rivadeneira J, Pareja C. *Score MAMÁ y claves obstétricas. Protocolo. Primera Ed.* Quito: Gerencia Institucional de Implementación de Disminución Mortalidad Materna. Ministerio de Salud Pública del Ecuador; 2017.
6. Kall A. *Septic Shock: Practice Essentials, Background, Pathophysiology* [Internet]. Medscape. 2019 [citado 3 Mar 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-overview#showall>
7. Bowyer L, Robinson H, Angela M, Barrett H, Crozier TM, Lowe S, et al. *SOMANZ Guidelines for the Investigation and Management of Sepsis in Pregnancy* [Internet]. 2017 [citado 19 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.somanz.org/downloads/2017SepsisGuidelines.pdf>

8. Neviere R. Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis [Internet]. UpToDate. 2018 [citado 3 Mar 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis/print?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
9. Schmidt G, Mandel J. Evaluation and management of suspected sepsis and septic shock in adults [Internet]. UpToDate. 2019 [citado 3 Mar 2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-suspected-sepsis-and-septic-shock-in-adults/print?search=sepsis&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
10. Kalil A. Septic Shock. Practice Essentials [Internet]. Medscape. 2018 [citado 25 Ene 2018]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-overview#showall>.
11. Rudd KE, Seymour CW, Aluisio AR, Augustin ME, Bagenda DS, Beane A, et al. Association of the Quick Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment (qSOFA) Score With Excess Hospital Mortality in Adults With Suspected Infection in Low- and Middle-Income Countries. JAMA [Internet]. 2018 Jun 5 [citado 4 Mar 2019];319(21):2202. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.6229>
12. Lamontagne F, Rochweg B, Lytvyn L, Guyatt GH, Møller MH, Annane D, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. BMJ [Internet]. 2018 [citado 5 Mar 2019];362:3284. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/362/bmj.k3284.full.pdf>
13. Tang Y, Choi J, Kim D, Tuudud-Hans L, Li J, Michel A, et al. Clinical predictors of adverse outcome in severe sepsis patients with lactate 2-4 mM admitted to the hospital. QJM [Internet]. 2015 Apr [citado 3 Mar 2019];108(4):279-87. Disponible en: <https://academic.oup.com/qjmed/article-lookup/doi/10.1093/qjmed/hcu186>
14. Kall A. Septic Shock Clinical Presentation: History, Physical Examination, Complications [Internet]. Medscape. 2019 [citado 3 Mar 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-clinical#showall>
15. Kall A. Septic Shock Differential Diagnoses [Internet]. Medscape. 2019 [citado 3 Mar 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/168402-differential>
16. Fang F, Zhang Y, Tang J, Lunsford LD, Li T, Tang R, et al. Association of Corticosteroid Treatment With Outcomes in Adult Patients With Sepsis. JAMA Intern Med [Internet]. 2019 Feb 1 [citado 4 Mar 2019];179(2):213. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2018.5849>
17. Mahmood Bokhari A. Bacterial Sepsis: Practice Essentials, Background, Etiology [Internet]. Medscape. 2019 [citado 3 Mar 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/234587-overview#showall>
18. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Heal [Internet]. 2014 [citado 12 May 2019];323. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2814%2970227-X>

19. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 17 [citado 12 May 2019];348(16):1546–54. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa022139?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
20. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. 2007 Feb [citado 12 May 2019]; 35(2):410–5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167351>
21. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* [Internet]. 1995 [citado 12 May 2019];274(8): 639–44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7637145>
22. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* [Internet]. 2006 Jan [citado 12 May 2019];34(1):15–21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16374151>
23. Falagas ME, Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2006 Jul [citado 12 May 2019];6(7):438–46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=16790384>
24. Williams MD, Ann Braun L, Cooper LM, Johnston J, Weiss R V, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* [Internet]. 2004 [citado 12 de May 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1065011/pdf/cc2893.pdf>
25. Dremsizov T, Clermont G, Kellum JA, Kalassian KG, Fine MJ, Angus DC. Severe sepsis in community-acquired pneumonia: when does it happen, and do systemic inflammatory response syndrome criteria help predict course? *Chest* [Internet]. 2006 Apr [citado 12 May 2019];129(4):968–78. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369215388139>
26. Prescott HC, Dickson RP, Rogers MAM, Langa KM, Iwashyna TJ. Hospitalization Type and Subsequent Severe Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015 Sep 1 [citado 12 May 2019];192(5):581–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4595694/pdf/rccm.201503-0483OC.pdf>
27. Netea MG, van der Meer JWM. Immunodeficiency and genetic defects of pattern-recognition receptors. Schwartz RS, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Jan 6 [citado 12 May 2019];364(1):60–70. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1001976>
28. Acosta CD, Knight M, Lee HC, Kurinczuk JJ, Gould JB. The Continuum of Maternal Sepsis Severity: Incidence and Risk Factors in a Population-Based Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2013 [citado 12 May 2019];8(7): 67175. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3699572/pdf/pone.0067175.pdf>
29. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Daniel Carrillo-Córdova L. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. Vol. 77, *Cir Ciruj*. 2009.
30. van Dillen J, Zwart J, Schutte J, van Roosmalen J. Maternal sepsis: epidemiology, etiology and outcome. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2010 Jun [citado 12 May 2019]; 23(3):249–54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20375891>

31. Morgan J, Roberts S. Maternal Sepsis. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2013 Mar [citado 12 May 2019];40(1):69–87. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23466138>
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial Sepsis in Pregnancy Green-top Guideline No. 64a [Internet]. 2012 [citado 12 May 2019]. Disponible en: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_64a.pdf
33. Uslan DZ, Crane SJ, Steckelberg JM, Cockerill FR, St Sauver JL, Wilson WR, et al. Age- and sex-associated trends in bloodstream infection: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Arch Intern Med* [Internet]. 2007 Apr 23 [citado 12 May 2019];167(8):834–9. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.167.8.834>
34. Pop-Vicas A, Tacconelli E, Gravenstein S, Lu B, D'agata EMC. Influx of Multidrug-Resistant, Gram-Negative Bacteria in the Hospital Setting and the Role of Elderly Patients With Bacterial Bloodstream Infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2009 [citado 12 May 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5753794/pdf/nihms925399.pdf>
35. Klotz SA, Chasin BS, Powell B, Gaur NK, Lipke PN. Polymicrobial bloodstream infections involving *Candida* species: analysis of patients and review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2007 Dec [citado 12 May 2019];59(4):401–6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0732889307002982>
36. Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB. Culture-Negative Severe Sepsis. *Chest* [Internet]. 2016 Dec [citado 12 May 2019];150(6):1251–9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369216589569>
37. Cordioli R, Cordioli E, Negrini R, Silva E. Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation? *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2013 [citado 12 May 2019]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031877/pdf/rbti-25-04-0334.pdf>
38. Spera AM, Bianco V, Simeone D, Viceconte G, Tosone G, Orlando R. Sepsis in Pregnant and Puerperal Women Living in High Income Countries: an Update for Clinicians. *J Gynecol Obstet* [Internet]. 2017 [citado 12 May 2019]; Disponible en: <http://www.scientificajournals.org/pdf/jgo.1023.pdf>
39. Whittaker S-A, Mikkelsen ME, Galeski DF, Koshy S, Kean C, Fuchs BD. SEVERE SEPSIS COHORTS DERIVED FROM CLAIMS-BASED STRATEGIES APPEAR TO BE BIASED TOWARDS A MORE SEVERELY ILL PATIENT POPULATION. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 [citado 12 May 2019];41(4). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810475/pdf/nihms463721.pdf>
40. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* [Internet]. 2016 [citado 12 May 2019];315(8):801–10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4968574/pdf/nihms794087.pdf>