



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER IAP

DAÑO MIOCÁRDICO EN CHOQUE SÉPTICO Y
USO DE CATECOLAMINAS

T E S I S
QUE PARA OBTENER
LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRÍTICO
P R E S E N T A:
DR. MIGUEL ANGEL SÁNCHEZ MECATL

Asesor.
Dr. Javier Elizalde Gonzalez

México, D.F.
2002





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



[Handwritten signature]

DR. JESUS MARTINEZ SANCHEZ
Jefe del Departamento de Medicina Crítica
The ABC Medical Center
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U. N. A. M.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

[Handwritten signature]

DR. JOSE JAVIER ELIZALDE GONZALEZ
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
The ABC Medical Center
Profesor Adjunto del Curso de Especialización
en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina U. N. A. M.
Asesor de Tesis

[Handwritten signature]
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

AGRADECIMIENTOS.

Kay tantas personas importantes en mi vida que el papel es escaso.

A Dios antes que a todo por el camino de bienaventuranzas que me ha concedido

A mi madre, Sra Maria del Socorro Mecall quien me dio lo más preciado que es la vida, y tantos días de angustia y noches de desvelo que no puedo contar, me educo sin cansancio sólo con la esperanza de convertirme en hombre de bien. Madre éste logro mío es tuyo.

A mis hermanos Oscar, ejemplo para lograr lo que he querido en mi vida, Marco Antonio, Salvador y Julián, para decirles que nada es imposible.

A mi esposa Ana Yuri Ramírez, hace cuantos años que hemos estado juntos que cuantos momentos dulces y amargos hemos compartido, todo el amor y la paciencia que me has tenido nos ha dado muchos logros y recompensas, este pequeño logro es otro más por el cual tengo que reconocerte.

A mi hijo Angel Cipalli Sánchez Ramírez, "mi primera luz" y mi motor de todos los días para superarme y hacerme merecedor de ti y tu cariño desinteresado, ojaltá cuando llegues a leer y comprender estas líneas sepas lo que significas para mí.

A mis maestros los Dns Jesús Martínez Sánchez, Javier Elizalde, Juvenal Franco que me abrieron las puertas cuando se cerraron otras y creyeron en mí hasta este momento

INDICE.

Introducción.	2
Planteamiento del	
Problema.	3
Objetivos.	5
Hipótesis.	6
Material y Métodos.	7
Resultados.	10
Discusión.	18
Conclusiones.	25
Bibliografía.	26

DAÑO MIOCÁRDICO EN CHOQUE SEPTICO Y USO DE CATECOLAMINAS.

INTRODUCCION.

La Medicina Critica se ha posicionado relevantemente en los últimos 25 años dentro del conjunto de especialidades médicas en todo el mundo. Uno de los mayores problemas presentes y futuros en estas áreas críticas son las infecciones graves y sus consecuencias y complicaciones. Se estima que en la Unión Americana solamente, un total de cerca de 250,000 pacientes desarrollan sepsis por Gram negativos y que hasta 400,000 a 500,000 pacientes se ven complicados por sepsis de diversas etiologías.^{1,2} cursando con una elevada morbilidad y mortalidad (cruda del 35%) y asociándose a su vez con un costo económico importante de alrededor del 30% del gasto hospitalario total, mismo que se estima en \$64 billones de dólares americanos, o sea el 1% del PIB de dicho país.³

Dentro de las complicaciones más importantes de la sepsis y el choque séptico, se encuentran la insuficiencia respiratoria, la falla orgánica múltiple y la disfunción miocárdica.

*

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Aunque la disfunción miocárdica, caracterizada por dilatación cardiaca y disminución de su inotropismo, es una complicación bien reconocida de la sepsis y el choque séptico, el debate acerca del mecanismo fisiopatológico de esta depresión permanece sin resolverse⁴. El factor bioquímico causal de esta disfunción se ha relacionado con una sustancia depresora del miocardio que por estudios de filtración se ha caracterizado como un polipéptido mayor de 10 KD recientemente asociado por diversos ensayos al Factor de Necrosis Tumoral (FNT), Interleucina-1beta (IL-1beta) y Oxido Nítrico (NO). Sin embargo ha surgido nueva evidencia a partir de estudios en los que se ha relacionado niveles elevados de Troponinas (Troponina I y/o Troponina T) a la presencia de disfunción ventricular demostrada por ecocardiografía, una alta tasa de mortalidad, mayor calificación de APACHE y mayor requerimiento de inotrópicos^{5,6,7}. Ya previamente se había descrito como factor pronóstico para mayor mortalidad en sepsis a algún evento cardiaco mayor⁸.

Aunque prácticamente se ha descartado en los estudios de Parrillo, la existencia de isquemia miocárdica como causante de la depresión miocárdica en sepsis, no se han estudiado profundamente otros factores como el uso de catecolaminas exógenas⁹ y continúa discutiéndose el papel de factores adicionales tales como el papel del metabolismo miocárdico en sepsis, la respuesta disminuida del corazón hacia los estímulos inotrópicos endógenos y exógenos, el rol de nuevos mediadores humorales y el impacto adverso que los radicales de oxígeno libres pueden tener sobre el aparato contráctil del corazón¹⁰.

Sin embargo, la cardiomiopatía inducida por catecolaminas ha sido reconocida por décadas¹¹, estando asociada con ciertas condiciones patológicas en las cuales existen

concentraciones excesivas de catecolaminas endógenas como en la hemorragia subaracnoidea y el feocromocitoma. La administración de grandes cantidades de catecolaminas exógenas también produce lesiones miocárdicas características que incluyen necrosis focal y degeneración de miofibrillas e infiltración de leucocitos mononucleares. Como ejemplos de lo anterior, podemos citar el reporte de un caso por Sato¹², de un paciente sometido a resección de un dermatofibrosarcoma, quien posterior a la cirugía en la que se aplicó epinefrina diluida en forma subcutánea, presentó alteraciones cardíacas identificadas como miocarditis que se autolimitaron y revirtieron a la normalidad al cabo de una semana, así como el reporte de un caso de miocardiopatía aguda reversible después de una sobredosis accidental de adrenalina¹³.

Por tales razones se plantea si el hallazgo en sepsis de enzimas cardíacas específicas elevadas, será debido a un daño secundario al uso de catecolaminas exógenas en altas dosis tal y como se administran en los casos de choque séptico con el fin de mantener una adecuada hemodinamia. O si se trata sólo de un incremento transitorio de los niveles de troponinas debido a un mecanismo de isquemia-reperfusión, relacionado con el estado de choque, con liberación de troponinas citoplasmáticas sin lesión real del aparato contráctil miocárdico.

Así podemos plantear las siguientes cuestiones: ¿Es el daño celular miocárdico secundario a un mecanismo de hipoperfusión-reperfusión propio del estado de choque? ¿Hay correlación entre los niveles de enzimas cardíacas específicas y la dosis de catecolaminas exógenas utilizadas?

OBJETIVOS.

Correlacionar los niveles séricos de enzimas cardíacas específicas y las dosis de catecolaminas exógenas utilizadas en choque séptico

Comparar la presencia de niveles elevados de enzimas cardíacas específicas en otros tipos de estado de choque



HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0)

El uso de dosis altas de catecolaminas exógenas, no se correlaciona con daño miocárdico

En otros tipos de estados de choque aunque no se utilicen catecolaminas exógenas, puede haber daño mioelular secundario

Hipótesis de trabajo (H1)

Puede haber daño celular miocárdico sí, y sólo sí hay uso de dosis altas de catecolaminas exógenas

Si no se utilizan dosis altas de catecolaminas exógenas en estados de choque diferentes al choque séptico, entonces no hay daño celular secundario

TIPO DE ESTUDIO.

Prospectivo, longitudinal, comparativo, observacional

MATERIAL Y METODOS.

Criterios de inclusión

- 1 Pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Dr Mario Shapiro con diagnóstico de choque séptico (de acuerdo a los criterios de la ACCP/SCCM¹⁴) de menos de 24 horas (Grupo I)
- 2 Pacientes mayores de 18 años que ingresen a la Unidad de Terapia Intensiva Dr Mario Shapiro, con diagnóstico de choque de fisiopatología diferente al séptico con menos de 24 hrs del diagnóstico (Grupo II)

Criterios de NO inclusión

- 1 Antecedente de cardiopatía isquémica o episodio de isquemia aguda a su ingreso
- 2 Uso de betabloqueadores
- 3 Uso en conjunto o por separado de otro fármaco vasopresor distinto a norepinefrina
- 4 Pacientes con choque de cualquier origen trasladados de otra institución

Criterios de exclusión

- 1 Desarrollo de isquemia cardíaca durante el desarrollo del estudio
- 2 Choque cardiogénico
- 3 Alta voluntaria



TIPO DE ESTUDIO.

Prospectivo, longitudinal, comparativo, observacional

MATERIAL Y METODOS.

Criterios de inclusión

- 1 Pacientes mayores de 18 años ingresados a la Unidad de Terapia Intensiva Dr Mario Shapiro con diagnóstico de choque séptico (de acuerdo a los criterios de la ACCP/SCCM¹⁴) de menos de 24 horas (Grupo I)
- 2 Pacientes mayores de 18 años que ingresen a la Unidad de Terapia Intensiva Dr Mario Shapiro, con diagnóstico de choque de fisiopatología diferente al séptico con menos de 24 hrs del diagnóstico (Grupo II)

Criterios de NO inclusión

- 1 Antecedente de cardiopatía isquémica o episodio de isquemia aguda a su ingreso
- 2 Uso de betabloqueadores
- 3 Uso en conjunto o por separado de otro fármaco vasopresor distinto a norepinefrina
- 4 Pacientes con choque de cualquier origen trasladados de otra institución

Criterios de exclusión

- 1 Desarrollo de isquemia cardíaca durante el desarrollo del estudio
- 2 Choque cardiogénico
- 3 Alta voluntaria



Posterior a seleccionar a los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, se llenara una ficha de identificación que incluye nombre, sexo, edad, no de expediente, diagnostico primario causante del estado de choque, antecedentes patológicos personales tiempo de evolución y manejo de los mismos

Se dividirá la muestra en dos grupos de acuerdo a pacientes con Choque séptico (Grupo I) y pacientes con otro tipo de choque (Grupo II) Idealmente ambos grupos deberán estar monitorizados por medio de un catéter de flotación pulmonar, para documentar sus parámetros hemodinámicos y justificar el diagnóstico de choque séptico de acuerdo con los criterios antes mencionados. sin embargo será posible en los casos de choque no séptico, que no lo requieran, guiar su manejo únicamente por constantes clínicas (uresis, FC, TA, saturación de O₂ arterial) Todos sus datos demográficos se vaciarán en una hoja de recolección anotando nombre, sexo, edad, antecedentes personales patológicos de relevancia, su tiempo de evolución, el tipo de choque y la causa del mismo, así mismo se calculará la calificación de APACHE II al momento del diagnóstico de choque o a más tardar dentro de las primeras 24 hrs de hecho el diagnóstico y además se registrará la dosis promedio de norepinefrina utilizada cada día, ya que ésta es la droga vasopresora más utilizada en choque séptico

Los datos bioquímicos a determinar son los niveles séricos de Troponina I cuantitativa (Trop I), la primer toma se realizará a las 24 hrs del diagnóstico y posteriormente cada día durante 4 días La técnica utilizada para la determinación de Troponina fue por enzimoímmunoanálisis con el kit AXSYM (Laboratorios ABBOTT Abbott park, IL, EUA)

El seguimiento se hará durante 28 días para determinar sobrevida, y en caso de mortalidad se anotará el diagnostico principal de fallecimiento

Los datos estadísticos descriptivos se presentan como medianas y rangos para las variables nominales y ordinales. Para las variables numéricas dado que su distribución no es normal el análisis estadístico se realizó presentando las medidas de tendencia central como medianas y su distribución en cuartiles 25 a 75, así como para valorar las diferencias entre medias se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. La correlación estadística se realizó utilizando el coeficiente de correlación de acuerdo a la prueba rho de Spearman considerando de significancia para la prueba de la hipótesis un valor de $p = 0.05$.



RESULTADOS.

Inicialmente se admitieron 22 pacientes en total, sin embargo fueron eliminados dos pacientes para el análisis estadístico ya que en uno de ellos sólo se obtuvo el valor inicial de la dosis de norepinefrina y de los parámetros bioquímicos a estudiar, y el otro paciente se excluyó debido que desde su segundo día de internamiento se sospecho que cursara con un cuadro isquémico miocárdico silente no reportado previamente (pérdidas, n=2) Así sólo de incluyeron 20 pacientes 11(55%) hombres y 9(45%) mujeres, de los cuales la edad promedio fue de 65.5 ± 12.9 años para la población general, una calificación de APACHE II al momento de incluirlos de 22(rango 14-30)

Al dividirse en los 2 grupos de estudio correspondientes, encontramos en el Grupo I (Choque Séptico) 13 pacientes, nueve(69.2%) hombres y 4(30.8%) mujeres, la edad promedio en este grupo fue 61.55 ± 9.14 años, una calificación de APACHE II al incluirlos de 22(rango 18 - 30) En el Grupo II (Choque no Séptico) se admitieron 7 pacientes, de los cuales fueron 3(42.9%) hombres y 4(57.1%) mujeres, la edad promedio fue de 67.43 ± 16.29 años, la calificación de APACHE II al incluirlos fue de 19(rango 14 - 29) Sin observar diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos en cuanto a calificación de APACHE II a su ingreso y edad

	EDAD ^a	SEXO	APACHE II ^b
GRUPO I (13 pacientes)	61.55 + 9.14	9 hombres (69.2%) 4 mujeres (30.8%)	22 pts (18-39)
GRUPO II (7 pacientes)	67.43 + 16.29	3 hombres (42.9%) 4 mujeres (57.2%)	19 pts (14-29)

a Valores representados en promedio +DE

b Valores representados en mediana y cuartiles 25-75



La principal causa de sepsis(Grupo I) fue de origen pulmonar, con diagnóstico de neumonía en 7(53.8%) pacientes (en todos los casos adquirida en la comunidad, dos casos por broncoaspiración), seguida de sepsis abdominal en 5(38.5%) pacientes (dos casos secundaria a trauma abdominal contuso, 12 casos por perforación diverticular, 1 caso por peritonitis de causa no identificada) y 1 paciente con sepsis de origen urinario (7.7%).

En el grupo de choque no séptico (Grupo II), la única etiología fue choque hipovolémico, 4 pacientes con sangrado de tubo digestivo alto secundario a úlcera gástrica en 2 casos, úlcera duodenal en 1 caso y gastritis erosiva en 1 paciente, 2 pacientes con sangrado posterior a artroplastía total de cadera y 1 caso por sangrado de tubo digestivo bajo debido a enfermedad diverticular [Figura 1]

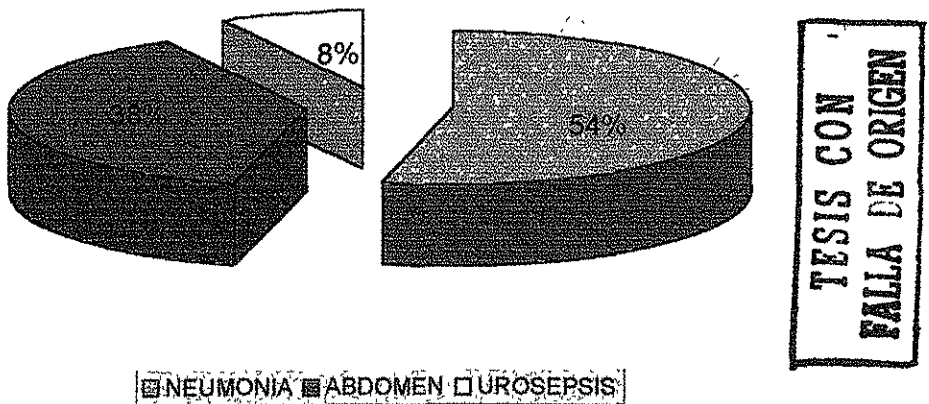
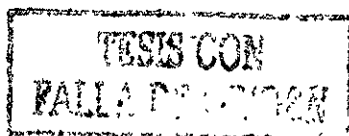


Figura 1 Sitio de infección que origino el choque séptico

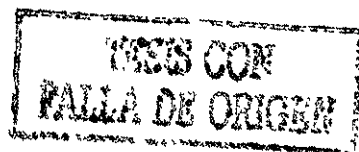
En todos los pacientes se colectó la muestra inicial dentro de las primeras 12 hrs posterior al diagnóstico de choque y con el mismo horario en los días subsiguientes. Se registró la dosis de norepinefrina utilizada cada día del estudio en cada grupo, encontrando en el



primer día para el Grupo I una mediana de 37 mcg/min (cuartiles 11 – 62 mcg/min) y el Grupo II una mediana de 8 mcg/min con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0002$) El segundo día en el Grupo I una mediana 10 mcg/min (cuartiles 7 a 25 mcg/min) y en el Grupo II sin utilización de norepinefrina, de igual forma los días tres y cuatro al no contar con dosis de norepinefrina en el grupo II, no es posible realizar una comparación entre los grupos; sin embargo las dosis para el Grupo I todavía fueron el día tres de 7 mcg/min (cuartiles 0 a 12.50 mcg/min) y el día cuatro mediana de 0 (cuartiles 0 a 4 mcg)

Los valores séricos de Troponina también presentaron diferencia entre ambos grupos, el valor inicial para el Grupo I fue de 3.5 ng/ml (cuartiles 1.6 a 4.8) vs 0.5 ng/ml (cuartiles 0.3 a 0.75) del Grupo II con un valor de $p = 0.0023$ El segundo día para el Grupo I una mediana de 1.05 ng/ml (cuartiles 0.8-2.9) vs 0.14 ng/ml (cuartiles 0.1-0.3) del Grupo II con un valor de $p = 0.002$

El tercer día el Grupo I una mediana de 0.8 ng/ml (cuartiles 0.6-1.2) vs 0.3 ng/ml (0-1) del Grupo II, y la última toma con mediana para el Grupo I de 0.8 ng/ml (0-1) vs 0.1 ng/ml (0-0.09) para el Grupo II, con valor de $p < 0.001$ Obteniendo una distribución como se observa en las figuras siguientes [Figuras 2,3,4]



DOSIS DE NOREPINEFRINA

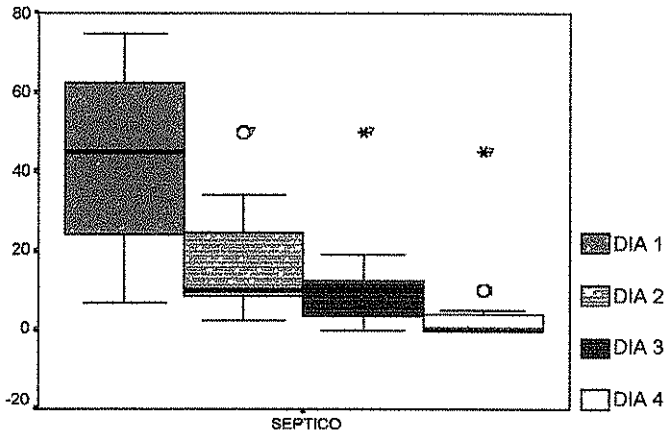


Figura 2 Dosis de norepinefrina en pacientes con Choque séptico

PACIENTES CON CHOQUE SEPTICO.

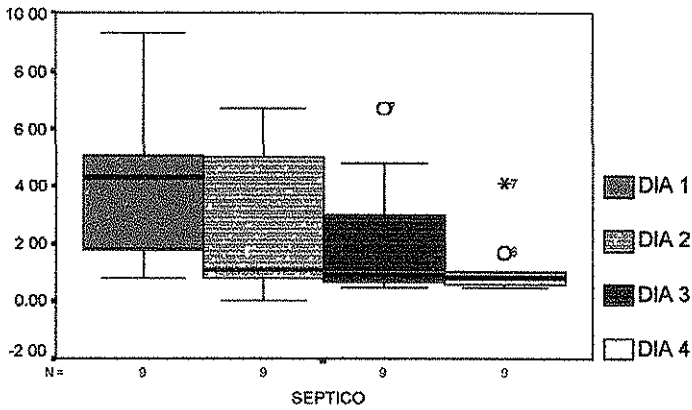


Figura 3 Niveles séricos de Troponina I en pacientes con choque séptico

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

PACIENTES CON CHOQUE NO SEPTICO.

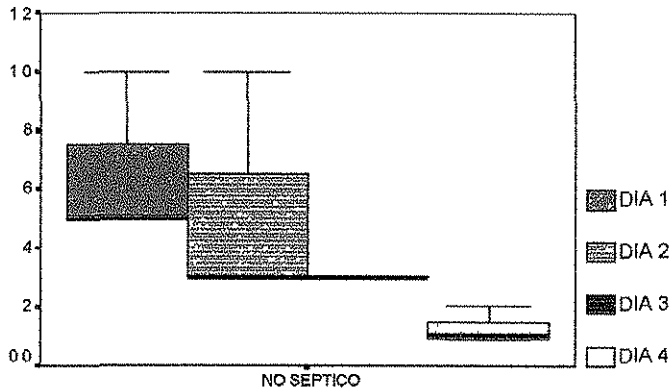
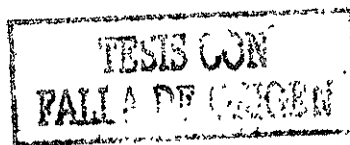


Figura 4 Niveles séricos de Troponina I en pacientes con Choque No Septico

Los resultados mostrados en forma gráfica son ilustrativos, pero para visualizar y analizar más detenidamente los valores obtenidos, se muestra la siguiente tabla en la que se muestran las medianas de los valores séricos de Troponina I y las medianas de las dosis de norepinefrina así como su distribución en cuartiles, para cada grupo de estudio y de cada día de toma de muestra Tabla I

MUESTRA	NOREPINEFRINA (mcg/min)				TROPONINA I (ng/ml)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
SÉPTICOS	37 (11 - 62)	10 (7 - 25)	7 (0 - 12.5)	0 (0 - 4)	3.5 (1.6-4.8)	1.05 (0.8-2.9)	0.8 (0.6-1.2)	0.3 (0-1)
NO SÉPTICOS	8 (0-16)	0	0	0	0.5 (0.3-0.75)	0.14 (0.1-0.3)	0.3 (0-0.3)	0.1 (0-0.09)
VALOR "p"	0.0002	--	--	--	0.0023	0.002	<0.001	<0.001



ESTUDIO CON FALLA DE ORIGEN

DANO MIOCARDICO EN CHOQUE SEPTICO Y USO DE CATECOLAMINAS

Para valorar la correlación entre la dosis de norepinefrina utilizada y los niveles séricos de Troponina I en los pacientes en choque séptico inicialmente trazamos una grafica de puntos dispersos para apreciar su distribución, observándose que sigue cercanamente una relación lineal [Figura 5]

TABLA DE DISPERSION GENERAL

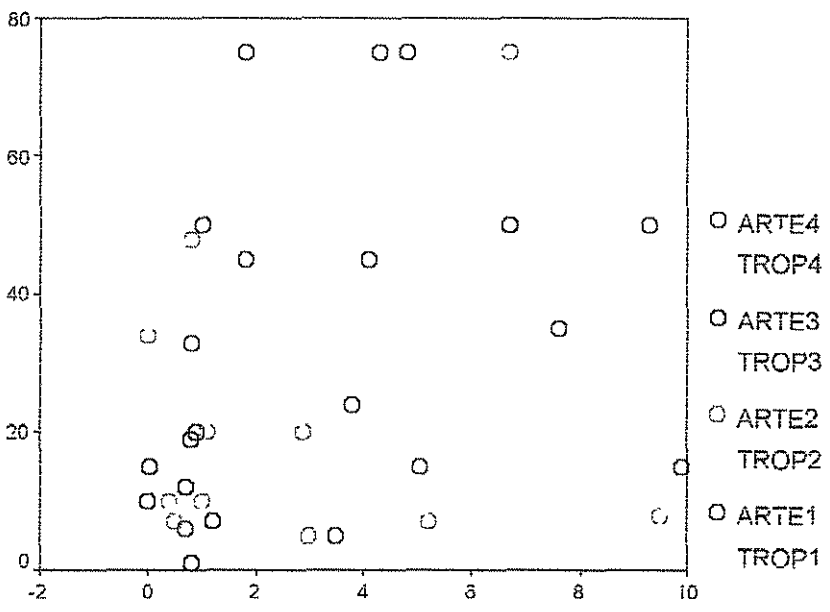


Figura 5 Relación entre dosis de norepinefrina y niveles séricos de Troponina I en la población general de pacientes con choque séptico

Posteriormente trazamos una grafica de puntos dispersos para observar la relacion entre las mismas variables pero ahora por cada una de los días de estudio, en el grupo de pacientes con choque séptico (Grupo I), observando que se perdía esa relación estrecha. [Figuras 6 a 9]

DANO MIOCARDICO EN CHOQUE SEPTICO Y USO DE CATECOLAMINAS

GRAFICAS DE

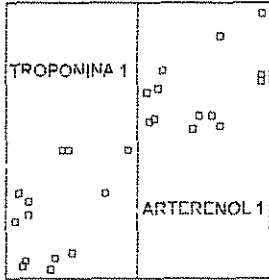
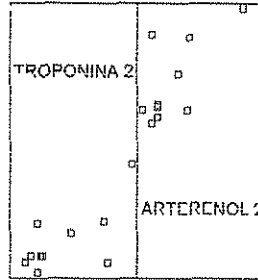


Figura 6 Dosis inicial de norepinefrina vs niveles séricos de Troponina I, primer día

DISPERSION



Gráfica 7 Dosis de norepinefrina vs niveles séricos de Troponina I, segundo día

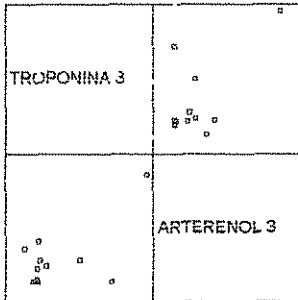


Figura 8 Dosis de norepinefrina vs niveles séricos de troponina I tercer día

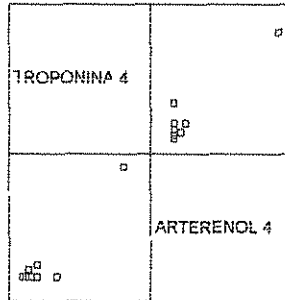


Figura 9 Dosis de norepinefrina vs niveles séricos de Troponina I cuarto día

TESIS CON
 CALIFICACION
 BUENA

Al realizar el cálculo matemático para obtener la correlación de rango con el método de la rho de Spearman obtuvimos para el día uno una r_s de 0.47 con un valor de $p = 0.053$. El segundo día una r_s de 0.67 con un valor de $p = 0.016$, el tercer día con un r_s de 0.74 y un valor de $p = 0.003$ y el cuarto día con una r_s de 0.94 con un valor de $p < 0.001$

Para los restantes parámetros bioquímicos se encontró una correlación negativa al asociarse con la dosis de norepinefrina utilizada, además de no haber una diferencia significativa estadísticamente entre los valores tanto de CPK como de su fracción MB entre ambos grupos, el resumen de estos datos se encuentra en la Tabla 2.

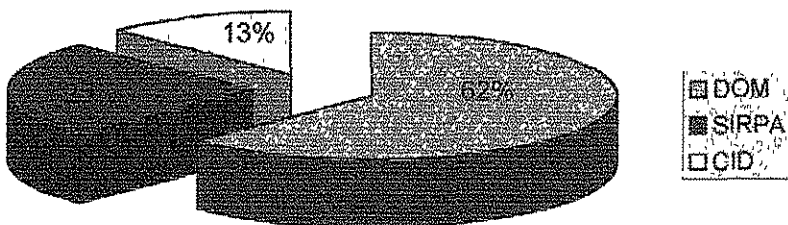
DAÑO MIOCÁRDICO EN CHOQUE SEPTICO Y USO DE CATECOLAMINAS

MUESTRA	CREATINFOSFOCINASA				CPK-MB			
	1	2	3	4	1	2	3	4
SÉPTICOS	89 (47-337)	76 (21-128)	62 (36-405)	50 (29-310)	8 (7-10)	7 (4-10)	6 (4-11)	5 (4-8)
NO SÉPTICOS	114 (10-221)	127 (95-269)	79 (37-156)	79 (44-554)	7 (5-11)	6 (4-14)	9 (5-14)	3 (3-15)
VALOR "p"	NS	NS	0.04	NS	NS	NS	NS	NS

Tabla 2 Niveles séricos de Creatinfosfocinasa y CPK-MB por grupos

La mortalidad total fue del 50 % (10 pacientes de los 20 incluidos). En el Grupo I la mortalidad fue del 61.5% (8 pacientes), siendo la principal causa la Falla Orgánica Múltiple 5 pacientes (62.5%), seguida del Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto en 2 pacientes (25%), y 1 paciente (12.5%) con defunción por Coagulopatía Intravascular Diseminada [Figura 10]

En el grupo 2 la mortalidad fue del 14 % (1 paciente) y fue debido a un síndrome compartamental por hemoperitoneo masivo con coagulopatía por consumo



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

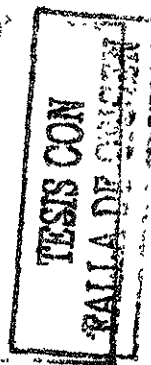
DISCUSIÓN.

La sepsis y sus secuelas representan de alguna manera un continuum o estados progresivos de la misma enfermedad. La sepsis es la respuesta sistémica hacia una infección grave.

Desde hace más de 15 años se ha investigado el fenómeno de la depresión miocárdica durante la sepsis sin tener hasta la fecha una teoría por completo válida. Desde los trabajos iniciales de Cunnion y Parrillo¹⁵ quienes evidenciaron que se preservaba el flujo coronario sin incremento del lactato local con lo cual descartaron la posibilidad de una isquemia global como causa de la disfunción miocárdica, se han buscado otras posibles explicaciones, sin haber a la fecha ninguna contundente y completa.

La medición de las enzimas cardíacas ha sido el abordaje tradicional para detectar daño miocárdico en cuadros con sospecha de infarto agudo del miocardio. Sin embargo, estos marcadores bioquímicos se han aplicado hasta fecha muy reciente en la evaluación del daño miocárdico de la población de pacientes en estado crítico. Un grupo de investigadores encontró incrementos considerables de la fracción MB de la CPK, usualmente utilizada en cardiopatía isquémica como auxiliar diagnóstico, en el 17% de los pacientes con sepsis grave.¹⁶ En estos pacientes, dicha elevación de MBCPK se asoció con un incremento en la mortalidad al doble pero sin haberse logrado asociar a alguna enfermedad cardíaca preexistente, hipotensión ni hipoxemia, lo que sugiere que la evidencia bioquímica de lesión miocárdica, es un marcador de pobre pronóstico en sepsis, pero se limita a aquellas elevaciones de la MBCPK que se asocian con condiciones no cardíacas.

Nuevas pruebas de mayor especificidad para el músculo cardíaco se han puesto disponibles en la clínica en fecha más reciente. La troponina T y la troponina I son proteínas que



regulan la interacción de la actina y la miosina mediada por calcio. Aunque ambas están presentes en el músculo esquelético, se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos a las isoformas cardiacas de estas proteínas. Guest y colaboradores fueron probablemente los primeros en aplicarlas en 1995 en el contexto del paciente en estado crítico, habiendo encontrado que hasta el 15% de un total de 209 enfermos graves, las tenían elevadas¹⁷. En dicho estudio, se pudo identificar una lesión miocárdica en sólo el 37% del grupo con enzimas elevadas, asociándose con una mayor mortalidad, hipotensión arterial más frecuente y mayores requerimientos de asistencia mecánica ventilatoria.

La importancia de estos dos estudios estriba probablemente en el punto de que logran identificar por primera vez, que el reconocimiento o la identificación de una lesión miocárdica en la población de pacientes en estado crítico es un evento clínicamente importante y que merece mayor atención y estudio, aunque se incluyeron algunos pacientes sépticos en ambos casos, ninguno de los dos enfocó específicamente el aspecto del paciente séptico.

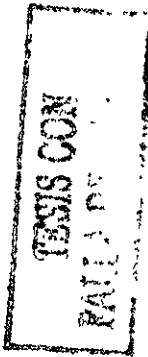
Pero por otro lado, la Dra. Spies por un lado y el Dr. Turner han publicado su experiencia recientemente en la cual asociaron niveles séricos altos de Troponina T y Troponina I respectivamente, con mal pronóstico en los pacientes con diagnóstico de choque séptico.

Con base en estos datos se buscó un factor que estuviera asociado al incremento de las Troponinas en el choque séptico y que pudiera explicarlo. Un factor que comparten en común todos los pacientes manejados por choque séptico es que su mismo patrón hemodinámico (hiperdinámico) hace necesario la utilización de fármacos vasopresores a grandes dosis siendo la norepinefrina, después de la dopamina, el fármaco más utilizado con este fin en las Unidades de Cuidados Críticos. La norepinefrina (levarterenol) es un mediador químico liberado por los nervios adrenérgicos postganglionares de los mamíferos.

y constituye el 10 al 20 % del contenido de catecolaminas de la glándula adrenal en los humanos. difiere de la epinefrina sólo por la pérdida de la sustitución metil del grupo amino¹⁸ Su efecto estimulador es directo tanto sobre receptores alfa adrenérgicos periféricos como sobre los receptores beta1 cardiacos, a dosis de 10 mcg de norepinefrina se ha observado que puede disminuir el gasto cardiaco e incrementa el flujo coronario, aunque en pacientes con angina variante de Prinzmetal puede reducir el flujo coronario, es por estos efectos directos sobre la circulación coronaria y la función cardiaca que se seleccionó como el fármaco a estudiar ya que suponemos que su efecto en el escenario de sepsis es distinto

Como antes se expresó, la forma de detectar daño celular miocárdico de forma no invasiva ha sido evaluar el incremento de proteínas y enzimas de origen cardiaco, los primeros marcadores utilizados fueron la creatinfosfocinasa y su subfracción MB, sin embargo dada su baja especificidad se han buscado marcadores con mayor sensibilidad y especificidad Así recientemente la Junta en Comité de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología (JCESC/ACC) han adoptado la determinación de concentraciones plasmáticas de Troponina I o T como marcador biológico estándar del infarto agudo al miocardio

Las Troponinas, son proteínas que forman parte de un complejo, que se encuentra ligado al aparato contráctil celular miocárdico, y que se han designado con los nombres de Troponina I, T y C La última comparte su estructura molecular, determinada genéticamente, muy parecida a la Troponina C del aparato contráctil de músculo esquelético, y en cambio las otras dos proteínas tienen una estructura muy diferente en la composición de los aminoácidos Esto ha dado que sean consideradas como una prueba clave para el diagnóstico de infarto al miocardio e incluso para clasificar los episodios de



angina inestable Para la detección de Troponina I se ha desarrollado una técnica inmunoenzimática fluorescente de sándwich, que utiliza dos anticuerpos monoclonales para su detección. Existe una reacción cruzada con troponina de músculo esquelético de menos del 0.1%. En individuos sanos la concentración de Troponina I sérica se encuentra por debajo de la concentración mínima necesaria para ser detectable que es 0.35 ng/ml, niveles mayores de este indican necrosis miocárdica¹⁹. Así pues la sensibilidad y especificidad es muy alta para la detección de Troponina I, se ha observado en pacientes sanos que puede haber una concentración medio de Troponina I de 25 pg/ml (0.025 ng/dl) lo cual es atribuible a la muerte celular programada de las células cardíacas, así que es improbable encontrar elevaciones de ésta enzima sin haber daño cardíaco aún en presencia de lesión de músculo esquelético, fallas hepática o renal severas²⁰.

ISIS CON
FALLA DE ORIGEN

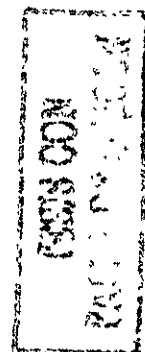
Sin embargo no debemos descartar que pudiera haber daño celular sólo por la hipoperfusión del estado de choque, lo que liberará enzimas cardíacas de igual forma que sucede en los episodios de hipoperfusión transitoria como en la angina inestable, en los que hay un incremento inicial rápido de Troponina de un pool citoplasmático, con una vida media de 2 hrs, y el incremento sostenido que se ve en casos de lesión miocárdica irreversible, está dado por la degradación gradual de las miofibrillas²¹.

De acuerdo con nuestros resultados hay una marcada diferencia entre los grupos de estudio en cuanto a niveles séricos de Troponina I desde su ingreso, con valores para el Grupo I incluso por arriba del considerado como valor diagnóstico para infarto del miocardio que es de 2 ng/ml, lo cual indudablemente indica que hay necrosis celular, además se mantienen valores por arriba del límite detectable para el kit durante el resto de tomas. Aunque el análisis muestra sólo una moderada correlación entre estos niveles séricos de Troponina I y

la dosis de norepinefrina en el grupo de estudio, probablemente sea debido a que algunos datos están muy dispersos y al tamaño de la muestra que desafortunadamente hasta este momento no confiere el poder suficiente para poder demostrar significancia estadística. Un dato importante al analizar el grupo estudio es que hay una diferencia entre la dosis inicial de norepinefrina (37 mcg/min) y el segundo día de estudio (10 mcg/min) de 20 mcg, lo que corresponde a la diferencia entre el valor inicial (3.5 ng/ml) de Troponina I y el siguiente (1 ng/ml), si de estos dos días tomamos su valor medio encontramos que para una mediana de la Troponina I de 1.8 ng/ml (muy cercana al valor de corte para diagnóstico de infarto agudo al miocardio) corresponde una dosis promedio de norepinefrina de 17.5 mcg/min, con un coeficiente de correlación de 0.54 no hace sugerir que al rebasar esta dosis de norepinefrina (17.5 mcg/min) es factible encontrar valores de Troponina I \geq a 2 ng/ml

Por otro lado, observamos que también hay una elevación transitoria, aunque mínima de Troponina I en los pacientes con estado de choque no séptico que utilizaron dosis de norepinefrina mucho menores (3.4 mcg/min), lo que sugiere que también hay liberación de enzimas cardiacas, probablemente del citoplasma de los miocitos, sólo por el factor de hipotensión arterial²²

A diferencia de Arlati²³ aunque encontramos niveles de Troponina I elevados en todos los pacientes, el incremento es notablemente mayor en el grupo de choque séptico. Es más, los pacientes del Grupo II que presentaron los niveles más altos de Troponina I a su ingreso, fue en quienes se utilizó norepinefrina durante su estabilización, al igual que lo reportado por la Dra. Spies en su estudio en donde los pacientes que reportaron mayores niveles séricos de Troponina T fueron quienes requirieron mayores dosis de vasopresores, específicamente norepinefrina. Inclusive nuestros valores de correlación son idénticos a



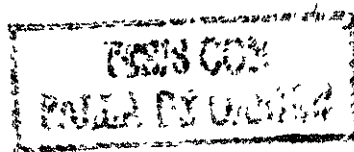
los encontrados por Turner en su estudio al comparar dosis de norepinefrina y niveles séricos de troponina I ($r = 0.55$, $p = 0.04$), aunque con un mayor grado de significancia en nuestro estudio además de que a diferencia de otras publicaciones en el presente estudio cuidamos de sólo incluir a los pacientes que utilizaran como vasopresor a un solo fármaco, en este caso norepinefrina, y sin uso de inotrópicos

A pesar de la corrección de las determinantes del Transporte de oxígeno, hay evidencia de hipoxia tisular regional persistente en sepsis atribuidos a disfunción de la regulación en la microcirculación²⁴ de cada uno de los órganos, lo que pudiera favorecer zonas con mayor hipoperfusión de forma heterogénea a nivel de la microcirculación cardiaca suficientes para alterar la permeabilidad de las membranas celulares, además de que estos trastornos de la microcirculación no son exclusivos de la sepsis, también se presentan aunque en menor grado en casos de hemorragia, y por ésta razón es que en el estudio de Arlati obtuvieron mayor niveles séricos de Troponina I en los pacientes más hipotensos y por mayor tiempo, ahora bien sí a esto se agrega el efecto de las catecolaminas sobre la circulación coronaria, las cuales incrementan éstas desigualdades, probablemente sea la causa que incrementa el daño miocelular siendo este conjunto lo que haga del uso de vasopresores un predictor de mortalidad como demostró Peri²⁵

ESTADO COLOMBIANO
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA

De esto último inferimos que el daño celular presente evidentemente en el choque séptico es de origen multifactorial, en principio el mismo evento de hipotensión severa puede ser suficiente para someter a células miocárdicas al final de su vida a una disminución del aporte de oxígeno suficiente para disparar el gatillo de lesión de la membrana celular por reperfusión, o por el mecanismo demostrado por Lubugger cuando se somete a breves periodos de isquemia miocárdica. la Troponina I citoplasmática es degradada de su tamaño nativo a pequeños fragmentos que con los métodos actuales de detección de Troponina I

son identificados,^{26,27} llevando a la elevación transitoria de Troponina I que también se presente en los casos de choque no séptico y que no utilizo grandes dosis de norepinefrina, y además este mismo hecho confirma que no se presente un daño irreversible celular, ya que la disminución de los valores séricos de Troponina I por debajo del valor que nos indicaría lesión por necrosis celular, se observa ya a las 48 hrs de incluirse al estudio en el grupo control y un poco más tarde en el grupo de sepsis Este retraso en el grupo de sépsis esta dado por otros factores que podrían ser uno la presencia misma de mediadores de la inflamación y en éste caso Factor de Necrosis Tumoral (FNT) el cual incrementa la permeabilidad para el paso de grandes moléculas de las celulas al torrente circulatorio, como mostró Brett,²⁸ y tal vez como muestran nuestros resultados al mayor uso de norepinefrina que ésta sí causaría cierto grado de lesión celular, tal vez por inducción de su apoptosis como sucede en los casos de insuficiencia cardiaca crónica, dando tiempo a la desintegración del aparato contráctil de éstas células

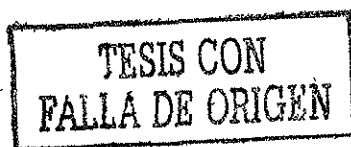


CONCLUSIONES.

Con el presente trabajo se continua acumulando evidencia de que hay elevación de enzimas cardiacas en el choque séptico, como un suceso dentro de la patogenia de la sepsis y no como un dato aislado

Parece ser que aunado al daño reversible de células miocárdicas expuestas a episodios de hipoperfusión transitoria, el uso de agentes farmacológicos como la norepinefrina, con efectos sobre la estimulación cardiaca y la circulación coronaria, a dosis altas (más de 17.5 mcg/min de norepinefrina) el daño miocárdico se incrementa

Se requiere continuar colectando casos de manera prospectiva para afinar los resultados de la presenta investigación, así como desarrollar nuevos estudios que enfoque la fisiopatología multifactorial y compleja de la sepsis y el estado de choque séptico



BIBLIOGRAFÍA.

¹ Barriere SL *The economic impact of HA-1^a (Centoxin) against endotoxin* Pharmacoeconomics 1992, 2 408-13

² CDC *Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia- Unites States, 1979-1987* MMWR 1990, 17 389-93

³ Jacobs P *National estimates of intensive care utilization and costs. Canada and the United States* Crit Care Med 1990, 20 1282-6

⁴ Wu AH *Increased tropomn in patients with sepsis and septic shock myocardial necrosis or reversible myocardial depression?* Int Care Med 2001, 27 959-961

⁵ idem

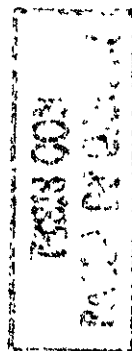
⁶ Spies Claudia y cols *Serum cardiac tropinn T as a prognostic marker in early sepsis* Chest 1998, 113 1055-63

⁷ Turner Andrew y cols *Myocardial cell injury in septic shock* Crit Care Med 1999, 27 1775-80

⁸ Pitet D *Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients* Int Care Med 1993, 19 262-72

⁹ Parekr Margaret *Myocardial injury in sepsis Injury or depression?* Crit Care Med 1999, 27 2035-37

¹⁰ Dhainaut JF *Cardiac Dysfunction in sepsis.* En *Sepsis and Multiorgan Failure* (Fein AM, Abraham EM, Balk RA, Bernard GR, Bone RC, Dantzker DR, Fink MP, eds) Wilhams and Wilkins (Baltimore) 1997 209-19



¹¹ Sato Y y cols *Reversible catecholamine-induced cardiomyopathy by subcutaneous injection of epinephrine solution in an anesthetized patient.* Anesthes 2000,92

¹² idem

¹³ Fyfe AI y cols *Reversible cardiomyopathy after accidental adrenaline overdose* Am J Cardiol 1991,67 318-9

¹⁴ Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee American College of Chest Physician/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 ACCP/SCCM

¹⁵ Cunnion RE y cols *The coronary circulation in human septic shock* Circulation 1986, 73 637-44

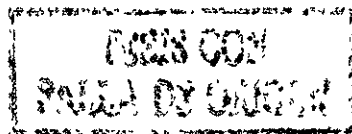
¹⁶ Lazar J *Myocardial injury in systemic inflammatory response syndrome (SIRS): incidence and clinical characteristics* AmJ Respir Crit Care Med 1996, 153 A362

¹⁷ Guest TM *Myocardial injury in critically ill patients* JAMA 1995, 273 1945-9

¹⁸ Goodman Gilman A et al *Chetecolamines, simpaticomimetics and adrenergic antagonist* The pharmacological basis of therapeutics Panamericana 8 ed 1990

¹⁹ Coudrey, Laura *The Troponins* Medecine 1998, 158 1173-80

²⁰ Adams JE *Cardiac troponin I A marker with high specificity for cardiac injury.* Circulation 1993, 88 101-6



- ²¹ Wu Alan *Increased troponin in patients with sepsis and septic shock. myocardial necrosis or reversible myocardial depression* Intensive Care Med 2001, 27 959-61
- ²² Edouard AR Benoist JF y cols *Circulating cardiac troponin I in trauma patients without cardiac contusion* Inten Care Med 1998, 24 569-73
- ²³ Arlati S Brenna S y cols *Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study.* Inten care Med 2000, 26 31-7
- ²⁴ Ince Can Sanaasappel, Michiel *Microcirculatory oxigenation and shunting in sepsis and shock.* Crit care Med 1999, 27 1369-77
- ²⁵ Perl TM, Dvorak LA *Long-term survival and function after suspected Gram-negative sepsis.* JAMA 1995, 274 338-45
- ²⁶ Labugger R *Extensive troponin I and T modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction* Circulation 2000, 102 1221-26
- ²⁷ Wu AHB et al *Characterization of cardiac troponin subunit release into serum following acute myocardial infarction and coparason of assays for troponin T and I* Clin Chem 1998, 44 1198-08
- ²⁸ Brett J Gewriach y cols *Tumor necrosis factor cachectin increase permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins* J Exp Med 1989, 169 1977-91