



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



DR. EDUARDO LICEAGA

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"

MEDICINA INTERNA

"BNP COMO MARCADOR DE SEVERIDAD Y PRONOSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS Y CHOQUE SEPTICO DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO"

TESIS DE POSGRADO

PRESENTA:

DRA. ANDREA ISABEL MENDEZ JUAREZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ASESOR DE TESIS:
M. en C. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

La realización de una tesis, es la marca de un logro realizado, un deseo satisfecho y una dedicación constante, que sin el apoyo y paciencia de mis padres y tíos serían todavía un sueño.

Agradezco inmensamente a mis amigos y profesores por las enseñanzas en esta trayectoria, que han logrado hacer de esta proeza, que al principio parecía intrincado, un sendero de crecimiento profesional.

Agradezco especialmente a mi tutor de tesis, el Dr. Rogelio Zapata, que sin su paciencia y dedicación, no se habría logrado esta tesis.

ABREVIATURAS

ALT: Alanina Amino-Transferasa	INR: Índice internacional normalizado
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	Kg: kilogramo
AST: Aspartato Amino-Transferasa	LEU: Leucocitos
BD: Bilirrubina directa,	LINF: Linfocitos
BI: Bilirrubina indirecta	MI: mililitro
BNP: Péptido natriurético Tipo B	MON: Monocitos
BT: Bilirrubina total,	NEU: Neutrófilos
CA-125: Antígeno carbohidrato 125	NGAL: Lipocalina asociada a gelatinasa neutrófilica
CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular	NYHA: New York Heart Association
DHL: Lactato Deshidrogenasa	PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono
FC: Frecuencia cardíaca	PaO₂: Presión arterial de oxígeno
FEVI: Fracción de expulsión ventricular izquierda	Pg: picogramo
FR: Frecuencia respiratoria	pH: Potencial de hidrogeniones
E: Especificidad	PLAQ: Plaquetas
ECG: Escala de coma de Glasgow	PT: Proteínas Totales
Eos: Eosinófilos totales	S: Sensibilidad
FA: Fosfatasa alcalina	SIMD: Miocardiopatía inducida por sepsis
GGT: Gamaglutamil transferasa	SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
GR: Glóbulos rojos	°T: Temperatura
HCM: Hemoglobina corpuscular media	TAD: Tensión Arterial Diastólica
HCO₃: Bicarbonato	TAM: Tensión arterial media
Hb: Hemoglobina	TAS: Tensión Arterial Sistólica
Hr: Hora	TP: Tiempo de Protrombina
Hrs: Horas	TT: Tiempo de trombina
Hto: Hematocrito	TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada
ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva	UCI: Unidad de cuidados intensivos
IK: Índice de Kirby	VCM: Volumen corpuscular medio
IMC: Índice de masa corporal	VPP: Valor predictivo positivo
	VPN: Valor predictivo negativo

ÍNDICE

Contenido

INTRODUCCIÓN	7
Epidemiología	7
Sepsis	7
Relación de disfunción miocárdica y sepsis	8
¿Qué es un biomarcador?	9
Biomarcadores en sepsis	9
Péptidos natriuréticos	10
BNP en sepsis	11
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	16
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	27
ANEXOS	28
REFERENCIAS	31

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

A pesar de los avances médicos, el choque séptico es frecuente, y es una de las principales causas de mortalidad intrahospitalaria. En los pacientes que se encuentran admitidos en Unidad de cuidados Intensivos se desarrolla sepsis grave en un 11-15% de los pacientes, presentando una mortalidad variable entre 30% a 60%.⁽¹⁾ La mortalidad de los pacientes sépticos ha disminuido de un 37% a un 30.8% durante los primeros 2 años posteriores a la introducción de la campaña "Surviving Sepsis".⁽²⁾ Se ha estimado que la sepsis severa ocasiona más de 200,000 muertes por año, la mayoría secundarias a colapso cardiovascular.⁽³⁾ En Estados Unidos de América, sepsis severa se asocia a 750,000 hospitalizaciones y 200,000 muertes anuales, y es la enfermedad más costosa, sumando hasta 20 billones anuales. ⁽⁴⁾

Sepsis

La sepsis se ha definido como la disfunción orgánica que pone en riesgo la vida ocasionada por una respuesta no regulada del huésped a una infección. Esta disfunción orgánica por más modesta que pueda ser se asocia a una mortalidad intrahospitalaria de un 10%. El choque séptico es un derivado de sepsis en la que el paciente presenta hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener PAM mayor o igual a 65 mmHg y quien presenta lactato sérico mayor de 2 mmol/L a pesar de una adecuada resucitación con líquidos intravenosos, y su mortalidad se calcula en 40%. ⁽⁵⁾

Actualmente, se conocen las causas de lesión orgánica a nivel molecular y celular en sepsis, entre éstas se encuentran la disfunción endotelial, la respuesta inmunológica con liberación de interleucinas y factores de inflamación. ⁽⁶⁾ De la misma forma, se reconoce que existe una activación temprana de las respuestas pro y anti inflamatorias además de modificaciones en las trayectorias fisiopatológicas cardiovasculares, neuronales, autonómicas, hormonales, metabólicas y de coagulación. ⁽⁵⁾

El endotelio vascular se considera uno de los órganos más grandes del cuerpo, que cubre casi un área de 1000m² y tiene un papel importante en la regulación del tono vasomotor, en el movimiento de células y nutrientes a los tejidos, en el sistema de coagulación, y en el balance de la señalización inflamatoria y anti-inflamatoria. En la sepsis, existen alteraciones importantes en el endotelio, incluyendo un aumento de la adhesión leucocitaria, un estímulo del estado procoagulante, vasodilatación y pérdida de su función como barrera, todo esto llevando a edema tisular.

Las alteraciones microcirculatorias incluyen una respuesta deficiente a la estimulación local, así como, obstrucción de los lúmenes de los capilares por microtrombos. Con respecto a las alteraciones macrocirculatorias, se ha observado que después de que el

volumen intravascular es restaurado, los sujetos con sepsis presentan o cursan con un gasto cardíaco normal o aumentado con resistencias vasculares sistémicas bajas.(6)

Se ha visto que los mejores predictores de mortalidad en sepsis es la recurrencia o la progresión de cáncer, foco infeccioso diferente a urinario, disfunción respiratoria o renal; en un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer admitidos con choque séptico se identificó que la ventilación mecánica, la terapia de sustitución de la función renal e infecciones fúngicas eran factores de riesgo independiente de mortalidad. (6)

Relación de disfunción miocárdica y sepsis

La disfunción miocárdica relacionada a sepsis (SMD por sus siglas en inglés) se refiere a la depresión transitoria de la función ventricular izquierda en pacientes con sepsis, evento que ocurre hasta en un 50% de los pacientes con una mortalidad alta.(7)

No existe una definición universal aceptada para la disfunción miocárdica relacionada a sepsis. El concepto inicial resultó en 1984 por Parker y Parrillo quienes observaron que un 50% de los pacientes sépticos tenían una fracción de eyección de ventrículo izquierdo disminuido con un aumento en los volúmenes telesistolicos y telediastolicos a pesar de un índice cardíaco normal; a partir de ello se ha reconocido como una disminución reversible de la fracción de eyección de ambos ventrículos con una dilatación ventricular y una menor respuesta a la resucitación por líquidos y catecolaminas.(2)

La cardiomiopatía inducida por sepsis se presenta en 13.8% de los pacientes con sepsis y choque séptico, y sus factores de riesgo más importantes son edad joven, altos niveles de lactato en la admisión e historia de insuficiencia cardiaca.(8)(9)

Los mecanismos que ocasionan disfunción miocárdica no han sido bien definidos, ocurren dentro de los primeros 3 días del inicio de la sepsis y se caracteriza por aumento agudo del volumen ventricular y un marcado deterioro de la Fracción de Expulsión ventricular izquierdo (FEVI), evento que se normaliza dentro de los 7 a 10 días posterior a la resolución del choque séptico.(1) El estrés miocárdico en un paciente séptico puede ser ocasionado por múltiples factores, como el tratamiento con soluciones intravenosas, isquemia, medicamentos vasoactivos, presión positiva por ventilación mecánica, reanimación cardiaca, factores que pueden elevar los niveles de péptidos natriuréticos. (10)

Su fisiopatología se ha explicado como una cardiomiopatía inflamatoria, los mayores cambios cardiacos patológicos durante sepsis incluye la infiltración por células inmunes (macrófagos y neutrófilos), hemorragias subendocardicas, edema intersticial e intracelular, edema endotelial, deposición de fibrina microcirculatoria, fibrosis intersticial y necrosis de los cardiomiocitos. A pesar de que es una patología reversible, no se ha podido identificar si los cambios miocárdicos histológicos también lo son.(2)

La disfunción miocárdica va a tener como consecuencia hipoxia, disminución del aporte de oxígeno en tejidos periféricos, es una complicación común en pacientes con sepsis severa y choque séptico y su presencia implica peor desenlace, por tanto, se ha demostrado que la disfunción sistólica temprana es inversamente proporcional a la mortalidad, es por esto que su reconocimiento temprano y tratamiento agresivo de apoyo es mandatorio para mejorar la supervivencia.(11)(1)

La evaluación temprana de depresión miocárdica y su severidad, al igual que la predicción de la mortalidad, en sujetos con sepsis y choque séptico, requiere técnicas con equipo especial, lo cual es difícil en la práctica cotidiana. Por lo anterior, es conveniente la búsqueda de un biomarcador medible y práctico que pueda expresar el funcionamiento miocárdico, o afección, y la severidad del proceso infeccioso.(3)

¿Qué es un biomarcador?

Los biomarcadores son una herramienta que se utiliza en los diagnósticos diferenciales de las patologías, además, se correlacionan con la severidad y pueden utilizarse como guía terapéutica y factor pronóstico, por lo que han aumentado sus aplicaciones, desde diagnóstico en infarto agudo al miocardio, a disfunción ventricular secundario a trombosis pulmonar y actualmente se ha expandido su uso en terapias intensivas.(7)

En la unidad de cuidados intensivos se cuenta con múltiples herramientas para el diagnóstico y tratamiento del estado de choque y disfunción miocárdica. Previamente se utilizaba solamente el electrocardiograma y radiografía de tórax, sin embargo, la ecocardiografía ocupa un rol importante, pero no se encuentra disponible en todas las unidades, por lo que el uso de biomarcadores séricos puede ser una herramienta sencilla y sensible para la detección de isquemia y necrosis miocárdica, descompensación de insuficiencia cardíaca, daño cardíaco reversible y embolia pulmonar.(7)

Biomarcadores en sepsis

Actualmente, existen biomarcadores que se consideran para la determinación del pronóstico de pacientes con sepsis, entre los más utilizados están: la lesión renal aguda, definida por AKI como estadio I: uresis menor de 0.5ml/kg/hr y elevación de creatinina 1.5-2 veces su valor base en 6 hrs, estadio II: uresis menor de 0.5 ml/kg/hr y elevación de creatinina mayor de 2-3 veces su valor base en 12 hrs y estadio III con uresis menor de 0.5ml/kg/hr en 24 hrs y elevación de creatinina 3 veces su valor base en 24 hrs o anuria en 12 hrs, se ha relacionado a un aumento lineal en la mortalidad con el aumento de la severidad de RIFLE, permitiendo predecir en forma independiente su mortalidad, asociándose a un 70% de mortalidad, además, el NGAL (marcador de lesión renal aguda) se ha asociado a severidad de la infección, siendo más elevado en choque séptico.(6)(12)(13)(14)(15) La hiperlactatemia asociada a sepsis, es un predictor sólido independiente de mortalidad en sepsis, la cual es secundaria a glicolisis aeróbica ocasionada por un tono adrenérgico aumentado; Cheng et al, demostró en población

adulto y mayor con sepsis, con un aumento de la mortalidad si el lactato es mayor a 2 y 4, respectivamente. Sin embargo, otros estudios recomiendan no utilizarlo de forma aislada para la estadificación del riesgo(6)(16)(17). La escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), más no qSOFA, se ha correlacionado de forma positiva significativa con BNP, lo cual apoyaría el uso de BNP en unidades de cuidado intensivo para estratificación de riesgo en pacientes con choque séptico (18)(19)(20). La escala APACHE II presenta una relación directa con la tasa de mortalidad hospitalaria, un aumento de 5 puntos aumenta la tasa de muerte en los rangos intermedios de severidad ($p < 0.0001$)(21)(22). La hiponatremia es un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria y del requerimiento de cuidados intensivos, y se ha identificado recientemente una sólida relación de sodio menor de 130 con la mortalidad intrahospitalaria.(23)

Entre otros marcadores en sepsis, menos utilizados, se encuentra la hiperglucemia que se asocia a resultados adversos (24), la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria que han sido íntimamente relacionadas con la severidad y el pronóstico en sepsis, ésta es secundaria a la invasión de un patógeno con subsecuente activación del sistema de coagulación disrregulada que ocasiona una disfunción orgánica múltiple subsecuente (25) (26) y el factor de Von Willebrand (vWF) (27).

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos son considerados marcadores cuantitativos de insuficiencia cardíaca y/o estrés de la pared miocárdica. (28) La familia de los péptidos natriuréticos está compuesta por el péptido atrial natriurético (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP), péptido natriurético tipo C (CNP), péptido natriurético dendroaspis (identificado en mamíferos) y urodilatina (producida por células tubulares renales y actúa exclusivamente en riñón). (14) El péptido natriurético tipo B (BNP) es un aminoácido secretado principalmente por los cardiomiocitos de los ventrículos cardíacos como prohormona, donde se metaboliza en BNP activo y NT-ProBNP (metabolito inactivo), en respuesta al aumento de presión o volumen ventricular; como resultado el BNP ocasiona un aumento en la diuresis e inhibe el sistema renina angiotensina, ocasionando natriuresis al actuar sobre el túbulo contorneado proximal, aumentando, a la vez, la filtración glomerular e inhibiendo la acción de la angiotensina; además, el BNP ocasiona vasodilatación, reduciendo la poscarga y precarga. (7)(10).

Es por ello que el BNP se ha utilizado para diagnóstico diferencial de disnea cardíaca y pulmonar. (7) Además, también se ha relacionado con procesos inflamatorios, disfunción endotelial y remodelación vascular.(10)

En el estudio “Breathing Not Properly” se demostró el valor predictivo de BNP >100 en insuficiencia cardíaca congestiva, con una sensibilidad del 90% y especificidad del 73%. En la unidad de cuidados intensivos las concentraciones de BNP se han asociado a pacientes con diferentes tipos de disfunción cardíaca como insuficiencia, disfunción diastólica ventricular izquierda, sobrecarga de ventrículo derecho y estenosis valvular, por ello, no se

utiliza como método diagnóstico, sino por su alto valor predictivo negativo se utiliza como una herramienta para descartar patología cardíaca clínicamente. También se han hecho estudios para correlacionar la severidad de la insuficiencia cardíaca, valorada por la escala NYHA, con poco éxito. (7)(10) Un péptido natriurético que al igual que BNP ha sido utilizado como marcador temprano de disfunción miocárdica es la troponina I y T, la cual ha sido relacionada a mortalidad, sin tomar en cuenta la causa de la elevación de éstas.(29)

Un probable biomarcador para disfunción ventricular es el antígeno carbohidrato Ca 125, que se ha correlacionado con el estadio clínico (escala NYHA), débilmente con la presión auricular derecha, presión sistólica ventricular derecha y presión arterial pulmonar, por tanto, se puede utilizar como un marcador adyuvante, por su importante reducción posterior al tratamiento agresivo en Insuficiencia cardíaca.(7)

Otro reciente marcador de disfunción miocárdica en sepsis es el NGAL (lipocalina asociada a neutrófilo gelatinasa), que es más reconocido por ser un marcador temprano de lesión renal aguda, y recientemente se ha visto su elevación sérica correlacionada con la severidad de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca y en el estudio relacionado por Wang en 2017 se correlacionó sus niveles elevados con mortalidad alta y disfunción miocárdica en sepsis severa y choque séptico. (30)

BNP en sepsis

Por muchos años se ha intentado identificar los factores que puedan predecir mortalidad en sepsis, sin embargo, la búsqueda no ha sido satisfactoria. (31) En la actualidad existe casi 200 supuestos marcadores de sepsis, de los cuales los más comúnmente utilizados como marcadores son la procalcitonina y PCR. (32) Los péptidos natriuréticos se han considerado marcadores cuantitativos de insuficiencia cardíaca y/o estrés miocárdico que indica la extensión de la disfunción ventricular derecha e izquierda al igual que la disfunción valvular. (28)

En un estudio realizado por Jeong et al en 2018, se identificó que las citocinas inflamatorias como velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína C reactiva, procalcitonina, lactato e incluso SOFA era similar en los 3 grupos de pacientes evaluados con sepsis (grupo 1: función cardíaca normal, grupo 2: miocardiopatía inducida por sepsis, y grupo 3: miocardiopatía inducida por estrés). Por lo que, sugiere que no podrían utilizarse como marcadores diagnósticos de disfunción miocárdica por sepsis.(8)

El BNP tiene un papel fundamental en la remodelación cardiovascular, en la respuesta a isquemia, en la disminución de la precarga y poscarga, mejorando la hemodinamia cardiovascular. (31) Es por ello que se busca utilizar al BNP como marcador pronóstico en estos pacientes, al igual que NT-proBNP el cual, tiene una vida media más larga y mayor estabilidad en comparación con BNP, pero no se encuentra disponible en muchas unidades de cuidados intensivos. (31)(33)

El BNP ya se utiliza como indicador pronóstico de insuficiencia cardiaca y en pacientes posoperados de cirugía cardiaca.(34) Se observó en pacientes con sepsis severa y choque séptico una elevación sérica de BNP y Nt-proBNP, similar a sujetos con insuficiencia cardiaca aguda, sin presencia de diferencias hemodinámicas. (33)

Entre las principales causas de elevación de los péptidos natriuréticos se encuentran el uso de líquidos intravenosos que ocasionan aumento de la precarga y dilatación ventricular, el uso de ventilación mecánica al aumentar la poscarga del ventrículo derecho, la disfunción miocárdica diastólica del ventrículo izquierdo.(31)

Existen otras causas de elevación de BNP en sepsis además de los eventos hemodinámicos. La estimulación de los cardiomiocitos por la interleucina 6 lleva al aumento de la secreción de BNP, los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas pueden regular la expresión del gen de BNP, las citocinas proinflamatorias como la Interleucina 1b y el factor de necrosis tumoral alfa puede aumentar la secreción de BNP in vitro.(10) Además, se ha demostrado la disminución del aclaramiento de los péptidos natriuréticos en pacientes con choque séptico, lo cual, contribuye a su elevación sérica en éstos pacientes ($p=0.002$). (28)

En 2007, McLean et al, identificó que los niveles séricos de BNP al ingreso eran mayores en pacientes con sepsis severa y choque séptico, en comparación con los otros pacientes en la UCI; sin embargo, no pudo relacionarse con la mortalidad dentro de los primeros 3 días. Rhodes et al, midió los niveles séricos de NT pro-BNP al ingreso los cuales eran mayores en los pacientes con sepsis, sin tomar en cuenta la función cardiaca. Al igual que los estudios previos, Rudiger et al, demostró que los niveles de BNP y NT proBNP se encontraban elevados en pacientes con sepsis y choque séptico, sin embargo, no identificaron factores desencadenantes en particular. (31)

Previamente se había valorado el uso de BNP como herramienta para el aumento o restricción de líquidos intravenosos, pero ya ha sido demostrado que los niveles séricos de BNP no tienen utilidad en el monitoreo hemodinámico invasivo o en la restricción de líquidos en pacientes sépticos.(33) La falta de correlación de las concentraciones de BNP con las presiones de llenados en la unidad de cuidados intensivos lo excluye como herramienta para el monitoreo cardiaco y su terapia. (34)

Se realizó un estudio prospectivo, en Alemania, con una cohorte de sujetos hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos, sin enfermedad renal crónica, sin datos de sepsis y sin datos de alteración en la fracción de expulsión ventricular izquierda a su ingreso, a quienes se les realizó medición de BNP sérico y ecocardiograma los días 0, 3, 5 y 12, y se identificó una elevación de BNP sérico asociado al deterioro de la FEVI. Además, los pacientes con BNP sérico elevado presentaban peor resultado, indicando que la concentración de BNP puede ser utilizado como marcador pronóstico en choque séptico, como estimación de desarrollo de SMD; al día 5, se realizó el corte de 121 pg/mL de BNP

sérico para diferenciar sobrevivientes de no sobrevivientes con una sensibilidad del 76% y especificidad del 53%.(1) Se vio una asociación similar en los estudios realizados por Tung et al y Januzzi et al, quienes analizaron el valor pronóstico de los niveles séricos al ingreso de NT-proBNP en pacientes críticamente enfermos, identificando que los niveles eran más elevados en pacientes no sobrevivientes ($p=0.001$), evento que se demostró igualmente en el estudio realizado por Kotanidou et al ($p<0.001$), sugiriendo un valor pronóstico temprano de éste marcador en la UCI.(28)

El BNP, actual biomarcador de disfunción miocárdica, se ha correlacionado con el índice cardiaco en pacientes con choque séptico, sus niveles séricos eran más altos en aquellos pacientes con función ventricular izquierda reducida, sin embargo todavía no existe suficiente evidencia para ser una herramienta diagnóstica de SIMD.(7)

Por la sospecha de que la insuficiencia cardiaca relacionada a sepsis se asociaba a niveles elevados de BNP se realizó un estudio por Pirracchio et al, que identificó que los niveles de BNP séricos eran mayores en pacientes con choque séptico que en los pacientes con choque cardiogénico ($p=0.027$), además, demostró que las alteraciones en el aclaramiento de BNP puede contribuir a los niveles séricos elevados de péptidos natriuréticos. (28) Mukoyama sugirió que el aumento en la vida media del BNP era secundario a la disminución del aclaramiento por la degradación en internalización del receptor NPR-C, que todavía se encuentra en investigación. (35)

El estudio FINNSEPSIS, realizado en Finlandia, fue un cohorte observacional acerca de incidencia y pronóstico de sepsis, con toma de NT-proBNP a la admisión y a las 72hrs, se evidenció niveles elevados de NT-proBNP en pacientes con sepsis severa y choque séptico, con los valores de corte de NT-proBNP relacionada a mortalidad en la admisión de 7090 pg/ml (S 58%, E 66%, VPP 38%, VPN 81%) y a las 72 hrs 8948 pg/ml (S 45%, E 81%, VPP 40%, VPN 84%), además, identificó como predictores independientes de mortalidad hospitalaria a SAPS II y NT-proBNP a las 72 hrs ($p=0.014$), sin embargo, no logran definir la causa de la elevación de BNP y NT-proBNP en sepsis. (10)

Charpentier et al, demostró que los niveles altos de BNP se asociaban a eventos adversos en pacientes con sepsis severa o choque séptico, similar a los resultados de Tung et al y Januzzi et al. Recientemente Meyer et al, analizó los valores pronósticos de NT-proBNP séricos en pacientes de la unidad de cuidados intensivos e identificó niveles significativamente menores en sobrevivientes que en los no sobrevivientes, 3394 vs. 8390 pg/ml, respectivamente ($p=0.001$). (28)

En 2005, se realizó una cohorte prospectiva observacional, que incluían sujetos aceptados en unidad cuidados intensivos con choque séptico, donde los niveles de BNP y Troponina I en la admisión y a las 24 hrs, no guardaron relación con mortalidad (36). Por el contrario, en 2012, Ju et al, realizó un estudio retrospectivo, donde se obtuvo SOFA, NT-proBNP, niveles de creatinina al ingreso y a las 72 hrs, llegaron a la conclusión de que NT-proBNP y

SOFA al ingreso son predictores independientes para mortalidad en pacientes sépticos. (37)

En un estudio realizado en 2017, evaluando mortalidad a los 90 días de pacientes no cardiopatas con sepsis con un seguimiento por 60 meses, identificaron en modelos de análisis multivariado que los niveles elevados de BNP eran un predictor fuerte de mortalidad intrahospitalaria: mejor predictor pronóstico que SOFA para la mortalidad a 90 días y mejor predictor para mortalidad a 60 meses en grupos de bajo riesgo.(38) Ese mismo año, se realizó un estudio que comparaba la exactitud diagnóstica de pro-BNP y MEDS-Score (Mortality in Emergency Department Sepsis score) en pacientes con sepsis en el departamento de emergencias, con un seguimiento de 2 años, con lo que llegaron a la conclusión de que ambos son herramientas diagnósticas exactas en predecir la mortalidad a un mes de pacientes sépticos (39), sin embargo, se debe de tomar en cuenta que pro-BNP no es una herramienta al alcance de todas las unidades hospitalarias.

En el estudio realizado por Tung, las elevaciones extremas de BNP fueron el mayor predictor de mortalidad entre los otros factores analizados, incluyendo APACHE II, haciendo éste estudio el primero en mostrar una correlación entre los niveles de BNP y el aumento de la mortalidad en pacientes sin diagnóstico cardiológico, logrando que BNP pueda ser un biomarcador prometedor para identificar pacientes en riesgo. (40)

Múltiples estudios han demostrado la utilidad pronostica del BNP con respecto a la mortalidad en sujetos con sepsis y choque séptico. Así mismo, otros sugieren una probable utilidad clínica predictora de complicaciones relacionadas con los procesos sépticos. Sin embargo, otros estudios fallaron en establecer estas relaciones, haciendo la literatura actual controversial al respecto y no es claro el papel del BNP como factor predictor de complicaciones en los sujetos con sepsis.

Por lo anterior, este estudio pretende describir la relación que existe entre los niveles de BNP y la gravedad de la sepsis, así como describir una relación entre los niveles séricos de este biomarcador y la probabilidad de desarrollar complicaciones.

JUSTIFICACIÓN

En México, sepsis es una de las principales causas de ingreso hospitalario, ocasionando 40,957 casos por año, y de mayor estancia hospitalaria, teniendo una mortalidad de 30%, según el Colegio Mexicano de Medicina Interna en 2014.

Actualmente, se trabaja en la búsqueda y el entendimiento de nuevos marcadores pronóstico en procesos sépticos que puedan predecir la mortalidad en sepsis , utilizando valores de laboratorio como LDL, signos clínicos de neumonía, scores de falla orgánica relacionada a sepsis, edad, sin embargo, con resultados controvertidos e insuficientes.

Se ha observado una relación positiva entre la severidad de la sepsis y los niveles séricos de BNP, sin embargo, no es clara esta relación y hay inconsistencia entre los diferentes estudios. Así mismo, no hay un punto de corte para determinar que la elevación de este biomarcador es pronóstica y no se ha demostrado de forma cuantitativa su con la severidad de los procesos infecciosos.

Es por ello que mediante este estudio se pretende generar conocimiento acerca de la relación de BNP como marcador de severidad y pronóstico en pacientes con sepsis y choque séptico intrahospitalaria.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Describir los niveles séricos de BNP en sujetos con sepsis y choque séptico.

Objetivos Específicos:

1. Comparar la media del nivel sérico de BNP al momento del diagnóstico entre los sujetos con sepsis y choque séptico.
2. Comparar la diferencia entre las medias del nivel sérico de BNP al momento del diagnóstico de los sujetos que fallecieron y los que no fallecieron en menos de 30 días.
3. Determinar la correlación del nivel sérico de BNP al diagnóstico con la escala de evaluación de falla orgánica SOFA al diagnóstico.
4. Determinar la correlación del nivel sérico de BNP al diagnóstico con la escala de severidad APACHE II al diagnóstico.
5. Determinar la relación del nivel sérico de BNP al diagnóstico con nivel sérico de sodio menor de 130 al diagnóstico.
6. Determinar la correlación del nivel sérico de BNP al diagnóstico con nivel sérico de lactato al diagnóstico.
7. Determinar la relación del nivel sérico de BNP al diagnóstico con la presencia de lesión renal aguda.

HIPÓTESIS

El BNP es un aminoácido secretado por los cardiomiocitos en situaciones de aumento de presión o volumen ventricular. Se ha empleado en casos de insuficiencia cardiaca como herramienta para diagnóstico diferencial, por su alto valor predictivo negativo. En la actualidad, se ha asociado con disfunción miocárdica e inestabilidad hemodinámica en pacientes con sepsis, esto debido a la relación con múltiples factores (uso de vasopresores, bacterias gram negativas, terapia con soluciones intravenosas) comunes en pacientes con sepsis.

Considerando lo anterior, al medir el nivel sérico de BNP en pacientes que cumplan criterios para sepsis y/o choque séptico, observaremos que:

1. El nivel sérico de BNP se encontrará elevado en pacientes con choque séptico en comparación con sujetos sin choque.
2. El nivel sérico de BNP se relaciona con el grado de severidad de la sepsis y choque séptico.
3. El nivel sérico de BNP será mayor en los sujetos con mortalidad a los 30 días.

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo y diseño del estudio.

Estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal.

b. Población y tamaño de la muestra.

Se consideraron todos los sujetos que ingresaron y que cumplieran con los criterios de inclusión en los periodos de Marzo 2017- Febrero 2018. El tamaño de la muestra se determinó a conveniencia reclutándose todos los sujetos que cumplieran con los criterios de inclusión en el tiempo en el que se proyectó el estudio.

c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación
<i>Edad 18-65 años</i>	<i>Diagnóstico conocido de cáncer de ovario</i>	<i>Se confirme alguna de las enfermedades de los criterios de exclusión durante su estancia.</i>
<i>Que cumplieran con los criterios de sepsis, sepsis grave o choque séptico</i>	<i>Nefropatas crónicos en tratamiento sustitutivo</i>	
<i>Sujetos con criterios de hospitalización.</i>	<i>Hepatopatas crónicos</i>	
<i>Que se encuentren dentro de los registros médicos un reporte confiable de las variables de interés.</i>	<i>Tuberculosis activa</i>	
	<i>< 18 o > 65 años</i>	
	<i>Cirugía abdominal en los últimos 30 días</i>	
	<i>Curse con serositis</i>	

d. Variables y escalas de medición

Variable de interés	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Ca-125_1	Valor de CA-125 en las primeras 24 hrs	Cuantitativa continua	U/mL
Ca-125_2	Valor de CA-125 a las 72 hrs	Cuantitativa continua	U/mL
Ca-125_3	Valor de CA-125 a las 144 hrs	Cuantitativa continua	U/mL
BNP_1	Valor de BNP en las primeras 24 hrs	Cuantitativa continua	pg/mL
BNP_2	Valor de BNP a las 72 hrs	Cuantitativa continua	pg/mL
BNP_3	Valor de BNP a las 144 hrs	Cuantitativa continua	pg/mL
Sepsis grave ingreso	Cumpla criterios de sepsis grave al ingreso	Cualitativa nominal	Si/No
Choque séptico ingreso	Cumpla criterios de choque séptico al ingreso	Cualitativa nominal	Si/No
Desarrollo choque séptico	Que cumpla criterios de choque séptico durante su evolución	Cualitativa nominal	Si/No
Estadio NYHA	Estadio clínico según la clasificación NYHA al ingreso	Cualitativa ordinal	I, II, III, IV
Mortalidad 3 días	Mortalidad por cualquier causa al día 3 desde su ingreso	Cualitativa nominal	Murió/ no murió
Mortalidad 7 días	Mortalidad por cualquier causa al día 7 desde su ingreso	Cualitativa nominal	Murió/ no murió
Mortalidad 30 días	Mortalidad por cualquier causa al día 30 desde su ingreso	Cualitativa nominal	Murió/ no murió
Mortalidad días	Días a los cuales el paciente falleció después de su ingreso.	Cuantitativa continua	Días
Edad	Años de vida cumplidos al ingreso	Cuantitativa discontinua	Años
Tensión arterial	Valor de presión sanguínea	Cuantitativa continua	mmHg
Tensión arterial media	Valor de presión arterial media	Cuantitativa continua	mmHg
Frecuencia cardiaca	Numero de latidos cardiacos por minuto	Cuantitativa discontinua	Latidos/minuto
Frecuencia respiratoria	Numero de respiraciones por minuto	Cuantitativa discontinua	Respiraciones/minuto
Temperatura	Temperatura corporal	Cuantitativa continua	°C
Peso	Peso del paciente a su ingreso	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Altura del paciente al ingreso	Cuantitativa continua	Metros
IMC	Relación del peso entre la talla al cuadrado	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Glucosa	Valor sérico de glucosa	Cuantitativa	mg/dL

		<i>continua</i>	
<i>Urea</i>	<i>Valor de urea plasmática</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Creatinina</i>	<i>Valor de creatinina plasmática</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Ácido Úrico</i>	<i>Valor de ácido úrico plasmático</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Proteínas totales</i>	<i>Valor sérico de proteínas plasmáticas</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>
<i>Albumina</i>	<i>Valor sérico de albumina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>
<i>AST</i>	<i>Valor sérico de transaminasa glutámico-oxalacética</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>ALT</i>	<i>Valor sérico de transaminasa glutámico-pirúvica</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>DHL</i>	<i>Valor sérico de lactato deshidrogenasa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>FA</i>	<i>Valor sérico de fosfatasa alcalina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>GGT</i>	<i>Valor sérico de gamaglutamil transferasa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>BT</i>	<i>Valor sérico de bilirrubina total</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>BD</i>	<i>Valor sérico de bilirrubina directa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>BI</i>	<i>Valor sérico de bilirrubina indirecta</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Sodio</i>	<i>Valor sérico de sodio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Potasio</i>	<i>Valor sérico de potasio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Cloro</i>	<i>Valor sérico de cloro</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mEq/L</i>
<i>Calcio</i>	<i>Valor sérico de calcio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Fosforo</i>	<i>Valor sérico de fosforo</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Magnesio</i>	<i>Valor sérico de magnesio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>TP</i>	<i>Tiempo de protrombina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>segundos</i>
<i>INR</i>	<i>Relación del tiempo de protrombina y el tiempo control</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	
<i>TTPa</i>	<i>Tiempo de tromboplastina parcial activado</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>segundos</i>
<i>TT</i>	<i>Tiempo de trombina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Segundos</i>
<i>Leucocitos</i>	<i>Valor plasmático de leucocitos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Neutrófilos totales</i>	<i>Valor plasmático de neutrófilos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Linfocitos totales</i>	<i>Valor plasmático de linfocitos totales</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>1x10³ /uL</i>

		<i>discontinua</i>	
<i>Monocitos totales</i>	<i>Valor plasmático de monocitos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Eosinófilos totales</i>	<i>Valor plasmático de Eosinófilos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Glóbulos rojos</i>	<i>Cifra plasmática de eritrocitos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10⁶ /uL</i>
<i>Hemoglobina</i>	<i>Valor plasmático de hemoglobina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>
<i>Hematocrito</i>	<i>Porcentaje de glóbulos rojos plasmáticos</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Porcentaje %</i>
<i>VCM</i>	<i>Volumen corpuscular medio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>fL</i>
<i>HCM</i>	<i>Hemoglobina corpuscular medio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>pg</i>
<i>CMHC</i>	<i>Concentración media de hemoglobina corpuscular</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>
<i>Plaquetas</i>	<i>Cifra plasmática de plaquetas</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>pH</i>	<i>Grado de acidez o alcalinidad plasmática</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>PaCO2</i>	<i>Presión arterial de bióxido de carbono</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmHg</i>
<i>PaO2</i>	<i>Presión arterial de oxígeno</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmHg</i>
<i>Índice de kirby</i>	<i>Relación entre la PaO2 y la fracción inspirada de oxígeno</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>HCO3</i>	<i>Valor plasmático de bicarbonato</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Lactato</i>	<i>Valor plasmático de lactato</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Glasgow</i>	<i>nivel de consciencia según la escala de coma de Glasgow</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>Lesión renal aguda</i>	<i>Presencia de criterios de lesión renal aguda según la acute kidney injury network</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Si/No</i>
<i>SOFA</i>	<i>Puntuación en la escala de falla orgánica secuencial</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>APACHE II</i>	<i>Puntuación en la escala de gravedad</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Número absoluto</i>

e. Recolección de datos y análisis de los resultados

Se realizará reclutamiento a través de entrevista al sujeto candidato o a su familiar responsable cuando este no esté en condiciones. Se identificará mediante criterios de inclusión a los probables candidatos. Se les invitará a participar previo otorgamiento e información completa y clara de los objetivos de estudio y en caso de aceptar, se les solicitará su autorización a participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado en el periodo marzo 2017 a febrero 2018. Se realizará estadística descriptiva para las variables de interés, de éstas se calcularán medias y desviación estándar de las variables cuantitativas y se realizará categorización de las mismas en caso de ser necesario. Se realizará análisis de varianza y comparación entre las medias de las variables de interés y los grupos de estudio. Se aplicará t de student en caso de ameritar. Se realizó transformación a logaritmo natural del valor sérico de BNP inicial al igual que el valor sérico de lactato inicial.

f. Implicaciones Éticas del Estudio

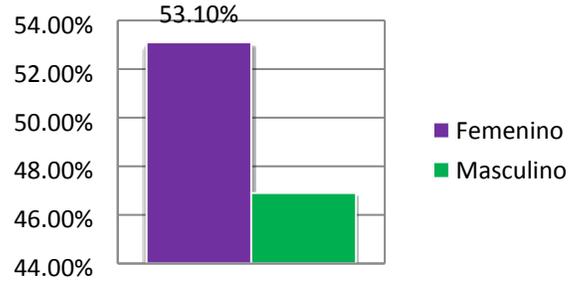
La participación del sujeto de estudio será voluntaria y previa aceptación y firma de consentimiento informado, se realizará el reclutamiento de sujetos en Hospitalización de Medicina Interna, urgencias o terapia intensiva, siendo su participación libre. En caso que el paciente no se encuentre en condiciones neurológicas para decidir por sí mismo, será el familiar responsable el encargado de la autorización de participación. Una vez aceptada su participación se le realizara determinación de los marcadores séricos de interés en 3 momentos: basal (en las primeras 24 horas), a las 72 horas y a las 144 horas de su ingreso hospitalario mediante la obtención de muestras sanguíneas por punción en brazo, cuyos riesgos, aunque mínimos son prácticamente locales, como la punción venosa traumática y aparición de un hematoma y en menor frecuencia flebitis. Debido a que no se realizaran intervenciones procedimentales, farmacológicas ni modificaciones al tratamiento médico, no existe riesgo de afectar su evolución o respuesta al tratamiento por su participación en el estudio. Los datos obtenidos del paciente, familiar responsable y expediente clínico serán manejados totalmente de forma confidencial.

RESULTADOS

Se estudiaron 64 sujetos de los cuales el 53.1 % (34) de los sujetos correspondía al género femenino. Ver Tabla 1 y Gráfico 1.

GÉNERO		
Femenino (n)	Masculino (n)	Total (n)
53.1% (34)	46.9% (30)	100% (64)

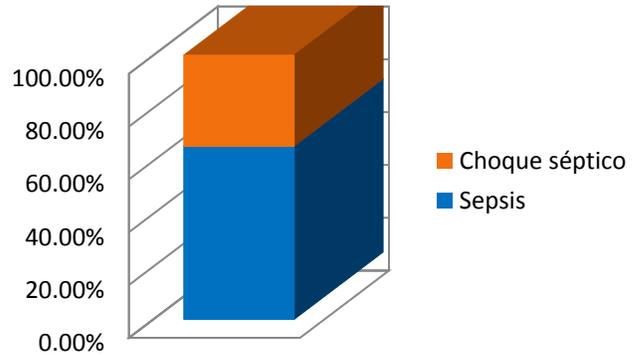
Gráfico 1. Distribución de género



De los sujetos estudiados 65.6% (42) presentaba sepsis al momento de su ingreso. Ver Tabla 2 y Gráfico 2.

ESTADO AL INGRESO	
SEPSIS (n)	CHOQUE SÉPTICO (n)
65.6% (42)	34.4% (22)

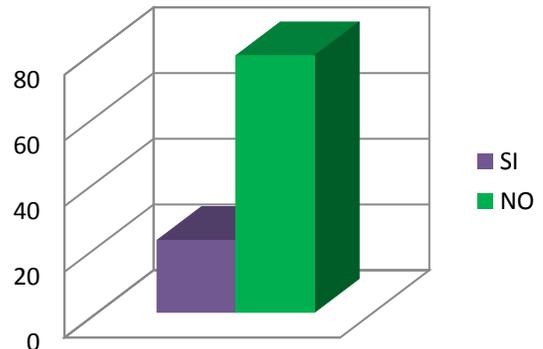
Gráfico 2. Estado al Ingreso



La mortalidad de los sujetos se valoró a los 30 días, la cual fue de 21.9%. Ver Tabla 3 y Gráfico 3.

MORTALIDAD A LOS 30 DIAS	
SI (n)	NO (n)
21.9% (14)	78.1% (50)

Gráfico 3. Mortalidad a los 30 días



Los sujetos se categorizaron al momento de su ingreso en sepsis y choque séptico. Solo hubo diferencias en los grupos de Edad, Na y lactato. Ver Tabla 4.

Tabla 4. Comparación de las características clínicas, bioquímicas y de los puntajes de los scores de severidad al momento del ingreso.			
CARACTERIZACIÓN AL INGRESO			
Variable	Grupo		p
	Sepsis	Choque séptico	
Edad	48.61 (12.85)	47.31 (12.70)	0.701
IMC	24.49 (3.80)	28.88 (7.65)	0.003
APACHE II	13.88 (7.73)	17.27 (5.35)	0.045.
SOFA	5.19 (3.15)	10.09 (2.81)	<0.001
Na	130.31 (7.29)	133.15 (6.75)	0.134
BNP	4.39 (1.35)	5.53 (1.19)	0.001
Lactato	0.90 (0.62)	0.95 (0.63)	0.760

Los valores representan media y (desviación estándar). La significancia estadística $p < 0.05$. IMC: Índice de masa corporal; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BNP: Péptido natriurético Tipo B; Na: sodio.

Se observaron 14 defunciones, de las cuales se caracterizó diferentes factores pronóstico. Se observó diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos de APACHE II, SOFA, Na y BNP. El nivel sérico de BNP es significativamente mayor en sujetos que fallecieron a los 30 días que en sujetos que no fallecieron ($p=0.049$). Ver Tabla 5.

Tabla 5. Diferencia entre las medias de los valores de BNP entre los sujetos con y sin mortalidad menor a 30 días.			
MORTALIDAD A LOS 30 DÍAS			
VARIABLE	NO	SI	p
Edad	47.58 (12.48)	50.28 (13.80)	0.486
IMC	25.49 (4.06)	27.82 (9.74)	0.397
APACHE II	14.10 (7.07)	18.42 (6.58)	0.044
SOFA	6.22 (3.44)	9.21 (4.31)	0.009
Na	130.32 (6.29)	134.71 (9.20)	0.043
BNP	4.61 (1.36)	5.43 (1.39)	0.049
Lactato	0.87 (0.63)	1.08 (0.57)	0.252

Los valores representan media y (desviación estándar). La significancia estadística $p < 0.05$. IMC: Índice de masa corporal; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; BNP: Péptido natriurético Tipo B; Na: sodio.

Se determinó la correlación entre el BNP y marcadores de pronóstico encontrando solo correlación significativa con SOFA y APACHE II. Ver Tabla 6, gráfico 4 y gráfico 5.

CORRELACIÓN BNP				
	SOFA	APACHE II	LACTATO	SODIO
BNP	0.429, p<0.001	0.317, p=0.011	0.072, p=0.57	0.099, p=0.438
Los valores representan correlación de Pearson y su significancia estadística (p<0.05)				

Gráfico 4 . Gráfico de dispersión de los valores séricos de BNP y SOFA.

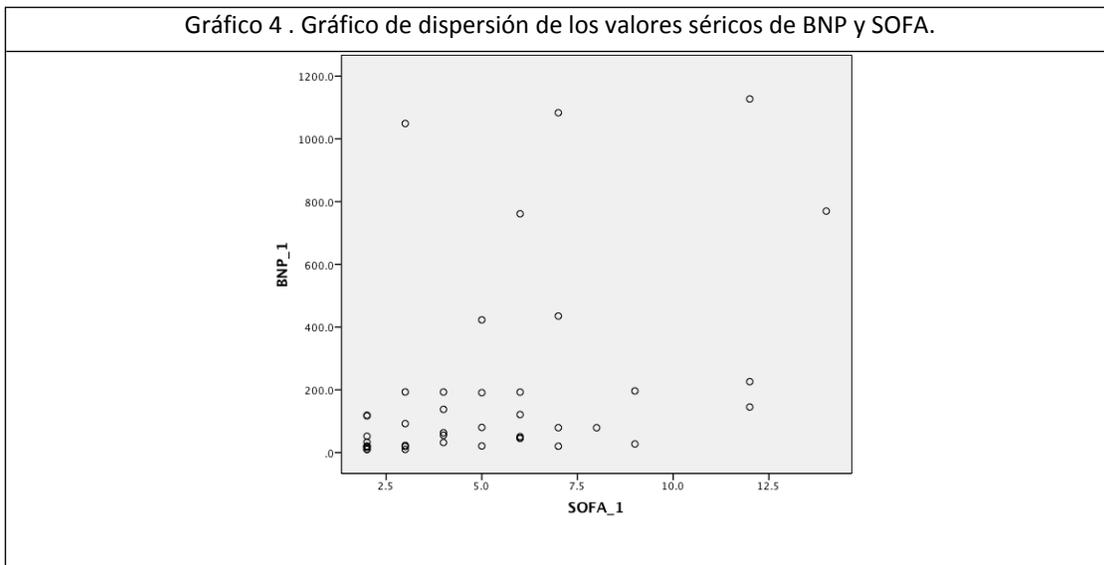
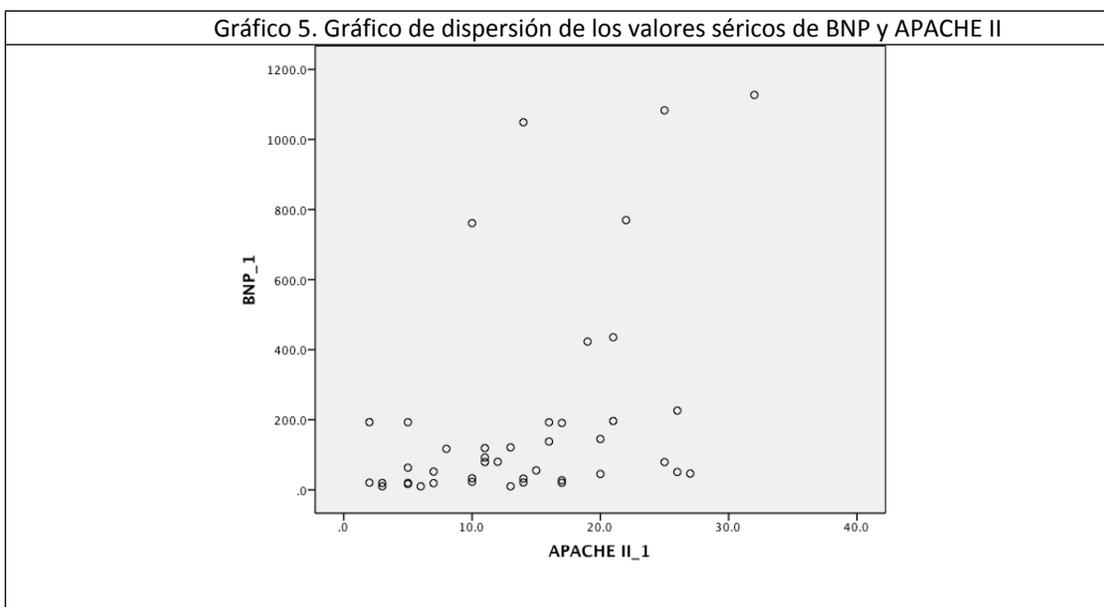


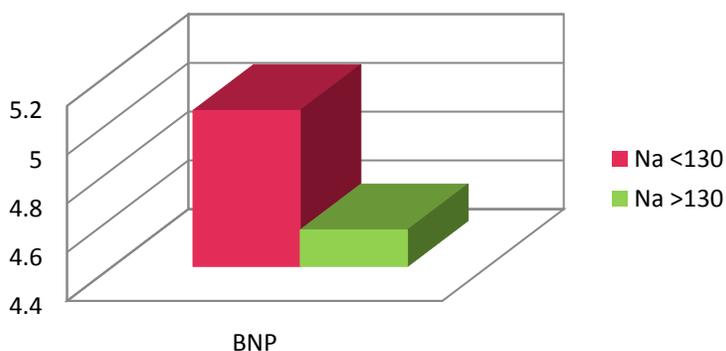
Gráfico 5. Gráfico de dispersión de los valores séricos de BNP y APACHE II



En los resultados sobre la relación entre el logaritmo natural de BNP e hiponatremia (<130) no hubo diferencia significativa. Ver Tabla 7 y Gráfico 6.

Tabla 7. Diferencia entre las medias del BNP entre los grupos con y sin hiponatremia			
HIPONATREMIA (<130)			
	CON HIPONATREMIA	SIN HIPONATREMIA	p
BNP	5.04 (1.48)	4.55 (1.30)	0.166
Los valores representan media y (desviación estándar). La significancia estadística es <0.05			

Gráfico 6. Relación de niveles de BNP e Hiponatremia



Con respecto al desarrollo de lesión renal aguda, el logaritmo natural de BNP fue estadísticamente mayor en el grupo de pacientes con sepsis que desarrolló lesión renal aguda, en comparación con aquellos que no la presentaron. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Diferencia entre las medias de los valores de BNP entre los sujetos con y sin desarrollo de lesión renal.			
DESARROLLO DE LESIÓN RENAL AGUDA			
	NO	SI	p
BNP	3.53 (0.96)	5.00 (1.25)	<0.001
Los valores representan media y (desviación estándar). La significancia estadística es <0.05			

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación fue describir el comportamiento de los niveles séricos de BNP en pacientes con sepsis y choque séptico, con la intención de identificar si BNP puede ser considerada una herramienta pronóstica en pacientes con sepsis.

En la población de este estudio hubo predominio discreto de mujeres. Dentro del estudio, los sujetos presentaron en un 65.5% sepsis, y la mortalidad a los 30 días en ambos grupos (sepsis y choque séptico) fue de 21.9%, similar al 30% reportado por el Colegio Mexicano de Medicina Interna en 2014.

Dentro de nuestro estudio observamos que la media de BNP fue mayor en los pacientes con choque séptico en comparación con los pacientes que presentaron sepsis al ingreso, resultado que es comparable con lo obtenido por Januzzi et al, Kotanidou et al, Pirracchio et al y Tung et al, quienes encontraron resultados similares. (1) (28) En ambos grupos, sepsis y choque séptico, no se encontró diferencia significativa en las variables de sodio y lactato séricos al ingreso, en contraste con los resultados por Cheng et al. (29) (36)

Al medir los niveles séricos de BNP al ingreso, se documentó que eran mayores en los pacientes que presentaron mortalidad a los 30 días. Esto es apoyado por los estudios realizados por Tung, Shojaee y Khoury, quienes evaluaron BNP como predictor de mortalidad y también se relaciona con los resultados obtenidos por Januzzi et al, Ju et al, Kotanidou et al, Pirracchio et al, quienes analizaron los niveles de BNP/NT-proBNP asociados a supervivencia/mortalidad y deterioro hemodinámico, que se encuentra en choque séptico, encontrando resultados similares. (1)(28) (37)(38)(39)(40)

Ya se ha evidenciado en otras investigaciones, incluyendo el realizado por Ju MJ en 2012, el uso de las escalas SOFA y APACHE II como marcadores de mortalidad en sepsis y choque séptico, igual que en éste estudio donde se encontró que el puntaje de la escala APACHE II y el puntaje en la escala SOFA fue mayor en los pacientes que fallecieron a los 30 días. (18)(19)(20)(21)(22).

Fue en el estudio realizado por Roch et al, donde se demostró una correlación positiva significativa entre los niveles séricos de BNP y con la escala de severidad SOFA, evento que se repitió en esta investigación, identificando la correlación positiva de BNP con SOFA y APACHE II. (18)(19)(20)

De las otras variables valoradas en este estudio, se identificó que los pacientes con niveles normales de sodio e inclusive hipernatremia presentaban mayor mortalidad con respecto a los pacientes que presentaban hiponatremia al ingreso; éstos resultados no coinciden con lo realizado por Muller, sin embargo, la población estudiada en su estudio tenían

diagnóstico de neumonía, lo que puede haber sido factor indispensable para el resultado. También se valoró la probable correlación positiva de BNP con hiponatremia, sin encontrarse relación significativa. (23) Otra discrepancia encontrada en nuestra investigación fue la hiperlactatemia, factor pronóstico de mortalidad identificado por Cheng, suceso que en este protocolo se presentó más elevado en los pacientes finados a los 30 días en comparación con los pacientes que no fallecieron, sin significancia estadística. (16)(17)

Otro marcador pronóstico valorado fue el desarrollo de lesión renal aguda, en este estudio se identificó una relación positiva del desarrollo de lesión renal aguda con los valores séricos elevados de BNP, en sujetos con sepsis. (6) (12)(13)

Un hallazgo en este estudio fue la variable índice de masa corporal, la cual fue mayor en pacientes que ingresaron con choque séptico, en comparación con el grupo de sepsis, este resultado es discordante a lo concluido por Vásquez-Revilla en 2014, que no encontró diferencia significativa en mortalidad en sujetos de UCI clasificados por IMC, además de Galanos et al; probablemente esto no es valorable por el tamaño de muestra y por el requerimiento de medidas antropométricas más específicas para poder establecer la relación. (41) (42)

CONCLUSIONES

En este estudio, se valoró el comportamiento de BNP en relación a otras variables, donde se identificó que se encuentra más elevado en un mayor estado de gravedad de sepsis, en un mayor puntaje de las escalas de gravedad APACHE II y SOFA, y en los sujetos que desarrollan lesión renal aguda y que fallecieron en menos de 30 días, más no en hiperlactatemia e hiponatremia. A pesar de reconocer una relación con estas variables, se requieren más estudios para determinar los puntos de corte de BNP según la severidad de sepsis y choque séptico.

ANEXOS

Anexo 1.- Hoja de Recolección de datos

DATOS PERSONALES			
# ID:	Fecha:	Género:	Edad:
Nombre:	ECU :		
CONSENTIMIENTO INFORMADO (el paciente acepta participar en el estudio y firma el consentimiento. De no aceptar participar quedara excluido)			SI: NO:
CRITERIOS DE INCLUSION: (deberá cumplir todos los criterios de inclusión para iniciar en protocolo de estudios, de cumplir algún criterio de exclusión quedara fuera del protocolo)			
Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de eliminación	
<i>Edad 18-65 años</i>	<i>Diagnostico conocido de cáncer de ovario</i>	<i>Se confirme alguna de las enfermedades de los criterios de exclusión durante su estancia.</i>	
<i>Sepsis o choque séptico por cualquier causa</i>	<i>Nefropatía crónica (Estadio V) en tratamiento sustitutivo</i>		
<i>Hospitalizado</i>	<i>Hepatopatas crónicos</i>		
	<i>Tuberculosis activa</i>		
	<i>< 18 o > 65 años</i>		
	<i>Cirugía abdominal en los últimos 30día</i>		
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS			
	Si	No	Especificar
Cronico degenerativas			
Alergicos			
Quirúrgicos			
Traumaticos			
Transfusionales			
Tabaquismo			
Etilismo			
Toxicomanias			
GRUPO INICIAL AL QUE PERTENECE AL PACIENTE: (basado en el diagnóstico de ingreso)			
Sepsis:		Choque Séptico :	
DETERMINACION DE VARIABLES (algunas solo serán determinadas al momento del ingreso del paciente)			
	VALORES Y FECHA DE TOMA		
VARIABLE	BASAL (__/__/__)	72 hrs (__/__/__)	144 hrs (__/__/__)
CA-125			
BNP			
<i>Sepsis grave ingreso (si/no)</i>			
<i>Choque séptico ingreso (si/no)</i>			
<i>Desarrollo choque séptico (si/no)</i>			
<i>Estadio NYHA</i>			
<i>Mortalidad 3 dias (si/no)</i>			
<i>Mortalidad 7 dias (si/no)</i>			
<i>Mortalidad 30 dias (si/no)</i>			
<i>Mortalidad días</i>			
<i>Tension arterial</i>			
<i>Tensión arterial media</i>			
<i>Frecuencia cardiaca</i>			
<i>Frecuencia respiratoria</i>			
<i>Temperatura</i>			
<i>Peso</i>			
<i>Talla</i>			
<i>IMC</i>			
<i>Glucosa</i>			

Urea

Creatinina

Acido Urico

BD

BI

Bilirrubina Total

Proteinas totales

Albumina

ALT

AST

FA

GGT

DHL

Sodio

Potasio

Cloro

Calcio

Fosforo

Magnesio

TP

INR

TT

TTPa

pH

PaCO2

PaO2

Indice de kirby

HCO3

Lactato

Leucocitos

Neutrófilos totales

Linfocitos totales

Monocitos totales

Eosinofilos totales

Eritrocitos

Hemoglobina

Hematocrito

VCM

HCM

CMHC

Plaquetas

Glasgow

Lesión renal aguda (si/no)

SOFA

APACHE II

REFERENCIAS

1. Post F, Felix Post, Weilemann LS, Messow C-M, Sinning C, Münzel T. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients*. *Crit Care Med.* 2008;36(11):3030–7.
2. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res.* 2016 Sep 27;3:30.
3. Castillo J, Zagler A, Carrillojimenez R, Hennekens C. Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis.* 2004;8(5):271–4.
4. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare-, and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit Care Med.* 2015 Sep;43(9):1945–51.
5. 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.* 2016;|315(8):801.
6. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016 May 23;353:i1585.
7. McLean AS, Huang SJ, Salter M. Bench-to-bedside review: The value of cardiac biomarkers in the intensive care patient. *Crit Care.* 2008;12(3):215.
8. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim J-H, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock. *Medicine .* 2018;97(13):e0263.
9. Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *Medicine .* 2016 Sep;95(39):e5031.
10. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007 May;35(5):1277–83.
11. Klouche K, Pommet S, Amigues L, Bargnoux AS, Dupuy AM, Machado S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and troponin levels in severe sepsis and septic shock: relationships with systolic myocardial dysfunction and intensive care unit mortality. *J Intensive Care Med.* 2014 Jul;29(4):229–37.
12. Schrier RW, Wang W. Acute renal failure and sepsis. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8;351(2):159–69.
13. Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda durante la sepsis. *Med Intensiva.* 2011;35(7):424–32.
14. Piechota M, Barylski M, Hannam S, Mikhailidis D, Rysz J, Banach M. Natriuretic Peptides in Septic Patients. *Curr Med Chem.* 2009;16(30):4020–31.

15. Chang W, Zhu S, Pan C, Xie J-F, Liu S-Q, Qiu H-B, et al. Predictive utilities of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in severe sepsis. *Clin Chim Acta*. 2018 Jun;481:200–6.
16. Cheng H-H, Chen F-C, Change M-W, Kung C-T, Cheng C-Y, Tsai T-C, et al. Difference between elderly and non-elderly patients in using serum lactate level to predict mortality caused by sepsis in the emergency department. *Medicine*. 2018;97(13):e0209.
17. Chambers KA, Park AY, Banuelos RC, Darger BF, Akkanti BH, Macaluso A, et al. Outcomes of severe sepsis and septic shock patients after stratification by initial lactate value. *World J Emerg Med*. 2018;9(2):113–7.
18. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel J-M, Barrau K, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med*. 2005 May;33(5):1001–7.
19. Kandil E, Burack J, Sawas A, Bibawy H, Schwartzman A, Zenilman ME, et al. B-type natriuretic peptide: a biomarker for the diagnosis and risk stratification of patients with septic shock. *Arch Surg*. 2008 Mar;143(3):242–6; discussion 246.
20. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S. Accuracy of quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria for predicting mortality in hospitalized patients with suspected infection: a meta-analysis of observational studies. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.032>
21. Tolonen M, Coccolini F, Ansaloni L, Sartelli M, Roberts DJ, McKee JL, et al. Getting the invite list right: a discussion of sepsis severity scoring systems in severe complicated intra-abdominal sepsis and randomized trial inclusion criteria. *World J Emerg Surg*. 2018 Apr 6;13:17.
22. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818–29.
23. Müller M, Schefold JC, Guignard V, Exadaktylos AK, Pfortmueller CA. Hyponatraemia is independently associated with in-hospital mortality in patients with pneumonia. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2018 Apr 13; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2018.04.008>
24. Sanches LC, Azevedo LCP, Salomão R, Noguti MA, Brunialti M, Lourenço DM, et al. Association between early glycemic control and improvements in markers of coagulation and fibrinolysis in patients with septic shock–induced stress hyperglycemia. *J Crit Care*. 2014;29(5):884.e1–884.e6.
25. Wang Y, Ouyang Y, Liu B, Ma X, Ding R. Platelet activation and antiplatelet therapy in sepsis: A narrative review. *Thromb Res*. 2018 Apr 9;166:28–36.
26. Layios N, Delierneux C, Hego A, Huart J, Gosset C, Lecut C, et al. Sepsis prediction in critically ill patients by platelet activation markers on ICU admission: a prospective pilot study. *Intensive Care Med Exp*. 2017 Dec;5(1):32.
27. Hendrickson CM, Matthay MA. Endothelial biomarkers in human sepsis: pathogenesis and prognosis for ARDS. *Pulm Circ*. 2018 Apr;8(2):2045894018769876.

28. Noveanu M, Mebazaa A, Mueller C. Cardiovascular biomarkers in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(5):377–83.
29. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction. *Chest*. 2006;129(5):1349–66.
30. Wang B, Chen G, Li J, Zeng Y, Wu Y, Yan X. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts myocardial dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15;227:589–94.
31. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock*. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1019–26.
32. László I, Trásy D, Molnár Z, Fazakas J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J Immunol Res*. 2015 Jul 15;2015:510436.
33. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2140–4.
34. McLean AS, Huang SJ. The applications of B-type natriuretic peptide measurement in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Oct;11(5):406–12.
35. Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J*. 2011 Jun;278(11):1808–17.
36. Cuthbertson BH, Patel RR, Croal BL, Barclay J, Hillis GS. B-type natriuretic peptide and the prediction of outcome in patients admitted to intensive care. *Anaesthesia*. 2005 Jan;60(1):16–21.
37. Ju M-J, Zhu D-M, Tu G-W, He Y-Z, Xue Z-G, Luo Z, et al. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in combination with the sequential organ failure assessment score in sepsis. *Chin Med J*. 2012 Jun;125(11):1893–8.
38. Khoury J, Arow M, Elias A, Makhoul BF, Berger G, Kaplan M, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *J Crit Care*. 2017 Dec;42:117–22.
39. Shojaee M, Safari S, Sabzghabaei A, Alavi-Moghaddam M, Arhami Dolatabadi A, Kariman H, et al. Pro-BNP versus MEDS Score in Determining the Prognosis of Sepsis Patients; a Diagnostic Accuracy Study. *Emerg (Tehran)*. 2018 Jan 15;6(1):e4.
40. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1643–7.
41. Galanos AN, Pieper CF, Kussin PS, Winchell MT, Fulkerson WJ, Harrell FE Jr, et al. Relationship of body mass index to subsequent mortality among seriously ill hospitalized patients. *Crit Care Med*. 1997;25:1962-8.
42. Vasquez-Revilla HR, Revilla-Rodriguez E, Terrazas Luna V, Mortalidad en el paciente críticamente enfermo con obesidad. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2015; 29 (2):93-98