



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA CRITICA PEDIATRICA**

**"ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE NT-proBNP Y EL
SCORE INOTRÓPICO VASOACTIVO MÁXIMO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE ESTANCIA
EN UTIP DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA CARDIACA"**

REGISTRO: 2017 - 3603 - 1

PRESENTA

**Dr. Alejandro Hernández Villalobos
Médico Residente en Medicina Crítica Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI**

TUTORES

**Dra. Maribel Ibarra Sarlat
Jefe de Servicio de Terapia intensiva Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI**

**M. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica
UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI**

Ciudad de México

Agosto, 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.



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603 con número de registro 13 CI 69 015 192 ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 01/02/201

DRA. MARIBEL IBARRA SARLAT

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE NT-proBNP Y EL SCORE INOTRÓPICO VASOACTIVO MÁXIMO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE ESTANCIA EN UTIP DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA CARDIACA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con la recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-3603-1

ATENTAMENTE


DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUND"
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

Alejandro Hernández Villalobos

**"ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE NT-proBNP Y EL SCORE
INOTRÓPICO VASOACTIVO MÁXIMO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DE ESTANCIA EN UTIP
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA CARDIACA"**

DIRECTOR DE TESIS

Dra. Maribel Ibarra Sarlat

PRESIDENTE

Dra. Blanca Jorge Plascencia

SECRETARIO

Dra. Julia Rocío Herrera Márquez

VOCAL

Dra. Rocío Cruz Floriano

INDICE

RESUMEN	6
MARCO TEORICO	7
PEPTIDOS NATRIURETICOS	8
BNP: MECANISMOS DE ACCION	9
BNP: NIVELES SERICOS Y UTILIDAD CLINICA	10
BNP EN LA ENFERMEDAD CARDIACA PEDIATRICA.....	11
NIVELES DE BNP EN EL PREOPERATORIO	13
BNP DURANTE EL PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO	13
DIFERENCIAS ENTRE FISIOLOGIA UNIVENTRICULAR Y CONEXIÓN CAVOPULMONAR	15
ASOCIACION DE BNP CON ECOCARDIOGRAFIA.....	15
OTRAS UTILIDADES DEL BNP	16
SCORE INOTROPICO VASOACTIVO MAXIMO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DEL POSTOPERATORIO Y SU ASOCIACION CON MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE REQUIRIERON DE CIRUGIA CARDIACA	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACION	19
OBJETIVO	20
HIPOTESIS	20
METODOLOGIA	20
TABLA DE VARIABLES	22
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	23
ANALISIS ESTADISTICO	23
TAMANO DE MUESTRA	23

CONSIDERACIONES ETICAS	24
LOGISTICA	24
RESULTADOS	25
DISCUSION	31
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	33
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	36
ANEXOS	40

RESUMEN

Introducción: La utilidad clínica del péptido natriurético cerebral (BNP) como marcador pronóstico en pacientes pediátricos con falla cardiaca es controversial, por lo que se ha mencionado que se requiere de un mayor estudio al respecto de su utilidad pronóstica en diferentes poblaciones a través de asociarlo con diferentes escalas o puntajes pronósticos cuya utilidad ya haya sido reportada. El score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas posteriores a la cirugía cardiaca en pacientes pediátricos se considera un importante predictor de morbilidad (mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, ventilación mecánica, necesidad de reintervención quirúrgica, lesión neurológica) y mortalidad postoperatoria. **Objetivo:** Determinar si existe correlación entre los niveles séricos de NT-proBNP y el score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas posteriores a la cirugía cardiaca en pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Material y Métodos.** Se realizó un estudio transversal analítico. Se realizó un análisis de correlación de Spearman (r_s) entre el nivel sérico de NT-proBNP y el puntaje inotrópico máximo ambos tomados a las 24 horas del postoperatorio. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. **Resultados:** Se incluyeron un total de 40 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca que contaran con reporte de niveles séricos de NT-proBNP durante el periodo de estudio, de los cuáles el 52.5% fue del sexo masculino, el 72.5% eran mayores de 1 año de edad al momento de la cirugía. Se encontró una correlación baja ($r_s=0.26$) entre los niveles séricos de NT-proBNP y el score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas, sin embargo, dicha correlación no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$). **Conclusiones:** A nuestro entendimiento, el presente estudio es el primero en investigar si existe correlación entre estos marcadores, por lo que, nuestros resultados podrían sentar un antecedente importante que marque el inicio de múltiples investigaciones en nuestros pacientes críticamente enfermos con la finalidad de poder establecer nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas basadas en el uso de escalas clínicas y de biomarcadores.

Palabras clave: inotrópico, péptido natriurético cerebral (BNP), correlación, cirugía cardiaca, niños.

MARCO TEORICO

Las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardiopatías congénitas. La prevalencia reportada a nivel mundial va de 2.1 a 12.3 por 1,000 recién nacidos vivos. En nuestro país, se desconoce su prevalencia real; como causa de muerte infantil, se ubica en el sexto lugar en menores de un año y como la tercera causa en los niños entre uno y cuatro años; con base en la tasa de natalidad, se calcula que alrededor de 10.000 a 12,000 niños nacen con algún tipo de malformación cardiaca. (1) En México, durante el año 2009 se realizaron un total de 3,565 cirugías de cardiopatías congénitas en los 22 centros censados. (1)

En las enfermedades cardiovasculares de la infancia es sumamente importante reconocer su presentación, pero esto es a menudo un reto debido a que el espectro clínico de manifestaciones de dichas patologías es heterogéneo. Es bien conocido que, la fisiología del sistema cardiovascular en los niños no es estática y cambia con el crecimiento y el desarrollo, sin dejar de un lado que los pacientes con cardiopatía tienen una prevalencia alta de infecciones respiratorias lo cual también puede dificultar el diagnóstico.(2) Por otra parte, en entornos de atención primaria, no siempre se cuenta con la disponibilidad de cardiólogos pediatras para normar una conducta apropiada del paciente con enfermedad cardiovascular ni con los estudios de diagnóstico básicos como la radiografía de tórax y electrocardiografía para detectar los casos de forma oportuna. (2)

En consecuencia, los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen un alto riesgo de retraso en el diagnóstico y en el tratamiento de corrección quirúrgica. Por lo que, en los últimos años, ha habido un incremento e interés en la investigación de biomarcadores que permitan detectar oportunamente las enfermedades cardiovasculares con el fin de lograr una ventaja previa aparición de las manifestaciones clínicas y de esta manera generar un impacto favorable en el desenlace de dicha patología. (3)

Dicha investigación se ha extendido hacia la búsqueda de biomarcadores cardíacos con capacidad de predicción, ya sea preoperatoria o postoperatoria, que inclusive puede ser mejor como predictor de los principales eventos adversos cardíacos en comparación a otros métodos estándar.(4) Actualmente, existen diversos biomarcadores en el contexto de la enfermedad cardiovascular, los cuales al ser liberados en forma dependiente al evento estimulador o iniciador, aportan información concerniente a la patogénesis de la falla cardiaca, y por lo tanto ayudan tanto a la identificación de individuos con riesgo de desarrollar falla cardiaca, como a la estratificación del riesgo, y que han sido

utilizados como herramienta diagnóstica o que ayudan en la vigilancia y/o monitorización del paciente. (3)

Los conceptos de la fisiología del corazón han presentado múltiples cambios desde las descripciones de Harvey en torno al funcionamiento de este como un órgano meramente hemodinámico, hasta los conceptos de Braunwald, Bold y Dzau, momento en que ocurrió un cambio en el paradigma acerca de cómo el corazón participaba activamente en la producción de sustancias endocrinas como el péptido natriurético cerebral y la angiotensina.(3) Fue Bold quien determinó la relación que existe entre los péptidos natriuréticos y el corazón, puesto que los gránulos específicos atriales que ya habían sido descritos, se consideraban como remanentes embriológicos de muy poca importancia. Su investigación lo llevo a lo largo de más de 12 años y utilizó más de 200,000 aurículas de ratones para demostrar y concluir como el producto de estos gránulos atriales aumentaban la diuresis, aun en ratones que eran sometidos a hipotensión. (3)

PEPTIDOS NATRIURETICOS Y PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL (BNP)

Los péptidos natriuréticos, pertenecen al grupo de los sistemas peptídicos natriuréticos, de los cuales hasta la fecha se han identificado cuatro tipos, de los que únicamente 3 de ellos se encuentran en mamíferos: el ANP o péptido natriurético atrial, el péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés) y el CNP o péptido natriurético tipo C (DNP o péptido natriurético tipo D se encuentra en el veneno de serpiente mamba verde). (3,5,6,7)

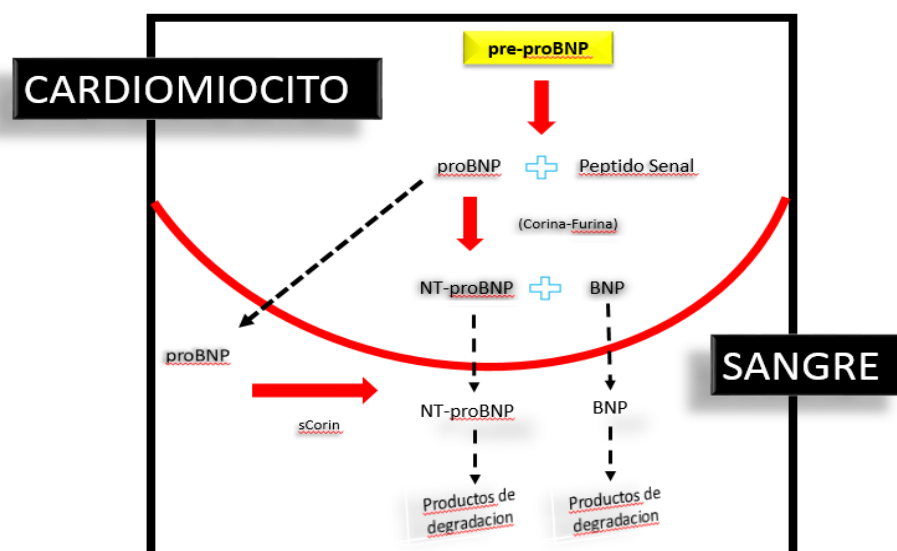
Estos péptidos, aunque de diferente origen, comparten una estructura similar de 17 aminoácidos en su anillo central unidos por un puente disulfuro y este sistema se activa principalmente por la dilatación ventricular y tiene como consecuencia efectos hemodinámicos y miocárdicos favorables. El nombre del BNP, deriva del descubrimiento del mismo a partir de cerebro porcino, que posteriormente se encontró en altas concentraciones, unas 200-300 veces mayor, en los ventrículos de pacientes y animales sometidos a estrés cardiaco, como ocurre en la falla cardiaca congestiva o en el infarto al miocardio. (3,6,7)

El precursor del BNP, es el Pre-proBNP, el cual consta de 134 aminoácidos, que se fracciona posteriormente para dar lugar al proBNP de 108 aminoácidos, que a su vez, es fragmentado nuevamente por una proteasa de serina denominada “furina”, dando lugar a la producción de dos polipéptidos: 1) el residuo inactivo de N-terminal de 76 aminoácidos, llamado NT-proBNP (que es el que se medirá en nuestros pacientes), y 2) la forma biológicamente activa de 32 aminoácidos del BNP,

conocido como péptido natriurético cerebral (BNPa). Por otra parte, a pesar de que el péptido natriurético cerebral se almacena con el péptido natriurético atrial en forma de gránulos en las aurículas, el péptido natriurético cerebral no se almacena en los ventrículos; en estos la producción del péptido natriurético cerebral se inicia por el estímulo generado por el incremento de la presión o del volumen auriculoventricular, que conlleva a un estiramiento de la pared. Esta sobrecarga de las paredes induce la liberación de los pre-propéptidos y al mismo tiempo inicia el estímulo para la expresión de los genes y la producción concomitante de mRNA del péptido natriurético cerebral (BNP mRNA). (3,6,7)

BNP: MECANISMO DE ACCIÓN

El principal efecto de los péptidos natriuréticos es la protección del sistema cardiovascular de la sobrecarga de volumen, además de otros efectos como son la vasodilatación, el aumento del lusitropismo, el antagonismo del sistema renina angiotensina y finalmente como modulador del sistema nervioso simpático. Los péptidos natriuréticos ejercen su efecto al interactuar sobre tres receptores: los receptores NPR-A, NPR-B y NPR-C. (3,7,8,9,10) El péptido natriurético auricular y péptido natriurético cerebral se unen con los receptores que poseen un dominio con actividad enzimática (guanilato-ciclasa), que se encuentran en la membrana de los diferentes tejidos blanco, como son la glándula adrenal, el músculo vascular liso y el cerebro. (3,6,7,8,10)



Se ha descrito otro efecto al parecer mediado por el GMP cíclico y que corresponde al paso de líquido desde el espacio intravascular al intersticio, lo que induce una disminución de la volemia e

hipotensión.(3,6,7,8,10) El receptor NPR-A se localiza principalmente en el endotelio de los grandes vasos y produce un importante efecto vasodilatador, además de efectos antagónicos sobre el sistema renina angiotensina al actuar a nivel de las células renales disminuyendo la liberación de renina y en las adrenales disminuyendo la liberación de aldosterona. El receptor NPR-B localizado principalmente en el cerebro, tiene efecto vasodilatador. El receptor NPR-C o receptor de aclaramiento natriurético se localiza principalmente en riñón y en vasos sanguíneos, y se encarga de la depuración de los péptidos natriuréticos (3,7). Todos los péptidos natriuréticos se unen con igual afinidad a este receptor siendo internalizados por endocitosis para la degradación enzimática, después de lo cual el receptor regresa a la superficie de la membrana celular.

BNP: NIVELES SÉRICOS Y UTILIDAD CLÍNICA

Existen más de 24000 artículos relacionados con los péptidos natriuréticos y 11000 de estos en el contexto de la enfermedad cardiovascular en adultos. Es de esperar que un sistema tan ligado a los estados de sobrecarga de volumen y de presión resultara útil en la evaluación de la principal enfermedad en la práctica clínica de cardiología, como lo es la falla cardíaca. (3, 6,7,11)

Existen múltiples métodos disponibles para la medición en plasma de BNP, con rangos variables. En pacientes sanos, los niveles de BNP y NT-proBNP son similares, pero en pacientes con insuficiencia cardíaca, el NT-proBNP se eleva de manera significativa. En adultos mayores y mujeres se han observado niveles mayores de BNP, por lo tanto, la edad y el género deben considerarse. (4,6,11,12,13)

Tabla 1.- Distribución de los valores de BNP (ng / L) agrupados de acuerdo con cuatro períodos de tiempo desde el nacimiento hasta los 12 años de vida, medidos en 253 Recién nacidos y lactantes (por Beckman Coulter Diagnostics). (42)

GRUPOS (PERIODOS DE TIEMPO)	No. INDIVIDUOS	MEDIAS + DS	MEDIANA	RANGOS	PERCENTILA 97.5 TH	VALOR DE P.
0-2 días	68	280.3 + 167.5	243.5	41-866	758.7	P <0.0001
3-30 días	75	136.1 + 149.3	75	10-763	741.4	P <0.0001
1-12 meses	46	20.3 + 10.7	19	5-45	43.9	
1-12 años	64	15.7 + 8.9	13	4-46	39.8	
Todos los grupos	253	123.4 + 160.1	38	4-866	622	

Los valores de NT-pro-BNP se ven afectados tanto por la edad como por diferentes comorbilidades tales como insuficiencia renal crónica, diabetes tipo 2 y el síndrome coronario agudo.

(14) Chiara y colaboradores en su revisión 2014, documentaron que niveles de NT-proBNP son más

elevados que los de BNP, en parte porque NT-proBNP se aclara de forma pasiva de la circulación más lentamente (vida media de 120 frente a 20 minutos). A diferencia de BNP, el NT-proBNP no se borra por los receptores NP o neutro endopeptidasas. (9) Es un error común considerar que el NT-proBNP es más dependiente de la función renal para su aclaramiento que el BNP, ambos son igualmente depurados por los riñones. (9)

BNP EN LA ENFERMEDAD CARDIACA DEL PACIENTE PEDIÁTRICO

De acuerdo a la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Anestesiología se recomienda el uso de péptido natriurético tipo B (BNP) o el amino Terminal-pro BNP (NT-proBNP) como pruebas preoperatorias en cardiópatas de alto riesgo sometidos a cirugía no cardiaca. (10, 13,15,16)

El BNP preoperatorio (incluyendo NT-proBNP) ha sido reportado en dos meta análisis como un potente predictor independiente de complicaciones cardiovasculares a corto plazo dentro de 30-43 días de la cirugía no cardiaca con un OR por encima de 19.5. En un meta-análisis similar, sobre el uso de BNP preoperatorio en cirugía vascular, se observó un OR por encima de 17 para predecir complicaciones cardiacas. (11,15)

En un estudio llevado a cabo por Sugimoto y cols., (2010), en donde se incluyeron un total de 181 niños con falla cardiaca de acuerdo a la clasificación de Ross, y a 232 niños sanos entre 4 a 14 años de edad, se reportó que los niveles de NT-proBNP se correlacionaron significativamente con los diferentes grados de falla cardiaca. Estos resultados fueron validados mediante curvas ROC con las cuáles se tomó el valor de NT-proBNP con mayor sensibilidad y especificidad. El punto de corte de NT-proBNP para falla cardiaca grado II de Ross fue de >438 pg/ml, mayor de 1,678 pg/ml para el grado III, mientras que, para mayores de 3 años de edad los valores de NT-proBNP fueron los siguientes: 3,617 pg/ml (grado IV).

En comparación con la experiencia del adulto, hay muchos menos datos relativos a BNP en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca. Knirsch y sus colegas midieron los niveles de BNP antes y durante el tratamiento en 522 pacientes pediátricos (edad de $6,4 \pm 5,2$ años, rango de 14 días a 18 años) con enfermedad congénita del corazón, miocardiopatías o hipertensión arterial pulmonar, encontrando que los niveles de BNP se encontraban elevados en cada tipo de patología cardiaca y que dichos niveles disminuyeron en todos los grupos al iniciar terapia médica. (18)

Los intervalos de referencia para adultos se encuentran disponibles en la literatura médica y recientemente Martillador-Lercher et al. y Bekker et al demostraron que las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP son claramente superiores en la sangre del cordón umbilical de recién nacidos a término que en sus madres. La evaluación de datos de BNP y NT-proBNP en los niños han sido reportados por Yoshibayashi et al. (BNP, n = 58), Mir et al. (NT-proBNP, n = 109) y Rauh et al. (NT-proBNP, n = 91) siendo todos estos estudios realizados en un número muy pequeño de pacientes pediátricos de cualquier grupo de edad. Debido a lo anterior en estudios de Soldin S. et al 2006, se determinaron los intervalos de referencia de BNP (n = 808) y NT-proBNP (n = 1.207) con números significativos para cada sexo y en cada grupo de edad, obteniendo los percentiles 97.5. (19)

Se ha reportado que niveles elevados de BNP son diagnósticos de insuficiencia cardíaca y predictivo de muerte cardíaca, especialmente en aquellos con Insuficiencia cardiaca congestiva grave tal como se define por una fracción de eyección de <25% del ventrículo izquierdo. Además, en situaciones específicas, tales como síndrome coronario agudo y angina estable, el aumento de los niveles séricos de BNP se han asociado con una mayor mortalidad. (4,5,12,20,21)

A diferencia de los adultos con insuficiencia cardiaca congestiva, los niveles de BNP en los niños con cardiopatías congénitas son muy variados, y dependen en parte de la edad del paciente y la fisiología específica asociada con el defecto cardíaco. Ley y cols. realizaron un estudio que incluyó 42 neonatos y 58 niños de mayor edad entre los 7 días y 19 años de edad con síntomas potencialmente atribuibles a enfermedades cardíacas. Los Niveles de BNP fueron mayores en ambos grupos de edad, tanto en pacientes con enfermedad cardiaca en comparación con aquellos sin enfermedad cardíaca, pero con valores de corte diferentes. Un nivel de BNP de 170 pg/ml presento una sensibilidad del 94% y especificidad del 73% para enfermedad cardíaca en los recién nacidos. (18)

Está demostrado que el péptido natriurético cerebral en plasma fue sensible y específico para la detección de falla cardiaca, con un valor de punto de corte de ≥ 30 pg/ml. Este valor umbral fue notablemente menor que el valor reportado por insuficiencia cardiaca en la población adulta (> 100 pg/ml). (22)

La mayoría de los cardiólogos consideran que tanto el BNP y NT-proBNP reflejan directamente las variaciones en el volumen de las cámaras cardíacas. Esto es correcto, sin embargo, de ninguna manera un hallazgo específico. De hecho, los niveles de BNP y NT-proBNP también cambian en respuesta a arritmias, isquemia del miocardio, enfermedad cardíaca valvular, cambios en las presiones de llenado, la función diastólica, sólo por mencionar algunos factores cardíacos. (9,21)

NIVELES DE BNP EN EL PREOPERATORIO

Una revisión sugiere que el punto de corte óptimo para la exclusión de la insuficiencia cardíaca en pacientes asintomáticos son un BNP <20 pg/ml y NT-proBNP <125 pg/ml que ha sido apoyado por el estudio PROBE-HF. Por otra parte, los estudios han demostrado que un BNP >20 pg/ml mostro una sensibilidad de 87%, especificidad de 37% y un valor predictivo negativo del 90% en la detección de enfermedad isquémica. (15)

Elevados niveles preoperatorios de BNP o NT-proBNP se han asociado con un mayor riesgo de fibrilación auricular de nueva aparición posterior a cirugía de revascularización coronaria. La asociación de niveles preoperatorios de BNP con el desarrollo post-operatorio de la Fibrilación Auricular también se ha documentado en pacientes sometidos a cirugía torácica general y cirugía mayor no cardíaca. (5,23)

Kulkarni y colaboradores a partir de 21 meta-análisis en los cuales 10 evaluaron BNP y 1 evaluó el NT-proBNP para el diagnóstico de persistencia de conducto arterioso en recién nacidos prematuros, estimaron una sensibilidad de 88% para BNP con un IC de 95% (0,76-0,95), y especificidad de 92% con un IC del 95% (0,81 a 0,97). (24)

BNP DURANTE EL PERIODO POSTOPERATORIO INMEDIATO

Como una hormona cardíaca con una vida media relativamente corta de circulación que se libera dinámicamente en respuesta a la función miocárdica, la cuantificación de niveles séricos de BNP parece perfectamente adecuado para el manejo perioperatorio de los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca, así como en reparación y paliación de los defectos cardíacos congénitos. (18)

Varios investigadores han estudiado los niveles de BNP perioperatorios en neonatos, lactantes y niños sometidos a cirugía cardíaca. Ationu y cols. Midieron niveles séricos de BNP en el periodo perioperatorio en 9 niños sometidos a reparación quirúrgica de defectos congénitos cardiacos (Ationu et al., 1993), observando que los niveles séricos de BNP disminuyeron en las primeras 12 horas después de la cirugía. Costello y cols. midieron los niveles de péptidos natriuréticos, incluyendo BNP, en 5 lactantes sometidos a reparación quirúrgica de derivación de izquierda a derecha (Costello et al. 2004), observando que a diferencia de ANP y DNP, las concentraciones de BNP se incrementaron después de bypass cardiopulmonar.(18) Al igual que Costello et al., Sun et al., midieron niveles de

BNP antes y después de la cirugía en 27 lactantes y niños sometidos a reparación biventricular y 27 pacientes sometidos a la paliación de los defectos congénitos de corazón univentricular (dom. et al. 2,005). Los niveles plasmáticos de BNP aumentaron después de bypass en pacientes con defectos biventriculares, pero no en pacientes con defectos univentriculares.(18) Costello y sus colegas midieron niveles de BNP antes y después de la cirugía cardíaca en 25 lactantes y niños con cardiopatía congénita sometidos a reparación completa o paliativa con uso de circulación extracorpórea.(18) Los niveles de BNP se incrementaron posterior al evento quirúrgico y se mantuvo elevado durante el primer día postoperatorio. El aumento de BNP desde el inicio hasta 12 horas se asoció con el tiempo de circulación extracorpórea. (18)

Shih y cols. realizaron el primer estudio en el que se demostró, que la determinación de BNP sérico predijo resultados después de la cirugía cardíaca en niños, al realizar determinación antes y después de la cirugía de BNP sérico en 51 pacientes, encontrando que los niveles de BNP aumentaron después de la cirugía, alcanzando un máximo de 12 horas, y que los niveles de BNP 12 horas después de la cirugía fueron predictivos para uso de ventilación mecánica durante más de 48 horas y la presencia de síndrome de bajo gasto cardíaco dentro de las primeras 48 horas posterior al evento quirúrgico. (18)

Además, el estudio encontró que, a las 12 horas posteriores al evento quirúrgico, los niveles séricos de BNP de 540 pg/ml tenían una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 82,5% para la predicción del uso de ventilación mecánica más de 48 horas, y que un BNP de 815 pg/ml a las 12 horas mostro una sensibilidad del 87,5% y una especificidad del 90,2% para predecir el desarrollo de síndrome de bajo gasto cardíaco. Del mismo modo, Pérez-Piaya y sus colegas midieron los niveles de NT-proBNP en 68 pacientes de 0-15 años (la mayoría de edad) sometidos a cirugía cardíaca encontrando que los niveles de NT-proBNP aumentaron en el periodo postoperatorio con un pico a las 24 horas. (18)

Por otra parte, los niveles máximos de NT-proBNP se correlacionaron con la duración de circulación extracorpórea, el índice inotrópico, la duración de la ventilación mecánica y la estancia intrahospitalaria en la unidad de cuidados intensivos. Gessler y sus colegas también midieron NTproBNP niveles antes y después de la cirugía cardíaca en 40 niños, observando niveles preoperatorios mayores en pacientes con un postoperatorio complicado. (18)

Otro hallazgo reportado fue que un aumento en el post-operatorio de los niveles de BNP se asoció con un aumento de la incidencia del síndrome de bajo gasto cardíaco (100% vs 36%), y un menor número de días sin ventilador (17 ± 13 días vs 25 ± 3 días). Por otra parte, un aumento de los niveles séricos de BNP posteriores al evento quirúrgico tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 87% para predecir una evolución postoperatoria tórpida. (18)

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más común y confiere un mayor riesgo independiente de infarto y muerte. La prevalencia de la Fibrilación Auricular aumenta con la edad, se duplica por cada diez años después de la edad de 50 años. Los niveles de péptidos natriuréticos de tipo B también se han utilizado para predecir la probabilidad de presentación de fibrilación auricular en pacientes con infarto criptogénico y en periodo post operatorio. (5,25,26)

Por su parte, Cannesson y cols., encontraron que un nivel de BNP > 160 pg/ml seis horas después de la operación, predijeron un postoperatorio complicado con un sensibilidad de 93% y una especificidad del 67%.(18) Además, se ha referido que la potencial utilidad clínica de la determinación de BNP sérico como parte de la gestión después de la cirugía cardíaca puede depender de patrones de análisis y pueden diferir de acuerdo a los defectos cardíacos y grupos de edad. (18)

DIFERENCIAS ENTRE FISILOGIA UNIVENTRICULAR Y CONEXIÓN CAVOPULMONAR

A pesar de un conocimiento creciente de la utilidad de BNP en la gestión de enfermedades cardíacas, poco se sabe acerca de los cambios que se producen en el BNP en pacientes con ventrículo único que se someten a cirugía de paliación. (27) Se ha demostrado la ayuda que ofrece el péptido natriurético cerebral para diferenciar la disfunción ventricular de la falla en la conexión cavo pulmonar en pacientes con patología univentricular después de la conexión cavo pulmonar superior a Fontan, ya que existe una disminución del volumen ventricular y auricular posterior a la cirugía paliativa, disminuyendo la dilatación de las cavidades y por consiguiente una menor producción de BNP. (27) Existen pocos datos sobre los niveles de BNP en pacientes que se encuentran entre las cardiopatías con fisiología univentricular y la etapa de paliación (conexión cavo pulmonar superior), que es en este intervalo durante el cual los pacientes están en mayor riesgo de morbilidad y mortalidad.

La disminución de los niveles de BNP posterior a la conexión cavo pulmonar superior es compatible con los hallazgos previos que demuestran un beneficio fisiológico de dicha corrección quirúrgica en comparación a la Etapa 1 de paliación en la fisiología de corazón univentricular. (27)

ASOCIACION DE BNP CON ECOCARDIOGRAFIA

La masa ventricular y los volúmenes al final de la sístole y diástole se asociaron con una determinación de BNP más elevado en el análisis univariado. (27) La función sistólica del ventrículo izquierdo se conserva en 40% a 50% en los pacientes con Insuficiencia cardíaca congestiva. Los niveles plasmáticos de BNP se correlacionan con las mediciones ecocardiográficas, tanto de disfunción

ventricular sistólica como diastólica. Considerando que el valor pronóstico de BNP en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se encuentra bien establecido, hay menos datos para los pacientes con falla cardíaca y función sistólica preservada. (28)

OTRAS UTILIDADES DEL BNP

En un meta análisis de Janda S. y Swiston J. se incluyeron diez estudios (número total de pacientes 1120) en el cual se realizó determinación de NT-pro-BNP en líquido de derrame pleural de origen cardíaco el cual se reportó de 6140 pg/ml. La sensibilidad y especificidad combinada de todos los estudios fue del 94% (IC del 95%: 90-97) y 94% (IC del 95%: 89-97) respectivamente. (29)

Wang y colaboradores, realizaron una revisión y meta análisis en la que se incluyeron 12 estudios con un total de 1.865 pacientes, observando que los niveles significativamente elevados de péptido natriurético se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad con un odds ratio (OR) 8,65, IC 95%, $p < 0,00001$). La asociación fue consistente para BNP (OR 10,44; IC 95% 4,99-21,58; $p < 0,00001$) y NT-proBNP (OR 6,62, IC 95% 2,68-16,34; $p < 0,0001$). Los resultados obtenidos sugieren que los niveles elevados tanto de BNP como NT-proBNP pueden ser un poderoso predictor de mortalidad en pacientes sépticos. (30)

SCORE INOTROPICO VASOACTIVO MAXIMO EN LAS PRIMERAS 24 HORAS DEL POSTOPERATORIO Y SU ASOCIACION CON MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE REUIRIERON DE CIRUGIA CARDIACA.

Wernovsky y cols., (31) propusieron el uso de una puntuación o score inotrópico para medir el apoyo farmacológico cardiovascular dado a pacientes pediátricos posterior a cirugía cardíaca. Este score se derivó de datos empíricos como medida de la gravedad de la enfermedad. (32,33) Sin embargo, la asociación entre el score inotrópico y los resultados clínicos posteriores a la cirugía cardíaca pediátrica ha sido pobremente documentada en la literatura, y los cambios en la práctica clínica en las últimas décadas sugiere la necesidad de una revisión del escore inotrópico original. Definiendo los predictores clínicamente relevantes de riesgo de mortalidad y morbilidad en el paciente como un escore inotrópico, podría brindar una herramienta a los médicos intensivistas para posteriormente modificar significativamente el tratamiento de manera temprana.

Para hacer frente a este hueco en el conocimiento, fue desarrollado un score inotrópico-vasoactivo (VIS, por sus siglas en ingles) y fue validado en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. En contraste con el score inotrópico original propuesto por Wernovsky et al, esta nueva puntuación

incorporó medicamentos adicionales utilizados de manera rutinaria en la práctica clínica habitual como la dobutamina, adrenalina, milrinona y noradrenalina. Y fue demostrado mediante este estudio que los niveles máximos del score inotrópico-vasoactivo (VIS) en las primeras 24 horas tenían una fuerte y consistente asociación con la morbilidad y mortalidad en el periodo posquirúrgico. (34)

Otros autores, posteriormente realizaron análisis similares en series de un solo centro, en lactantes que fueron sometidos a cirugía cardíaca. Estos estudios llevaron a conclusiones mixtas acerca de la medición óptima del VIS, así como la fuerza de asociación entre VIS y los resultados clínicos, particularmente en recién nacidos. (35, 36)

Más recientemente, en un estudio realizado por Gaies MG y cols., (2015) de tipo multicéntrico en donde se incluyeron 391 pacientes, se encontró que un score vasoactivo máximo durante las primeras 24 horas del postoperatorio de cirugía cardíaca en pacientes pediátricos se asociaba significativamente con diferentes complicaciones y una alta mortalidad. Específicamente se encontró un alto riesgo para un pronóstico adverso de cualquier tipo con un odds ratio (OR) de 6.5 (IC 95%: 2.9-14.6), mayor mortalidad (OR: 13,2; IC del 95%: 3.7-47.6), y un tiempo prolongado al momento de la primera extubación, así como mayor estancia en la terapia intensiva en comparación con los pacientes con baja puntuación del score inotrópico-vasoactivo. (37)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Silvestre Frenk Freud”, desde el 1 de enero del año 2015, como parte de la monitorización rutinaria de algunos pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca indicada por los médicos tratantes de éstos pacientes, se realizó la medición de NT-proBNP a pacientes intervenidos de corrección de cardiopatías congénitas a las 24 horas en el Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI y se cuenta con el registro de a qué pacientes se les realizó esta medición a las 24 horas. De acuerdo a las guías internacionales recientes, el NT-proBNP es considerado como un biomarcador de primera línea para el diagnóstico y clasificación de los pacientes pediátricos con falla cardiaca.

Asimismo, la medición del NT-proBNP es consistentemente homogénea entre las diferentes técnicas realizadas, y tiene una vida media plasmática más larga en comparación con otras formas del BNP. (38-41) Sin embargo, su utilidad clínica como marcador pronóstico en pacientes pediátricos con falla cardiaca es controversial, por lo que se ha mencionado que se requiere de un mayor estudio al respecto de su utilidad pronóstica en diferentes poblaciones a través de asociarlo con diferentes escalas o puntajes pronósticos cuya utilidad ya haya sido reportada. (42-46)

Recientemente, el score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas posteriores a la cirugía cardiaca en pacientes pediátricos se considera un importante predictor de complicaciones (mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, ventilación mecánica, necesidad de reintervención quirúrgica, lesión neurológica) y muerte, en el periodo postquirúrgico.

Por lo que surgió la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe correlación entre los niveles séricos de NT-proBNP y el score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas posteriores a la cirugía cardiaca en pacientes pediátricos atendidos en la UTIP del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI?

JUSTIFICACION

La terapia intensiva pediátrica de Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Silvestre Frenk Freud”, cuenta con un espacio físico para 18 camas, de las cuales 14 son censables, otorgando un servicio en el año 2015 aproximadamente a 546 pacientes, 298 masculinos (54.5%) y 248 femeninos (45.4%), de los cuales 161 correspondieron a pacientes neurocríticos (29.4%), 50 pacientes con patología respiratoria (9.1%), 205 pacientes de cirugía cardiovascular (37.5%), 4 pacientes de endocrinopatías (0.7%), 62 pacientes de patología gastrointestinal (11.3%), 20 pacientes de otorrinolaringología y maxilofacial (3.6%), 31 pacientes hemato-oncológicos (5.6%) y por ultimo 13 pacientes con nefropatías (2.3%), con un total 50 egresos por defunción (10%), con una ocupación del 67% y una tasa de mortalidad del 7%.

Dentro del monitoreo con el que contamos en terapia intensiva pediátrica de CMN Siglo XXI, se encuentran medición de presión arterial no invasiva, presión arterial invasiva, capnografía continua, pulsioximetría, medición de presión venosa central, medición de presión de la arteria pulmonar, electrocardiografía, saturación venosa central, gasometría continua, así como electrolitos y lactato estimados en la misma. Sin embargo, considerando que hasta el 37.5% de la población atendida anualmente corresponde a pacientes post operados de corrección de cardiopatías congénitas, los cuales cuentan con una mortalidad del 5-10% de acuerdo a la estratificación de gravedad según la cardiopatía, por lo que consideramos imperante reforzar medidas y herramientas diagnósticas para la prevención y detección temprana de complicaciones, así como una adecuada toma de decisiones terapéuticas para mejorar la evolución clínica y desenlace del paciente.

A nuestro entendimiento, este es el primer estudio en investigar si existe una correlación entre los niveles de NT-proBNP y el score inotrópico a las 24 horas de la cirugía cardiaca en pacientes pediátricos. Con los resultados del presente estudio se podría aportar a la evidencia científica del posible rol predictivo del NT-proBNP en pacientes con cardiopatías congénitas que requirieron de cirugía cardiaca y ser la base para un mayor número de estudios a través de una línea de investigación sobre la utilidad del NT-proBNP en el seguimiento de este tipo de pacientes con la finalidad de detectar oportunamente al subgrupo de pacientes que requieren de una vigilancia más estrecha durante el postoperatorio en la terapia intensiva pediátrica. Por lo que el investigar si existe una correlación entre una escala pronóstica como éste score y los niveles postoperatorios de NT-proBNP a las 24 horas, que es también, el momento en el cuál se alcanzan los niveles séricos máximos de este péptido, resulta interesante.

OBJETIVO

Determinar si existe correlación entre los niveles séricos de NT-proBNP y el score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas posteriores a la cirugía cardiaca en pacientes pediátricos atendidos en la UTIP del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

HIPÓTESIS

Existirá una correlación positiva entre los niveles séricos de NT-proBNP y el score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas posteriores a la cirugía cardiaca en pacientes pediátricos atendidos en la UTIP del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI

METODOLOGIA

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Diseño:** Transversal analítico, retrospectivo.
- **Universo de trabajo:** Pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Periodo de estudio:** 1 de enero de 2015 al 15 de mayo de 2016
- **Tipo de muestreo:** No probabilístico, de casos consecutivos

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI posterior a la realización de cirugía cardíaca
- A quienes se les realizó la determinación de NT-proBNP
- Pacientes pediátricos de 1 mes a 16 años de edad.
- De cualquier sexo

Criterios de exclusión

- Pacientes con insuficiencia renal aguda de acuerdo a los criterios de pRIFLE, previa a la medición del NT-proB (ver Anexo 1). (47)
- Pacientes que requirieron apoyo vasopresor por choque séptico, definiendo choque séptico de acuerdo al International Pediatric Consensus Conference (Anexo 2). (48)

Criterios de eliminación

- Pacientes con expediente incompleto

TABLA DE VARIABLES

Tabla de variables				
Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades/categorías
Sexo	Se anotará el sexo del paciente	Descriptiva	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino/Femenino
Edad	Se tomará la edad en meses al momento de la cirugía	Descriptiva	Cuantitativa discontinua	meses
Tipo de cardiopatía	Se registrará el tipo de cardiopatía congénita por la que el paciente fue intervenido quirúrgicamente	Descriptiva	Cualitativa nominal politómica	Tipo de cardiopatía congénita
Complejidad quirúrgica RACHS-1	Se realizará la clasificación de cada paciente de acuerdo a la complejidad quirúrgica medida por RACHS-1.	Descriptiva	Cualitativa nominal politómica	RACHS-1:1,2,3,4,5,6
Tiempo de pinzamiento aórtico	Se registrará el tiempo de pinzamiento aórtico en minutos que el paciente presentó durante la cirugía	Descriptiva	Cuantitativa discontinua	minutos
Tiempo de bomba	Se registrará el tiempo de circulación extracorpórea o tiempo de bomba en minutos que el paciente presentó durante la cirugía	Descriptiva	Cuantitativa discontinua	minutos
Nivel de lactato máximo en transoperatorio	Se registrará el nivel de lactato máximo que alcanzó el paciente durante el transoperatorio	Descriptiva	Cuantitativa continua	mmol/l
Nivel de lactato a las 24 horas de la cirugía	Se registrará el nivel de lactato máximo que alcanzó el paciente durante el transoperatorio	Descriptiva	Cuantitativa continua	mmol/l
Tipo de inotrópico utilizado	Se anotará el nombre de todos los inotrópicos que el paciente utilizó	Descriptiva	Cualitativa nominal politómica	Tipo de inotrópico
Nivel sérico de NT-proBNP	Se registrará el nivel sérico reportado de NT-proBNP	Independiente	Cuantitativa continua	picogramos/dl
Score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas postquirúrgicas	Se realizará la clasificación de cada paciente en alguno de los cinco grupos del score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas de acuerdo a la fórmula: Vasoactive-Inotropic Score (VIS) = IS + 10 x Milrinone dose (mcg/kg/min) + 10,000 x Vasopressin dose (units/kg/min) + 100 x Norepinephrine dose (mcg/kg/min) (Pediatr Crit Care Med. 2014 Jul;15(6):529-37)	Dependiente	Cuantitativa discontinua	Puntaje obtenido con el Score Inotrópico Vasoactivo

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Posterior a la aprobación del protocolo de investigación por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital de Pediatría, se revisaron los registros de los valores séricos de NT-proBNP que fueron reportados en los expedientes de pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca, atendidos en la UTIP de nuestro hospital, además, se realizó la revisión retrospectiva de expedientes clínicos de dichos pacientes en una hoja de recolección de datos diseñada para el proyecto. La información recabada fue capturada en una base de datos en Excel 2010. Posteriormente, se realizó la limpieza de la base de datos y el análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 21.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables, utilizando frecuencias simples y porcentajes para las variables categóricas y medianas de acuerdo a los niveles séricos de NT-proBNP con respecto a los diferentes subgrupos clínicos de pacientes incluidos. La distribución de los niveles séricos de NT-proBNP y del score inotrópico vasoactivo fue de tipo no paramétrico de acuerdo a su evaluación mediante histograma y a pruebas de normalidad como Shapiro Will y Kolmogorov Smirnov, en las cuales la p fue menor a 0.05 para dichas variables. Posteriormente, se realizó un análisis de correlación de Spearman entre el nivel sérico de NT-proBNP y el puntaje inotrópico máximo a las 24 horas del postoperatorio y se consideró una correlación estadísticamente significativa aquella cuando el valor de p hubiera sido menor a 0.05. Para la interpretación del nivel de correlación entre las variables de estudio se utilizó la siguiente clasificación: 1) si el coeficiente de correlación arrojado va entre 0 y 0.2, entonces la correlación es mínima; si va entre 0.2 y 0.4, es una correlación baja; si va entre 0.4 y 0.6, entonces es una correlación moderada, ya entre 0.6 y 0.8 es una correlación buena; finalmente, entre 0.8 y 1, es una correlación muy buena. (49)

TAMAÑO DE MUESTRA

Tipo De Muestreo: No probabilístico de Casos Consecutivos. Debido a que no se cuenta con estudios previos que hayan realizado la correlación entre el nivel sérico de NT-proBNP y el puntaje inotrópico máximo a las 24 horas, no fue posible realizar un cálculo de tamaño de muestra para el presente estudio.

CONSIDERACIONES ETICAS

Debido a que solamente se tomaron los registros acerca de los valores séricos de NT-proBNP que ya habían sido reportados en los expedientes de pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca y atendidos en la UTIP de nuestro hospital, realizamos la revisión retrospectiva de expedientes clínicos de dichos pacientes, el presente estudio se trató de una investigación sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud Vigente. En todo momento se guardó la confidencialidad de los datos que pudieron identificar a los pacientes incluidos tales como el nombre, ya que, en nuestra base de datos, a ellos se les asignó un número de folio. En ningún momento, se contactó a los padres de los pacientes, ni se utilizó los nombres de los pacientes en foros, conferencias o en la publicación de los resultados. El protocolo de investigación cumplió con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki.

LOGISTICA: (RECURSOS: HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

- **Recursos humanos**

Tanto el investigador principal, colaboradores y alumno participaron en la recolección, análisis y discusión de resultados.

- **Recursos materiales**

Se requirió de hojas para la recolección de datos, así como de una computadora para la captura de datos en programa SPSS 21. Lo cual fue aportado por los investigadores y el alumno.

- **Recursos financieros**

No se requirió solicitar recursos para financiar el presente protocolo de investigación.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 40 pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social intervenidos de cirugía cardiaca, en el periodo de 1 de enero de 2015 al 15 de mayo de 2016, que cumplían con los criterios de selección mencionados previamente. De la población total el 52.5% (n=21) representan al sexo masculino y el 47.5% (n=19) representan al sexo femenino, el 27.5% (n=11), de los cuales el 27.5% (n=11) correspondía a menores de 12 meses (0-12 meses), con un pico máximo de hasta 70% (n=28) al grupo correspondiente a menores de 72 meses (12-72 meses) y por último el 2.5% (n=1) al grupo respectivo a de 72 meses (mayores de 6 años) al momento de la cirugía.

En cuanto al método de estratificación de riesgo pre quirúrgico, se utilizó la escala de RACHS-1 2002 para su clasificación considerando su complejidad quirúrgica, observando que el 57.5% (n=23) correspondía al grupo de Riesgo 2, el 40% (n=16) como Riesgo 3 y en menor proporción 2.5% (n=1) como Riesgo 4, sin contar con pacientes intervenidos de procedimientos correspondientes a RACHS-1 de Riesgo 5 y 6 (Tabla 1).

El 87.5% (n=35) de nuestra población fue sometido a corrección quirúrgica de cardiopatía congénita en presencia de circulación extracorpórea y el 12.5% (n=5) se corrigió en ausencia de la misma. Considerando el tiempo durante el cual fue sometido a circulación extracorpórea, se observó que el 27.5% (n=11) fue expuesto a un tiempo menor de 140 minutos y el 72.5% (n=29) a un tiempo mayor de 140 minutos de bomba extracorpórea.

Del total de la población estudiada, el 22.5% (n=9) no requirió de pinzamiento aórtico. Sin embargo, el 77.5% (n=31) de la población total requirió de pinzamiento aórtico durante la corrección de la cardiopatía congénita, de los cuales el 25% (n=10) corresponde a un tiempo menor de 60 minutos de pinzamiento aórtico y el 75% (n=30) con un registro de más de 60 minutos de pinzamiento aórtico. Se cuenta con registros en notas post anestésicas un arresto cardiaco únicamente en el 10% (n=4) de nuestra población total.

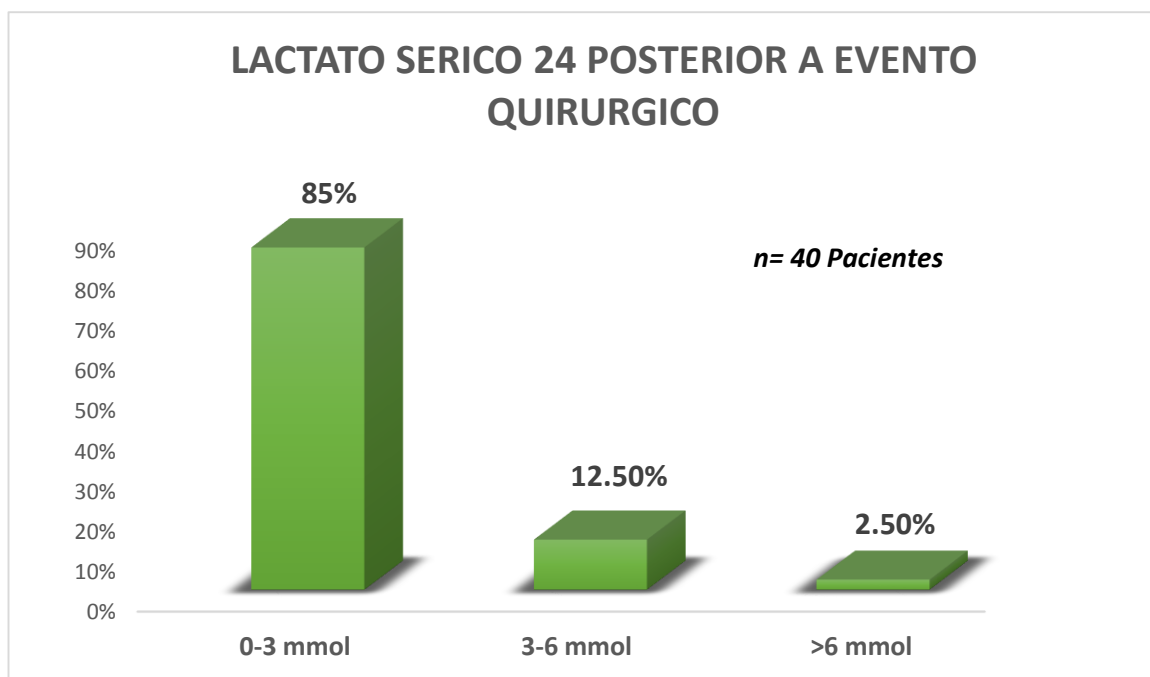
Tabla 1 Descripción General de la Población y niveles séricos de NT-proBNP

Variables	Total de Pacientes incluidos en el estudio		Nivel sérico de NT proBNP (pg/ml)		p*
	n=40	%	Mediana	Min-Max	
Sexo					
Masculino	21	52.5	8289	1114-25000	0.57
Femenino	19	47.5	4725	1537-25000	
Edad					
Menor a 1 año	11	27.5	9125	3080-25000	0.13
Mayor a 1 año	29	72.5	4800	1114-24000	
RACHS-1					
2	23	57.5	8412	1114-25000	0.55
3	16	40	5448	2237-25000	
4	1	2.5	----	----	
CEC					
Si	35	87.5	5896	1114-25000	0.75
No	5	12.5	8289	3080-25000	
Pinzamiento aortico					
Si	31	77.5	7384	1114-25000	0.61
No	9	22.5	5000	1537-25000	
Arresto Cardiaco					
Si	4	10	11448	3645-24000	0.34
No	36	90	5448	1114-25000	
Dobutamina (primeras 24 hrs)					
Si	5	12.5	5000	1114-25000	0.33
No	35	87.5	10469	1537-25000	
Noradrenalina (primeras 24 hrs)					
Si	12	30	9047	1537-25000	0.67
No	28	70	5448	1114-25000	
Levosimendan (primeras 24 hrs)					
Si	8	20	6476	1114-24000	0.63
No	32	80	6640	1537-25000	
Adrenalina (primeras 24 hrs)					
Si	19	52.5	9125	1114-25000	0.29
No	21	47.5	4800	1537-25000	
Milrinona (primeras 24 hrs)					
Si	20	50	9912	2069-25000	0.13
No	20	50	4762.5	1114-25000	
Arritmias en post quirurgico (UTIP)					
Bigeminismos	1	2.5	----	----	----
Bloqueo AV	1	2.5	----	----	----
Fibrilacion Ventricular	1	2.5	----	----	----
Taquicardia Ventricular	2	5	----	----	----
Taquicardia Supraventricular	1	2.5	----	----	----
ninguna	34	85	----	----	----
Paro cardiorrespiratorio					
Si	5	12.5	8289	3645-10469	0.84
No	35	87.5	5896	1114-25000	
Defunción					
Si	2	5	8502.5	4578-12427	0.87
No	38	95	6640	1114-25000	

* U-Mann Whitney o Kuskall Wallis en caso de comparación entre dos o más grupos, respectivamente

Se reportó en notas post anestésicas y registros de enfermería en terapia intensiva pediátrica de nuestro Hospital, determinaciones de Lactato sérico. Dentro de las determinaciones transquirúrgicas, se reportan hasta el 27.5% (n=11) con un lactato sérico de entre cero y 3 mmol/l, el 55% (n=22) con lactato de entre 3-6 mmol/l y por ultimo 10% (n=4) con determinaciones por arriba de 6 mmol/l.

Posteriormente a las 24 horas del periodo post quirúrgico se reportan registros de Lactato, que del total de pacientes, la gran mayoría de hasta 85% (n=34) correspondió a una determinación de lactato sérico de entre cero y 3 mmol/l, el 12.5% (n=5) con lactato de entre 3-6 mmol/l y por último y en menor proporción el 2.5% (n=1) con lactato mayor de 6 mmol/l.



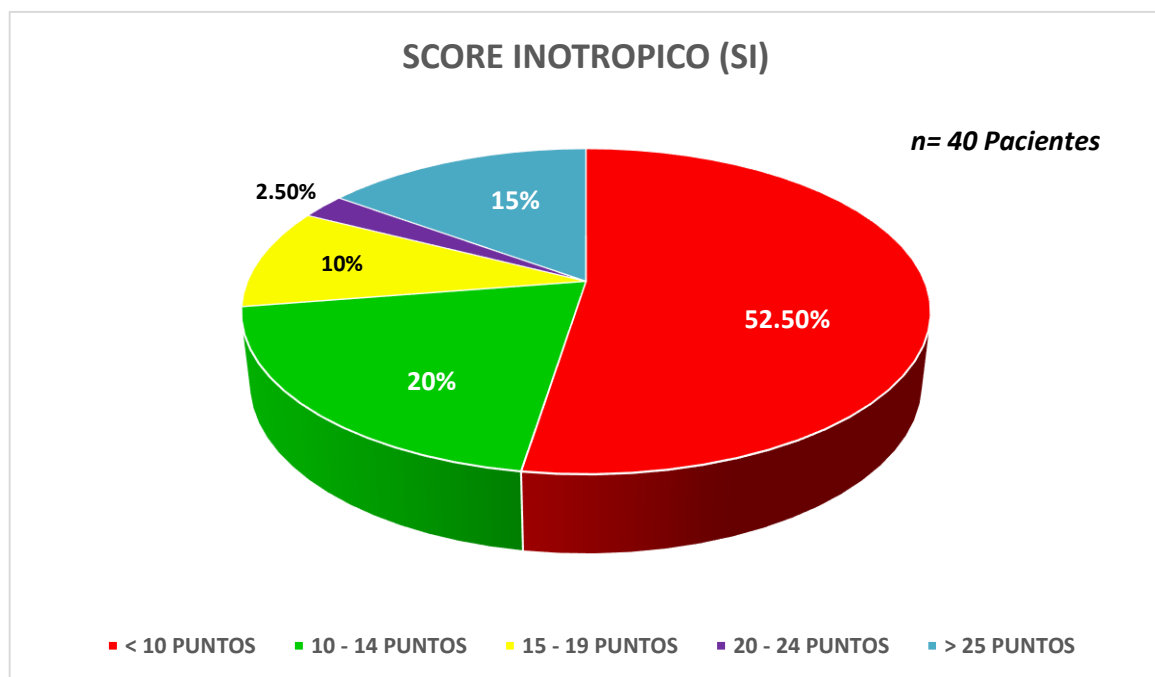
Dentro las principales drogas aminérgicas y vasopresoras utilizadas, se reportan registradas en expediente clínico Dobutamina, noradrenalina, levosimendan, adrenalina y milrinona.

Se hace mención, que el 12.5% (n=5) requirió de apoyo con Dobutamina, el 30% (n=12) de la población requirió noradrenalina, 20% (n=8) se manejó con Levosimendan y hasta el 52.5% (n=19) requirió de soporte aminérgico con adrenalina, misma que junto a Milrinona fueron las de mayor elección, requiriendo de esta última hasta un 50% (n=20) de la población en estudio.

La mediana de score inotrópico fue de 5.5 puntos con un rango entre 0 a 80 puntos. Del total de la población, el 52.5% (n=21) tuvo una puntuación de score inotrópico menor de 10, el 20% (n=8)

una puntuación de 10-14, un 10% (n=4) una puntuación entre 15-19, en menor proporción (2.5%; n=1) una puntuación de entre 20-24 y por último, un 15% de pacientes con una puntuación mayor a 25.

Después de calcular el score inotrópico se realizó el cálculo del score inotrópico vasoactivo el cuál se ha correlacionado principalmente con un pronóstico desfavorable en el postoperatorio temprano de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca y el cuál era la principal variable a correlacionar con el nivel sérico de NT-proBNP.



La mediana de score inotrópico vasoactivo fue de 12.5 puntos con un rango de 0 a 97.8 puntos. Del total de la población estudiada, el 45% (n=18) tuvo una puntuación menor de 10 y un 17.5% una puntuación entre 15-19 (Tabla 2).

Cabe señalar, que la distribución de los grupos y clasificación del puntaje de escore inotrópico y escore inotrópico vasoactivo en las primeras 24 hrs del periodo post quirúrgico se realiza de acuerdo a lo descrito por Gaies et al (Anexo 3).

Del total de la población estudiada, el 45% (n=18) tuvo una puntuación menor de 10 y un 17.5% (n=7) una puntuación entre 15-19; el 7.5% (n=3) con una puntuación de entre 20-24 y por último, el 25% (n=10) de la población total, con una puntuación mayor de 25.

Tabla 2. Clasificación de la población en estudio de acuerdo al puntaje del score inotrópico y score inotrópico vasoactivo obtenido en las primeras 24 horas del postoperatorio.

Grupos	Score inotrópico vasoactivo	Número de pacientes (%)
1	<10	18 (45%)
2	10-14	2 (5%)
3	15-19	7 (17.5%)*
4	20-24	3 (7.5%)
5	>25	10 (25%)*
Total		40 (100%)

*Dos pacientes con puntaje de score inotrópico vasoactivo fallecieron durante su estancia en UTIP debido a choque cardiogénico, uno con puntaje de 60.5 y el otro paciente había tenido un puntaje de 19 en las primeras 24 horas del postoperatorio.

Cabe mencionar que, hasta el 15% (n=6) de la población total presentaron algún tipo de arritmia cardíaca durante las primeras 24 horas del periodo post quirúrgico, entre las cuales se mencionan Bigeminismos 2.5% (n=1), Bloqueo auriculoventricular 2.5% (n=1), Fibrilación ventricular 2.5% (n=1), Taquicardia ventricular 5% (n=2), así como presencia de paro cardiorrespiratorio definido como una Frecuencia cardíaca menor a 60 latidos por minuto, con ausencia de pulsos o presencia de trazo electrocardiográfico de asistolia, en hasta un 12.5% (n=5).

Finalmente, en nuestro estudio, un 5% (n=2) de pacientes falleció durante su estancia en UTIP posterior a las 24 horas de la cirugía.

Las variables a correlacionar en el presente estudio fueron los niveles séricos de NT-proBNP (mg/dl) y el score inotrópico vasoactivo.

Dichas variables mostraron una distribución de tipo no paramétrico tras evaluar su distribución mediante histogramas, así como al utilizar las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk en donde se obtuvo una p menor a 0.05 para cada una de dichas variables. Por lo anterior, realizamos un análisis de correlación de Spearman.

En el análisis de correlación entre las variables antes mencionadas se encontró que la correlación fue baja ($r_s= 0.26$), sin embargo, dicha correlación no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$). Posteriormente, realizamos un análisis para evaluar si existía diferencia de los niveles de NT-proBNP entre categorías del puntaje de score inotrópico (Figura 1) pero tampoco se observó asociación.

n= 40 Pacientes

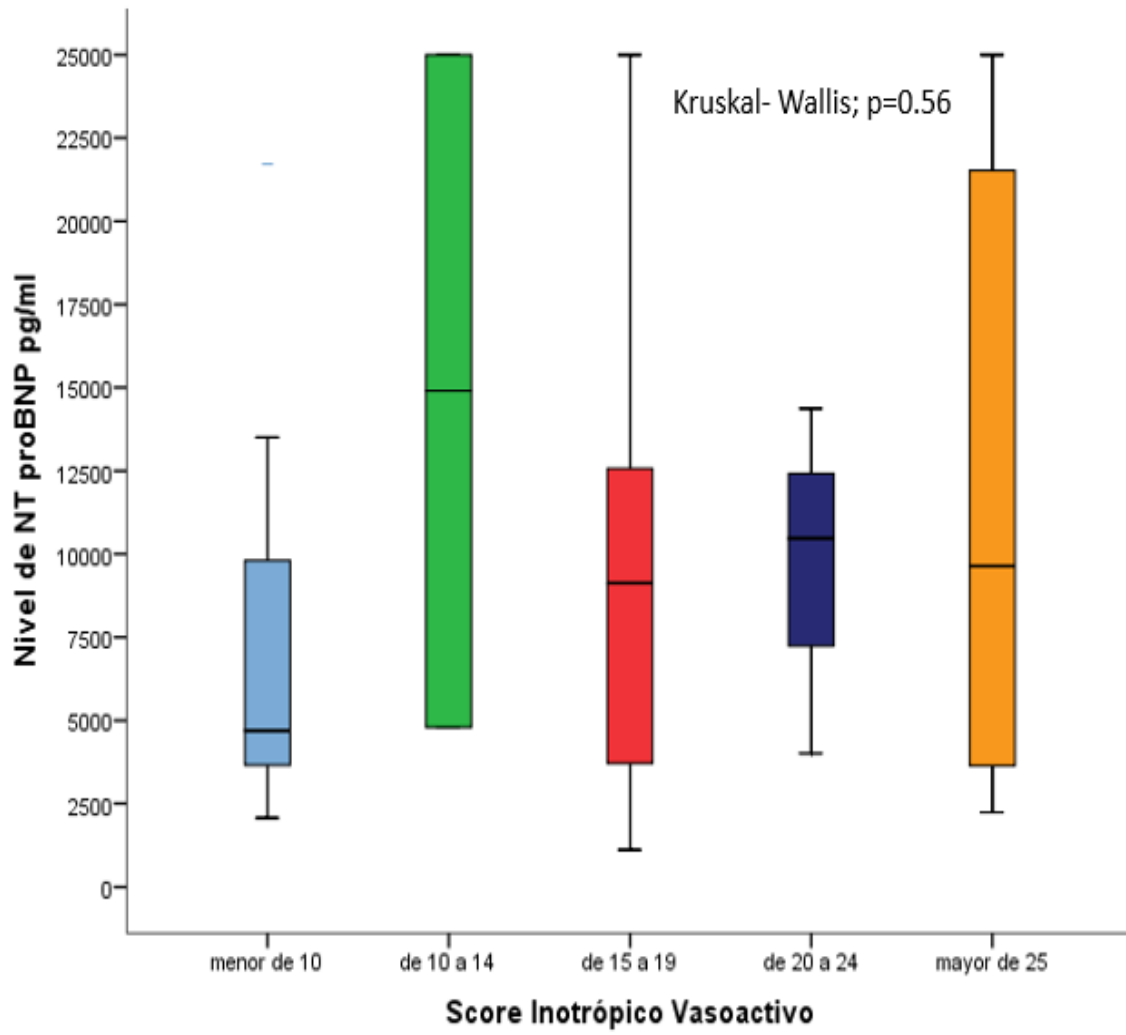


Figura 1. Resultados de la comparación de las medianas de niveles séricos de NT-proBNP entre categorías de puntaje del score inotrópico positivo.

DISCUSION

Las cardiopatías congénitas representan un verdadero reto tanto para médicos de primer contacto como para los médicos especialistas debido a que en realidad representan un espectro heterogéneo de enfermedades en donde no hay predominio de una sola entidad, esto sin considerar que la anatomía y fisiología del sistema cardiovascular en los pacientes pediátricos no es estática, presentando cambios importantes conforme se lleva a cabo el fenómeno de crecimiento y desarrollo (2).

Asimismo, se llevan a cabo millones de procedimientos quirúrgicos a nivel mundial anualmente, de los cuales, una gran proporción pertenecen a cirugías cardíacas de cardiopatías congénitas que conllevan un alto riesgo de morbilidad durante el periodo postoperatorio (2). En los últimos años, ha habido un aumento en la investigación de biomarcadores en general, y en particular de los biomarcadores asociados al pronóstico de pacientes portadores de enfermedades cardiovasculares con el fin de detectar oportunamente a subgrupos de pacientes quienes se beneficiarían de una vigilancia estrecha o de intervenciones terapéuticas oportunas que sean efectivas (2, 3).

El péptido natriurético cerebral, es una hormona cardíaca secretada por los ventrículos cardíacos en respuesta a una mayor tensión de la pared y a la expansión volumétrica, estimula la natriuresis y diuresis, e inhibe al sistema renina-angiotensina aldosterona, con propiedades vasodilatadoras. (8) Dentro del miocito, la hormona activa se separa el extremo C-terminal de su precursor la proteína proBNP.

La concentración del fragmento N-terminal de proBNP se ha utilizado cada vez más, para diagnóstico, evaluar pronóstico y manejo terapéutico en adultos con insuficiencia cardíaca, así como en cardiomiopatía hipertrófica, cardiopatías ventriculares izquierdas, remodelación posterior a infarto al miocardio, presencia de arritmias, displasia ventricular derecha y cardiopatías congénitas (8). Aunque existen pocos datos del uso de BNP y NT-proBNP en niños, existe suficiente evidencia que sugiere su uso en pacientes pediátricos (8), lo cual se comenta por Das y Knirsch (18), mismos que describieron la elevación de niveles de BNP en neonatos y pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas en comparación a los mismos grupos sin defectos cardíacos (18).

Por otra parte, la elevación de niveles plasmáticos de BNP y NT-proBNP posterior a circulación extracorpórea se encuentra bien establecida en múltiples estudios, Sun 2005 y Costello 2004, con un pico máximo entre las 12-24 horas del periodo postoperatorio, mismos que se han correlacionado tanto con el tiempo de circulación extracorpórea y con las concentraciones séricas de lactato (18).

La utilidad clínica del péptido natriurético cerebral (BNP) como marcador pronóstico en pacientes pediátricos con falla cardíaca es controversial, por lo que se ha mencionado se requiere de un mayor estudio al respecto de su utilidad pronóstica en diferentes poblaciones a través de asociarlo con diferentes escalas o puntajes pronósticos cuya utilidad ya haya sido reportada. Recientemente, el score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas posteriores a la cirugía cardíaca en pacientes pediátricos se considera un importante predictor de complicaciones (mayor tiempo de estancia intrahospitalaria, ventilación mecánica, necesidad de reintervención quirúrgica, lesión neurológica) y muerte, en el periodo postquirúrgico (8).

A nuestro entendimiento, en el presente estudio se evalúa por primera vez, si existe una correlación entre los niveles séricos de NT-proBNP y el score inotrópico vasoactivo, la cual se considera una escala predictiva de morbilidad en pacientes que fueron intervenidos de corrección quirúrgica de cardiopatía congénita, tanto en presencia de circulación extracorpórea como sin ella (34,35,36,37). Particularmente, un puntaje elevado de score inotrópico vasoactivo en las primeras 24 horas del periodo postoperatorio en pacientes pediátricos se ha relacionado con un mayor riesgo de paro cardíaco, arritmias cardíacas, menor gasto cardíaco posterior a circulación extracorpórea, así como con el incremento en biomarcadores cardíacos de inflamación y lesión miocárdica como la proteína C reactiva, troponina, CPK, entre otros (34,35,36).

En nuestra investigación, encontramos una correlación baja del 0.26 entre los niveles séricos de NT-proBNP y el puntaje de score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas, sin embargo, dicha correlación no fue estadísticamente significativa ($p=0.09$). Lo anterior, pudo deberse a un tamaño de muestra insuficiente debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro proyecto en donde incluimos a todos aquellos pacientes que ingresaron a nuestra unidad de cuidados intensivos pediátrica para ser atendidos del postoperatorio de cirugía cardíaca y a los cuáles se les hubiera realizado la determinación de niveles de NT-proBNP. Sin dejar de mencionar que pudo haberse debido a un espectro amplio y heterogéneo de patologías cardíacas de complejidad variable incluidas en nuestro estudio. Cabe resaltar, que este es el primer estudio en reportar resultados de la correlación entre el score inotrópico vasoactivo y un biomarcador plausible que refleje de una forma más objetiva la alteración hemodinámica que presentan los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca, por lo que, no se cuenta con otros estudios para comparar la magnitud de nuestros resultados.

Además, y no menos importante, el rango de edad de los pacientes que incluimos en nuestra investigación con respecto a lo descrito en la literatura es diferente, ya que si bien, existe poca información sobre el tema en pacientes pediátricos, la mayoría de estos trabajos se encuentran enfocados a subgrupos de pacientes recién nacidos y lactantes (24, 34,36, 42, 49).

Al realizar la comparación de los niveles séricos de NT-proBNP entre diferentes características clínicas de nuestros pacientes encontramos que la mediana de nivel sérico de este biomarcador se encontraba más elevado en pacientes del sexo masculino, aquellos menores de 1 año de edad, con un RACHS-1 de 2, aquellos que habían tenido pinzamiento aórtico, arresto cardiaco, aquellos en los que se utilizó noradrenalina y adrenalina, así como en pacientes que presentaron paro cardiorrespiratorio o defunción durante su estancia en UTIP, sin embargo, dichos resultados no fueron estadísticamente significativos, por lo que se sugiere continuar estudios de investigación con un diseño metodológico con características que brinden una mayor fortaleza estadística y en donde se incluya a un número mayor de pacientes con la finalidad de validar nuestros hallazgos.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre los motivos por los cuales es posible no se haya obtenido una correlación estadísticamente significativa entre los valores de NT-proBNP y el score inotrópico se encuentran los siguientes: consideramos que al tratarse de un estudio retrospectivo, en el cual dependemos completamente de los datos consignados en el expediente clínico, la falta de los mismos obstaculiza el correcto llenado de la hoja de recolección de datos excluyendo posibles candidatos que habrían formado parte de nuestra investigación, contribuyendo a un tamaño de muestra insuficiente.

Otra limitante observada, fue el no tomar en cuenta como variable, la utilización de apoyo farmacológico cardiovascular durante el periodo pre y transquirúrgico, así como la presencia de algunas taquiarritmias en los mismos periodos, ya que ambas situaciones modificarían la cuantificación de los niveles séricos del biomarcador así como la puntuación del escore inotrópico vasoactivo. (9,18,21)

Otro factor determinante para nuestros resultados, pudo deberse al espectro tan amplio y heterogéneo de las patologías cardíacas consideradas en este proyecto de investigación, incluyendo desde corrección de errores cardíacos congénitos como lo son persistencia de conducto arterioso, comunicación interauricular, comunicación interventricular, hasta patologías más complejas como la tetralogía de fallot, doble vía de salida del ventrículo derecho, atresia tricuspídea, canal auriculoventricular, así como procedimientos tales como el cerclaje de la arteria pulmonar, fistulas sistémico pulmonar y derivación cavo pulmonar. Con respecto a este apartado, consideramos que la subclasificación de las cardiopatías de acuerdo a método de estratificación de riesgo en la cirugía de cardiopatías congénitas RACHS-1 o en su defecto Aristóteles, podría haber facilitado el análisis de los datos obtenidos, así como valorar la correlación entre los niveles séricos de NT-proBNP y el score

inotrópico vasoactivo a las 24 horas del periodo post quirúrgico, misma correlación que podría haberse analizado de acuerdo a los diferentes grupos (RACHS-1 Riesgo 1, 2, 3, 4, 5 y 6), considerando que la gravedad en las diferentes entidades que se engloban en cada grupo son variables, con cambios fisiopatológicos importantes de acuerdo a la alteración anatómica e inclusive a su corrección o paliación, lo cual se comenta en nuestro marco teórico, al encontrar descensos en la determinación sérica de NT-proBNP en pacientes con fisiología de corazón univentricular posterior a la paliación con Conexión cavo pulmonar, observándose una disminución del volumen ventricular y auricular, disminuyendo la dilatación de las cavidades y por consiguiente una menor producción de NT-proBNP. (4,5,12,20,21)

Otro inconveniente observado en este proyecto, consistió en los grupos de edad tan amplios considerados para el análisis. De acuerdo a la revisión que se realizó del tema, en repetidas ocasiones se concluye que los niveles séricos de NT-proBNP varían de acuerdo a la edad del paciente, lo cual puede crear un sesgo en nuestros resultados. (4,5,21)

Considero, habría sido pertinente la inclusión de otros biomarcadores (tales como CPK, CPK-MB, LDH, troponinas y lactato sérico) para su correlación con los niveles séricos de NT-proBNP y/o el score inotrópico vasoactivo a las 24 horas del periodo post quirúrgico. De esta manera se habría evaluado la eficacia de NT-proBNP frente a estos biomarcadores de menor costo, los que podrían utilizarse como otra herramienta de diagnóstico. (8,34,35,36)

Otra observación que consideramos pudo haber afectado los resultados de nuestro estudio, es la variabilidad en el uso de apoyo farmacológico cardiovascular de acuerdo al turno o preferencia del médico intensivista, lo cual ya fue descrito por Wernovsky en su investigación, que podría favorecer el sesgo. Teniendo en cuenta estas consideraciones, sería conveniente elaborar y validar manuales de procedimientos diagnóstico-terapéuticos, que faciliten y estandaricen la toma de decisiones frente a la misma patología. (8,37,42)

CONCLUSIONES

Encontramos una correlación baja entre el nivel sérico de NT-proBNP y el score inotrópico vasoactivo, sin embargo, dicho resultado no fue estadísticamente significativo.

A nuestro entendimiento, no existen estudios que hayan reportado si existe o no correlación entre estos marcadores, por lo que, nuestros resultados podrían sentar un antecedente importante que marque el inicio de múltiples investigaciones en nuestro hospital con la finalidad de poder establecer nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y terapéuticas basadas en el uso de escalas clínicas como el score inotrópico, y de biomarcadores como el NT-proBNP cuya utilidad como predictores de desenlaces adversos en niños intervenidos de cirugía cardíaca no debiera estar limitada únicamente al periodo postquirúrgico, sino también poder ser evaluados y utilizadas como predictores desde el periodo prequirúrgico y poder identificar de manera oportuna a aquellos pacientes con alto riesgo de morbilidad en el periodo postoperatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Calderón C.J, Cervantes S.J, Curi-Curi P,Ramírez Marroquín S. et al. “Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización”. Arch Cardiol Mex 2010;80(2):133-140
2. Law Y.K, Hoyer A.H, Reller M.D et al. “Accuracy of Plasma B-Type Natriuretic Peptide to Diagnose Significant Cardiovascular Disease in Children”. JACC Vol. 54, No. 15, 2009: 1467–75
3. Saldarriaga Giraldo C, Jimenez Gomez CA, Ramirez Barrera JD, et al. “Peptido natriuretico cerebral: utilidad Clínica”. Medicina & Laboratorio 2011, Vol 17, Num. 3-4.
4. Malhotra A, Ramakrishna H. “N-terminal pro B type natriuretic peptide in high cardiovascular-risk patients for noncardiac surgery: What is the current prognostic evidence?. Annals of Cardiac Anaesthesia : Apr-Jun-2016, Vol 19.
5. Manea MM, Comsa M, Minca A et al. “Brain-heart axis Review Article”. *Journal of Medicine and Life* Vol. 8, Issue 3, July-September 2015.
6. Saito Y. “Roles of atrial natriuretic peptide and its therapeutic use”. Journal of Cardiology (2010) 56, 262—270
7. Nishikimi T., Kuwahara K. y Nakao K. “Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides”. Journal of Cardiology (2011) 57, 131—140
8. Koch A., Zink S. and Singer H. “B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease”. European Heart Journal (2006) 27, 861–866
9. Chiara M., Simioniuc A., Lloyd F. and Marzilli M. “The potential value of integrated natriuretic peptide and echo-guided heart failure management”. Cardiovascular Ultrasound 2014, 12:27
10. Yoo B. “Clinical Significance of B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure”. Journal of Lifestyle Medicine Vol. 4, No. 1, March 2014.
11. Pufulete M, Higgins J., Rogers C. et al. “Protocol for a systematic review and individual participant data meta-analysis of B-type natriuretic peptide-guided therapy for heart failure”. Systematic Reviews 2014, 3:41
12. Chiara S.M., Simioniuc A, Lloyd D. and Marzilli M. “The potential value of integrated natriuretic peptide and echo-guided heart failure management”. Cardiovascular Ultrasound 2014, 12:27
13. Troughton R., Felker M, y Januzzi M. “Natriuretic peptide-guided heart failure management. European Heart Journal (2014) 35, 16–24

14. Maries L. and Manitiu I. "Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP)". *Cardiovascular Journal of Africa*. Vol 24, No 7, August 2013.
15. Shang C. "B-type natriuretic peptide-guided therapy for perioperative medicine? *Open Heart* 2014;1
16. Gaggin H and Januzzi J. "Biomarkers and diagnostics in heart failure". *Biochimica et Biophysica Acta* 1832 (2013) 2442–2450
17. Sugimoto M, Manabe H, Nakau K. et al. "The Role of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in Children". *Circulation Journal* Vol.74, May 2010
18. Peter E. Oishi^{1,2}, Aida Field-Ridle, Sanjeev A. Datar et al. "B-Type Natriuretic Peptide (BNP) in Neonates, Infants and Children Undergoing Cardiac Surgery". *Front Lines of Thoracic Surgery* 2012
19. Soldin S, Soldin O., Boyajian A. and Taskier M. "Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals". *Clin Chim Acta*. 2006 April ; 366(0): 304–308
20. Sun R, Lu L., Liu M Et Al. "Biomarkers and heart disease". *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 2927-2935
21. Malhotra A and Ramakrishna H. "N-terminal pro B type natriuretic peptide in high cardiovascular-risk patients for noncardiac surgery: What is the current prognostic evidence?. *Annals of Cardiac Anaesthesia* | Apr-Jun-2016 | Vol 19 | Issue 2
22. Lowenthal A, Villareal C.B, Lowenthal S et al. "Usefulness of B-type Natriuretic Peptide and N-terminal Pro-Btype Natriuretic Peptides as Biomarkers for Heart Failure in Young Children with Single Ventricle Congenital Heart Disease". *Am J Cardiol*. 2012 March 15; 109(6): 866–872.
23. Zografos T. y Katritsis D. "Natriuretic Peptides as Predictors of Atrial Fibrillation Recurrences Following Electrical Cardioversion" *Arrhythmia & Electrophysiology Review* 2013;**2**(2):109–14
24. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J et al. "Diagnosing Significant PDA Using Natriuretic Peptides in Preterm Neonates: A Systematic Review". *Pediatrics* Volume 135, number 2, February 2015.
25. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A, Granger C. and Wallentin L. "Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review". *European Heart Journal* (2013) 34, 1475–1480
26. Scott P., Barry J., Roberts P. and Morgan J. "Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: a meta-analysis"

27. Butts R., Zak V., Hsu D et al. "Factors Associated with Serum B-Type Natriuretic Peptide in Infants with Single Ventricles". *Pediatr Cardiol.* 2014 June ; 35(5): 879–887
28. Palazzuoli A. Gallotta M., Quatrini I y Nuti R. "Natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP): measurement and relevance in heart failure". *Vascular Health and Risk Management* 2010;6 411–418.
29. Janda S. and Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine* 2010, 10:58
30. Wang F., Wu Y., Tang L., et al. "Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis". *Critical Care* 2012, 16:R74
31. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castañeda AR, Newburger JW, Wessel DL. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation.* 1995 Oct 15;92(8):2226-35.
32. Basaran M, Sever K, Kafali E, Ugurlucan M, Sayin OA, Tansel T, Alpagut U, Dayioglu E, Onursal E. Serum lactate level has prognostic significance after pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006 Feb;20(1):43-7.
33. Rhodes JF, Blaufox AD, Seiden HS, Asnes JD, Gross RP, Rhodes JP, Griep RB, Rossi AF. Cardiac arrest in infants after congenital heart surgery. *Circulation.* 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II194-9.
34. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010 Mar;11(2):234-8.
35. Butts RJ, Scheurer MA, Atz AM, Zyblewski SC, Hulsey TC, Bradley SM, Graham EM. Comparison of maximum vasoactive inotropic score and low cardiac output syndrome as markers of early postoperative outcomes after neonatal cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2012 Apr;33(4):633-8.
36. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med.* 2012 Jul;38(7):1184-90
37. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med.* 2014 Jul;15(6):529-37.

38. Rawlins ML, Owen WE, Roberts WL. Performance characteristics of four automated natriuretic peptide assays. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 439–445.
39. Prontera C, Zaninotto M, Giovannini S, et al. Proficiency testing project for brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP (NT-proBNP) immunoassays: the CardioOrmoCheck study. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 762–768.
40. Clerico A, Zaninotto M, Prontera C, et al. State of the art of BNP and NT-proBNP immunoassays: the CardioOrmoCheck study. *Clin Chim Acta* 2012; 414: 112–119.
41. Franzini M, Masotti S, Prontera C, et al. Systematic differences between BNP immunoassays: comparison of methods using standard protocols and quality control materials. *Clin Chim Acta* 2013; 424: 287–291.
42. Cantinotti M, Giovannini S, Murzi B, Clerico A. Diagnostic, prognostic and therapeutic relevance of B-type natriuretic peptide assay in children with congenital heart diseases. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 567–580.
43. Eindhoven JA, van den Bosch AE, Jansen PR, Boersma E, Roos-Hesselink JW. The usefulness of brain natriuretic peptide in complex congenital heart disease: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2140–2149
44. Pletcher MJ, Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact. *Circulation* 2011; 123: 1116–1124.
45. Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2011;123: 551–565.
46. Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK, et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 2408–2416.
47. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028–35
48. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, et al. Shock séptico en pediatría I. Enfoque actual en el diagnóstico y tratamiento. *Rev Chil Pediatr* 2013; 84 (5): 484-498.
49. https://www.u-cursos.cl/facso/2014/2/SO01007/1/material_docente/bajar?id.

ANEXO 1: ESCALA DE PRIFLE Y CRITERIOS DE SEPSIS, CHOQUE SÉPTICO Y FALLA MULTIORGÁNICA PARA APLICAR LOS CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Escala de pRIFLE para el diagnóstico de Insuficiencia Renal Aguda en Niños

RIFLE	Depuración de creatinina estimada (DCre)	Gasto Urinario (GU)
Riesgo (Risk)	Disminución del 25%	GU menor de 0.5 ml/kg/h por 8 horas.
Lesión (Injury)	Disminución del 50%	GU menor de 0.5 ml/kg/h por 16 horas. GU menor de 0.3
Falla (Failure)	Disminución del 75% o <35 mL/min por 1.73 m ²	ml/kg/h por 24 horas o anuria por 12 horas.
Pérdida de la función (Loss of function)	Falla renal persistente por más de 4 semanas.	-----
Enfermedad renal terminal (End-stage renal disease)	Falla renal persistente por más de 3 meses.	-----

Crterios de Sepsis, Choque Séptico, Falla Multiorganica

SRIS

Presencia al menos de 2 de los siguientes 4 criterios (uno de ellos debe ser temperatura o recuento leucocitario anormal)

1. Temperatura central > 38,5°C o < 36°C
2. Taquicardia > 2 DS sobre el valor normal o bradicardia p < 10 (en ausencia de estímulos externos, medicamentos crónicos o estímulos dolorosos)
3. Frecuencia respiratoria > 2DS sobre el valor normal o ventilación mecánica en un proceso agudo
4. Leucocitosis o leucopenia según edad o > 10% de formas inmaduras

Sepsis

SRIS en la presencia de infección sospechada o probada causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. La evidencia de infección incluye hallazgos positivos al examen físico, de laboratorio o de imágenes.

Sepsis severa

Sepsis más uno de los siguientes: disfunción cardiovascular o síndrome de distress respiratorio agudo o dos o más disfunciones de órganos diferentes a los primeros

Shock séptico

Sepsis más disfunción cardiovascular

Disfunción cardiovascular

Tras administración de fluidos isotónicos ≥ 40 ml/kg en 1 h:

1. Presión arterial < p5 para su edad o PAS < 2SD por debajo de normal para su edad
ó
2. Necesidad de drogas vasoactivas para mantener PA en rango normal
ó
3. Dos de los siguientes:
 - a. Inexplicable acidosis metabólica: déficit de base < 5 mEq/L
 - b. Incremento de lactato arterial > 2 veces por encima del normal
 - c. Oliguria < 0,5 ml/kg/h
 - d. Llne capilar > 5 "
 - e. Gradiente de T° central-periférica > 3°C

Disfunción respiratoria

1. PaO₂/FIO₂ < 300, sin cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar previas
2. PaCO₂ > 65 mmHg (o 20 mmHg sobre la PaCO₂ basal)
3. Necesidad de > 50% de FIO₂ para SatO₂ > 92%

Disfunción neurológica

Score de coma de Glasgow ≤ 11 o cambio brusco con descenso de ≥ 3 puntos desde un Score basal anormal

Disfunción hematológica

Recuento plaquetario < 80.000/mm³ o descenso del 50% del valor previo anterior a 3 últimos días (en pacientes crónicos hemato-oncológicos) o relación internacional normalizada > 2

Disfunción renal

Creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del llmite para su edad o el doble de la basal

Disfunción hepática

Bilirrubina total ≥ 4 mg/dl (no en neonatos) o ALT 2 veces por encima del llmite normal para su edad

ANEXO 2: TÉCNICA DE DETERMINACION DEL NIVEL DE NT-proBNP EN EL HOSPITAL EN DONDE REALIZARON LA CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES USADOS EN EL PRESENTE PROYECTO

VIDAS NT-proBNP2 es una prueba cuantitativa automatizada para su uso en los equipos de la familia VIDAS que permite la detección del fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral en suero humano o plasma. El principio del análisis combina el método de inmunoanálisis tipo sándwich de un solo paso con una detección final por fluorescencia ELFA (enzyme-linked fluorescent assay por sus siglas en inglés). Todas las etapas del análisis se realizan automáticamente en el equipo. La muestra se transfirió al pocillo que contiene el anticuerpo anti-NT-proBNP (conjugado) marcado con fosfatasa alcalina. La mezcla de la muestra / conjugado se procesó en varios ciclos de aspiración / expulsión del cono. Esta operación permite que el antígeno se fije a la inmunoglobulina que recubre la pared interior del cono y al conjugado hasta formar un sándwich.

Los elementos libres se eliminaron mediante lavados sucesivos. Las dos etapas de detección se realizaron sucesivamente. Durante cada paso, el sustrato (4 – Metil – umbeliferil fosfato) se aspiró y expulsó del cono. La enzima del conjugado cataliza la hidrólisis del sustrato en un producto fluorescente (4 – Metil – umbeliferona) cuya fluorescencia se mide a 450 nm. La intensidad de la fluorescencia es proporcional a la concentración del antígeno presente en la muestra. Al terminar el análisis, los resultados se analizaron automáticamente en relación con dos curvas de calibración correspondientes a las dos etapas de detección. Un valor umbral de fluorescencia determina la curva de calibración a emplear para cada muestra.

El rango de medida de VIDAS NT-proBNP2 está entre 15-25000 pg/ml. El análisis VIDAS NT-proBNP2 no detectó ninguna reactividad cruzada (<10%) con el uso de fármacos de uso común (vasopresina, paracetamol, ampicilina, captopril, cloranicol, digoxina, dopamina, enalapril, furosemida, hidroclorotiazida, ibuprofeno, lidocaína, metoprolol, nitroglicerina, prednisona, espironolactona, teofilina, warfarina, etc).

**ANEXO 3: CLASIFICACION EN PUNTAJE DE ESCORE INOTROPICO Y ESCORE
INOTROPICO VASOACTIVO**

TABLE 1. Classification System Based on Inotropic Score

Group ^a	IS or VIS, First 24 Hr	IS or VIS, 24–48 Hr
1	< 10	< 5
2	10–14	5–9
3	15–19	10–14
4	20–24	15–19
5	≥ 25	≥ 20

Referencia: Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, Gall C, Rice TB, Thiagarajan RR. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 Jul;15(6):529-37.

ANEXO 4: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA PEDIATRICA
JEFATURA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**



“Estudio de Correlación entre los niveles séricos de NT-proBNP y el Score Inotrópico-vasoactivo máximo a las 24 hrs de estancia en UTIP de pacientes pediátricos intervenidos de Cirugía Cardíaca”

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS		Folio:		
		Fecha de revisión del expediente		
		Día	Mes	Año
A	DATOS DEMOGRÁFICOS			
01	Nombre Completo:	Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre (s)
02	Número de Afiliación:			
03	Fecha de nacimiento: ____/____/____	Edad en meses al momento de la cirugía: _____	Sexo:	1) Masculino 2) Femenino
04	Tipo de cardiopatía por el que fue operado (Diagnóstico posquirúrgico):			
05	Complejidad quirúrgica RACHS-1			
06	El paciente fue operado con circulación extracorpórea o también llamada Bomba	Sí: _____ No: _____		
07	Tiempo de bomba: _____ min	Tiempo de pinzamiento: _____ min		
08	Determinación Sérica de BNP	Resultado del BNP: _____/_____ pg/ml		
09	Nivel de lactato máximo en transoperatorio	mmol/l		
10	Nivel de lactato a las 24 horas de la cirugía	mmol/l		
11	Tipo (s) y dosis de inotrópico(s) utilizado(s)	Dobutamina _____ mcg/kg/min Adrenalina _____ mcg/kg/min Noradrenalina _____ mcg/kg/min Milrinona _____ mcg/kg/min		
12	Score inotrópico vasoactivo máximo a las 24 horas postquirúrgicas	Puntuacion: _____		