



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**“UTILIDAD DEL PEPTIDO NATRIURETICO  
CEREBRAL EN LA IDENTIFICACIÓN  
TEMPRANA DE DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA  
EN SEPSIS GRAVE”**

**POR EL DR. SAUL TREJO ROSAS**

**TESIS DE POSGRADO PROPUESTA  
PARA OPTENER EL DIPLOMA DE:**

**“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO”**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. MANUEL POBLANO MORALES**

**ASESOR DE TESIS: DR. MANUEL POBLANO MORALES  
DR. ALFREDO TANAKA CHAVEZ  
DR. J. ANTONIO VILLALOBOS SILVA**

**PROTOCOLO FOLIO: HJM 1290/06.09.14**

**MEXICO, D.F. FEBRERO 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres y hermanos por el sacrificio que significa la distancia y la espera tan larga, por su cariño, confianza y paciencia**

**Azucena la razón de seguir adelante, por ser mi guía, por la ayuda incondicional y por darme la fuerza necesaria**

**A mis maestros por la confianza, su amistad y por hacerme sentir parte de este equipo**

**A mis compañeros su amabilidad ante el trabajo y a darlo todo siempre por los pacientes**

## INDICE

<b>I. AGRADECIMIENTOS.....</b>	<b>3</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>III. ANTECEDENTES.....</b>	<b>6</b>
<b>IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>17</b>
<b>V. HIPOTESIS.....</b>	<b>18</b>
<b>VI. OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>VII. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....</b>	<b>17</b>
<b>IX. METODOLOGIA.....</b>	<b>19</b>
<b>X. RESULTADOS.....</b>	<b>21</b>
<b>XI. DISCUSION.....</b>	<b>28</b>
<b>XII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>31</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>32</b>

## UTILIDAD DEL BNP EN LA IDENTIFICACION TEMPRANA DE DISFUNCION MIOCARDICA EN SEPSIS GRAVE

### I. INTRODUCCION

La depresión miocárdica en sepsis grave se ha identificado hasta en un 40-50% de los pacientes, y está asociada a una elevada mortalidad, por lo que es necesaria la identificación temprana de este problema y poder optimizar el tratamiento más adecuado. En la década de los 80's la Dra. Parker y cols reportaron por primera vez que pacientes con sepsis y que no sobrevivieron, tenían fracción de eyección inicial normal y el volumen ventricular no variaba durante la evolución<sup>1</sup>, situación que ha sido corroborada en los años siguientes. De tal manera que aquellos pacientes que sobreviven, muestran dilatación ventricular, lo que permite generar volumen de eyección mayor y cubrir las necesidades de hiperdinamia existentes.

La forma en la que se ha buscado la depresión miocárdica, ha incluido métodos invasivos y no invasivos, como son la colocación de un catéter de flotación pulmonar, ecocardiografía, estudio con radionúclidos, y en forma más reciente mediante la identificación de hormonas circulantes de estrés miocárdico que indiquen disfunción ventricular, como es el péptido natriurético cerebral (BNP) y pro- péptido natriurético cerebral (pro-BNP). De estos métodos el estudio ecocardiográfico evalúa en forma objetiva la función sistólica y diastólica ventricular, sin embargo es poco común que en la mayoría de las unidades de terapia intensiva se realice en la cama del paciente grave, por lo que lo que aún cuando se trata de un estudio no invasivo, su utilidad práctica es baja por no contar siempre con el equipo.

Por lo anterior se han buscado pruebas rápidas que puedan detectar en forma confiable la disfunción miocárdica, siendo la más estudiada hasta el momento el BNP, el cual ha mostrado que es un marcador confiable en la detección de pacientes con insuficiencia cardiaca. Actualmente se ha estado utilizando en pacientes con edema agudo pulmonar, para identificar un posible origen cardiogénico o descartarlo, o en pacientes con disnea para buscar origen pulmonar o cardiaco; se ha propuesto también en tromboembolia pulmonar y en pacientes con síndrome coronario agudo para identificar la repercusión cardiaca. En pacientes en los que se observa elevación significativa de BNP, casi siempre por arriba de 350 pg/ml se correlaciona con disfunción cardiaca, y traduce alteración de la curva volumen-presión durante el llenado ventricular<sup>2</sup>.

En los años recientes se ha propuesto identificar disfunción cardiaca mediante la medición del BNP en sepsis grave, que permita modificar el monitoreo cardiovascular, además de aportar el tratamiento más apropiado.

Previo a este estudio hemos observado en nuestra Unidad de Terapia Intensiva que algunos enfermos con sepsis grave muestran valores de BPN muy elevados y cuyo pronóstico es adverso, por tal motivo diseñamos el presente estudio para evaluar la presencia de valores elevados de BPN en pacientes con sepsis grave y correlacionar con los datos clínicos y los obtenidos por monitoreo invasivo con catéter de flotación pulmonar, además de hacer una correlación con el grado de disfunción orgánica y su pronóstico.

## II. ANTECEDENTES

### PEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL (BNP)

#### Perspectiva Histórica

En 1984, la estructura del péptido natriurético auricular (ANP) fue identificada, y en 1988 el BNP fue aislado de cerebro de cerdos, con efecto diurético y natriurético similar al ANP), reconociendo que el principal sitio de síntesis de BNP es el miocardio ventricular<sup>20, 21</sup>.

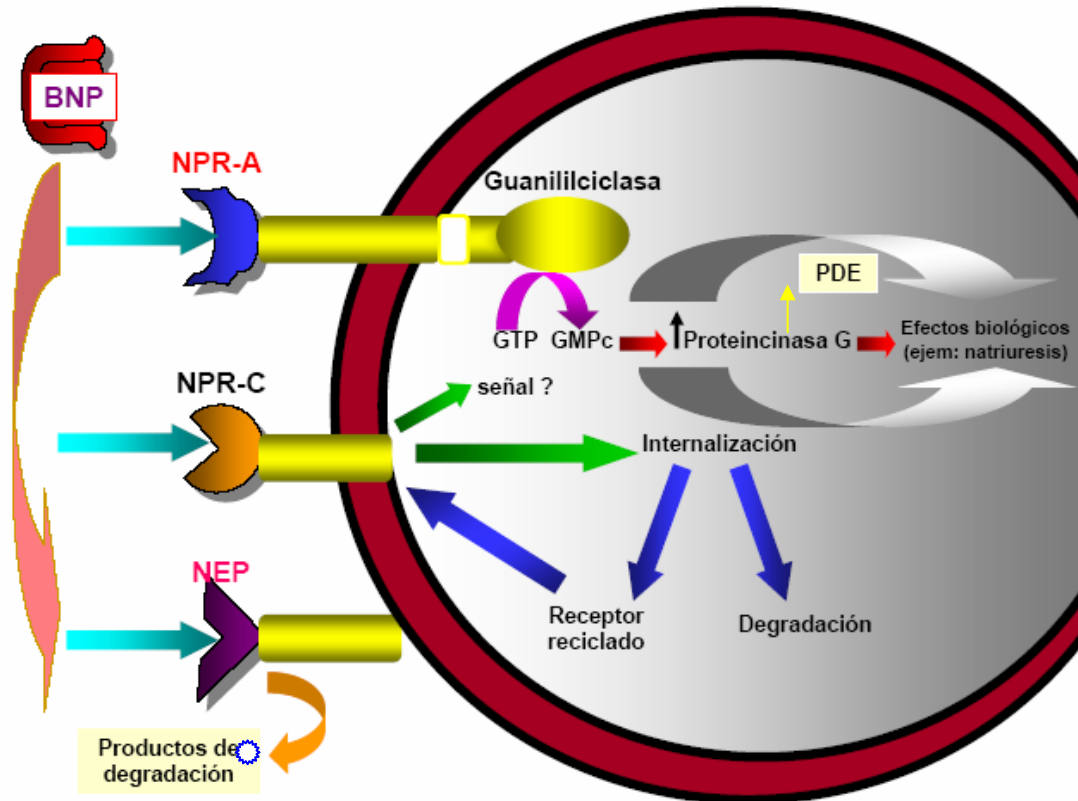


Figura 1. El péptido natriurético cerebral (BNP) se acopla al receptor A del péptido natriurético (RPN-A) y a través de reacción dependiente de ATP estimula y activa a la Guanilil ciclasa. El guanosin monofosfato cíclico (GMPc) ejerce su efecto biológico indirectamente a través de Proteína quinasa G, dependiente de GMPc o una fosfodiesterasa (PDE) o por efecto directo en el riñón. El BNP también puede unirse al receptor del péptido natriurético C (NPR-C) para su internalización y degradación celular. Finalmente, el BNP puede ser degradado por endopeptidasas extracelulares (EPE) en el riñón y vasos sanguíneos.

#### Síntesis y Liberación de BNP

El estímulo para la liberación de BNP y ANP es el estiramiento del miocito, más que la presión transmural. Ambas hormonas son sintetizadas como prohormonas. El BNP es sintetizado y liberado de los miocitos ventriculares, como un péptido 76-N Terminal (N-terminal BNP) y el péptido activo BNP 32. Las concentraciones de ANP están más relacionadas a la presión de cierre auricular izquierdo, mientras que el BNP está más relacionado a índices de presión y volúmenes ventriculares izquierdos. El BNP es también liberado en pequeñas cantidades del tejido auricular.

En adición a la regulación primaria vía estiramiento de los miocitos, la síntesis de los péptidos natriuréticos puede estar aumentada en taquicardia, uso de glucocorticoides, hormonas tiroideas y péptidos vasoactivos<sup>21, 22</sup>.

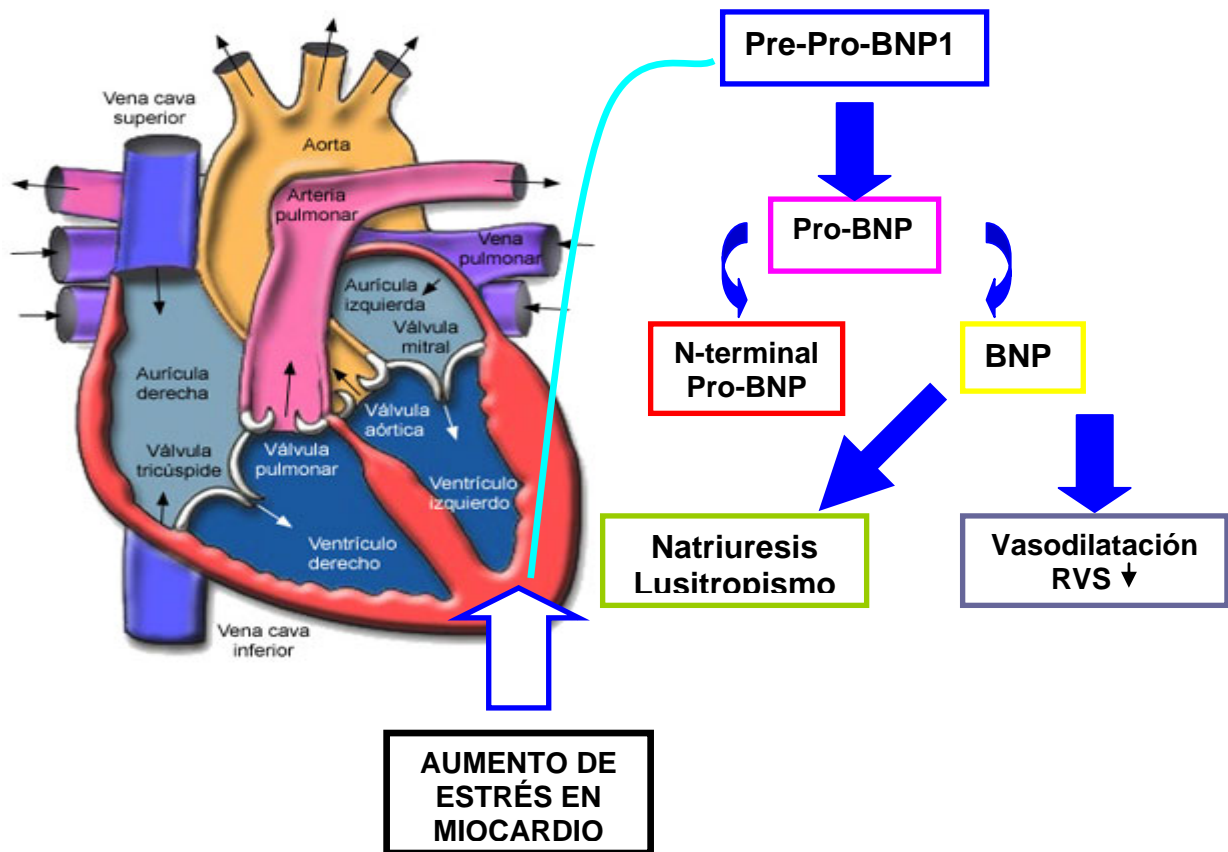


Figura 2. Secreción de BNP en respuesta a estrés en pared miocárdica.

### Receptores y Aclaramiento del BNP

Se han identificado 3 receptores de los péptidos natriuréticos (NPR-A, NPR-B y NPR-C). La unión de los péptidos natriuréticos a los receptores A y B en la superficie de las células conduce a la generación del segundo mensajero monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), el cual media la mayoría de los efectos biológicos de los péptidos natriuréticos.

Los péptidos natriuréticos son inactivados por endopeptidasas neutras, zinc-metalopeptidasa que esta presenta en la superficie de células endoteliales, células musculares lisas, cardiomiocitos, epitelio renal y fibroblastos<sup>21, 23</sup>

### Acciones de los Péptidos Natriuréticos

Se ha visto que el ANP y BNP tienen acciones idénticas. En el riñón incrementan la filtración glomerular e inhiben la reabsorción de sodio, causando natriuresis y diuresis. Los péptidos natriuréticos relajan la musculatura lisa vascular causando dilatación arterial y venosa, conduciendo a la disminución de la presión sanguínea y de la precarga ventricular.

Tiene importantes efectos inhibidores simpáticos centrales y periféricos. Bloquean la actividad del sistema nervioso simpático cardiaco, aún cuando la presión de llenado cardiaco disminuya. Estas hormonas también inhiben el eje renina-angiotensina-aldosterona. El BNP tiene propiedades lusitrópicas (relajación) directas en el miocardio y tiene efectos antiproliferativos y antifibróticos en tejidos vasculares<sup>21, 24</sup>.

## **FUNCIONES CLINICAS DE BNP**

### **COMO BIOMARCADORES CARDIACOS**

Para que un biomarcador sea valorable en la práctica clínica debe ser rápidamente medible y seguro a un razonable costo, con información para el diagnóstico y pronóstico y ayudar a guiar el manejo del paciente. El BNP y el BNP N-terminal cumplen la mayoría de estos criterios en pacientes con sospecha de falla cardiaca. El BNP es un mejor predictor del estado de la enfermedad y pronóstico que el ANP o el ANP-N-terminal. El BNP N-terminal ha mostrado proveer la misma información que el BNP y esta avalado comercialmente<sup>21, 25</sup>.

### **UTILIDAD EN EL DIAGNOSTICO**

#### **Falla Cardiaca.**

La falla cardiaca puede ser difícil de diagnosticar en forma aguda, debido a que los signos y síntomas de estas alteraciones son poco sensibles o específicos. Estas limitaciones son especialmente importantes cuando los síntomas son moderados o cuando el paciente es anciano o tiene comorbilidades que simulan falla cardiaca, como son enfermedades pulmonares u obesidad. En estudios pilotos, la elevación de concentraciones de BNP distingue falla cardiaca de otras formas de disnea, de manera más exacta que la fracción de eyección ventricular izquierda, con una sensibilidad mayor del 90% y una especificidad del 80-90%. Estos resultados fueron soportados por los resultados de una serie de pequeños estudios, utilizando una prueba de BNP comercialmente avalada y validada en un estudio multicéntrico de 1586 pacientes que se presentaron en la sala de urgencias por disnea. En este estudio, las concentraciones de BNP fueron elevadas en pacientes con falla cardiaca descompensada, intermedia en aquellos con disfunción ventricular izquierda conocida pero sin exacerbación aguda de falla cardiaca, y niveles séricos bajos en pacientes sin falla cardiaca o disfunción ventricular izquierda. Utilizando un umbral mayor de 100pg/ml para el diagnóstico de falla cardiaca, el BNP fue mejor que otras variables clínicas, especialmente útil para descartar la falla cardiaca con un valor de BNP de 50pg/ml, con un valor predictivo negativo del 96%<sup>21, 26, 27,28</sup>.

### **DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA ASINTOMÁTICA**

La disfunción ventricular izquierda asintomática es tan común como la falla cardiaca sintomática. Una simple prueba de escrutinio para identificar estas alteraciones puede ayudar a identificar a pacientes en riesgo de desarrollar falla cardiaca.



Quienes se pueden beneficiar del tratamiento y prevención de la progresión hacia falla cardíaca, incluyendo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueadores.

Los escrutinios pueden ser realizados en pacientes con alto riesgo de disfunción ventricular izquierda, como en aquellos con diabetes, infarto miocárdico reciente y falla renal en etapas finales o aquellos que reciben quimioterapia. El BNP es menos eficaz en la detección de disfunción ventricular izquierda asintomática que el diagnóstico clínico de falla cardíaca, especialmente cuando la disfunción ventricular izquierda es moderada. Las concentraciones de BNP en pacientes con disfunción ventricular izquierda moderada pueden ser normales. Esta conclusión deriva de algunos estudios, que correlacionaron valores séricos de BNP con la clase funcional de la NYHA y entre BNP e índices hemodinámicos, como presión telediastólica ventricular izquierda y presión capilar pulmonar<sup>21, 29</sup>.

### **DISFUNCIÓN DIASTÓLICA**

En disfunción diastólica las concentraciones del BNP son considerablemente elevadas, como ocurre en estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica y cardiomiopatía restrictiva. Las concentraciones son mayores en pacientes con disfunción sistólica que en aquellos con disfunción diastólica aislada y es mayor en aquellos con disfunciones diastólica y sistólica.

En pacientes con función ventricular izquierda conservada, la correlación de BNP con índices de disfunción diastólica por doppler, encontraron que las concentraciones son elevadas en pacientes con evidencia de relajación incompleta y aún mayor en aquellos con un patrón restrictivo de llenado. La exactitud del BNP para el diagnóstico de falla cardíaca diastólica aislada es mejor que para el diagnóstico de falla cardíaca debida a disfunción sistólica. El BNP puede jugar un papel importante en ensayos clínicos con disfunción diastólica.

En las dos décadas pasadas se ha demostrado que la aurícula bajo estrés, secreta péptido natriurético auricular (ANP) y que los ventrículos secretan pre pro-péptido natriurético cerebral (BNP), un vasodilatador que actúa vía GMPc. Los niveles de BNP han mostrado ser útiles para determinar la presencia o ausencia de ICC. El costo de la determinación de niveles de BNP es aproximadamente de 10 dólares, los resultados se obtienen en promedio en 45mins, y se requiere sólo de 0.5ml de sangre en un tubo de biometría hemática. La ICC crónica progresa de disfunción diastólica asintomática a sintomática, la cual puede persistir como parte de disfunción sistólica terminal. Pacientes con hipertensión paulatinamente desarrollan hipertrofia con disfunción diastólica, con mayor masa ventricular izquierda vista por ecocardiografía. La elevación mayor (22-90 pg/ml), en exacerbaciones de disfunción diastólica crónica correlacionan fielmente con velocidades de flujo transmitral<sup>31</sup>.

### **DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA**

Las concentraciones de BNP aumentan en proporción al grado de disfunción ventricular derecha asociadas con sobrecarga de presión ventricular derecha o anomalías estructurales en el ventrículo derecho.

Por ejemplo, han sido descritas concentraciones elevadas de BNP en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, cor pulmonale, embolia pulmonar, enfermedades congénitas cardíacas y displasia arritmogénica ventricular derecha<sup>21,30</sup>.

## **DEPRESION MIOCARDICA EN SEPSIS**

### **Antecedentes**

La sepsis y el choque séptico continúan siendo una entidad frecuente. En un estudio reciente en los Estados Unidos se estimaron aproximadamente 751,000 casos anuales asociados a 215,000 muertes anuales que produjeron un costo aproximado de 16.7 billones de dólares. El rango de la mortalidad de la sepsis grave varía de 25 a 80%<sup>3</sup>.

En 1975, Heyndrickx, fue el primero en describir la disfunción ventricular izquierda posterior a un fenómeno isquémico en un modelo experimental. Braunwald en 1982 describió el mismo fenómeno en humanos y desde entonces acuñó el término "miocardio aturdido". Posteriormente se describió el término y el estado de "miocardio hibernante" haciendo referencia a una disfunción miocárdica más prolongada relacionada a isquemia. Se describe que la disfunción miocárdica durante sepsis puede ocurrir hasta en el 40% de los casos. El inicio puede aparecer tan pronto, como en las primeras 24 horas a tres días de evolución con la consiguiente normalización de la función cardíaca por un período de 7 a 10 días si las causas que condujeron al estado de sepsis han sido corregidas<sup>4</sup>.

La disfunción miocárdica está caracterizada por disminución transitoria de la contractilidad miocárdica intrínseca biventricular y es una complicación frecuente en pacientes con sepsis. La disfunción sistólica ventricular izquierda es reflejada por disminución del trabajo ventricular izquierdo indexado y en forma menos exacta por deterioro de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). El reconocimiento temprano de la disfunción miocárdica es crucial para la administración del tratamiento más apropiado<sup>5</sup>.

El inicio de esta complicación puede alterar el pronóstico final. La mortalidad en pacientes con disfunción miocárdica es cercana al 50% en la mayoría de las series. Cabe señalar que en pacientes sin enfermedad miocárdica previa, la recuperación de la función contráctil es generalmente completa. A pesar de múltiples estudios realizados para el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis asociada a disfunción orgánica múltiple permanece desconocida<sup>12</sup>.

## **DEFINICIÓN ACTUAL DE DISFUNCION MIOCARDICA EN SEPSIS**

La depresión miocárdica ha sido definida como disminución del IC (índice cardíaco) o evidencia ecocardiográfica de disfunción cardíaca. Su presencia está asociada a sepsis grave<sup>37,38</sup>.

### **¿Como diagnosticarla?**

Actualmente la disfunción miocárdica inducida por sepsis puede ser fácilmente detectada por ecocardiografía, pero previamente fue observada por cineangiografía con radionucleósidos y usando un catéter de flotación pulmonar con termodilución<sup>3</sup>.

Se ha identificado que existe pobre correlación entre la disfunción miocárdica y el índice cardíaco, índice de volumen latido y la fracción de eyección y las resistencias sistémicas. En el ecocardiograma pueden observarse alteraciones segmentarias de la contractilidad principalmente en el tabique interventricular, pared anterior y ápex. El grado de disfunción miocárdica varía entre leve y grave. El ventrículo derecho puede estar también afectado conduciendo a una disfunción biventricular paralela. La ecocardiografía con dobutamina se ha utilizado como un indicador pronóstico en choque séptico<sup>6</sup>.

### **¿Qué teorías existen en su génesis?**

Se han elaborado principalmente tres teorías para explicar la fisiopatología de la disfunción miocárdica en sepsis:

La primer teoría se refiere a la isquemia miocárdica y al fenómeno de reperfusión. Esta teoría no ha tenido apoyo debido a la evidencia experimental tanto en animales como en pacientes, en los que se valoró el flujo sanguíneo en el seno coronario, encontrando flujo normal o incrementado<sup>5</sup>. Basado en estos hallazgos puede resumirse que la disfunción miocárdica no es atribuible a un fenómeno de isquemia miocárdica generalizada.

La segunda teoría se refiere a la presencia de agentes circulantes responsables de la disfunción. Muchas sustancias han sido implicadas en el desarrollo de esta disfunción incluyendo particularmente citoquinas, prostanoïdes, óxido nítrico y un exceso de catecolaminas. La citoquina más comúnmente implicada es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). No obstante estudios recientes han demostrado que el TNF- $\alpha$  posee más bien efectos protectores a través de la expresión de ciertas proteínas que pueden promover la reparación tisular, mantener un efecto antioxidante protector y ayudar al inicio de la remodelación ventricular. Otras citoquinas implicadas en sepsis incluyen interferón- $\gamma$  y las interleucinas 1, 2, 6, 8, 10, así como también el factor transformante de crecimiento- $\beta$ . Es probable que ocurra sinergismo entre interleucinas que posiblemente expliquen la disfunción ventricular. Respecto a los prostanoïdes, durante la sepsis existe un incremento en la producción de factor activador de plaquetas, tromboxanos y prostaciclina, los cuales se asocian a un incremento en la mortalidad. El incremento en prostanoïdes se asocia a un incremento en la expresión endotelial de la enzima ciclooxigenasa-2, tanto en endocardio como en células de músculo liso vascular. Aunque el papel de esta enzima en la disfunción cardíaca es aún incierto podría estar relacionado con la alteración de la autorregulación coronaria, la activación de leucocitos y la función endotelial<sup>7</sup>. En el corazón el óxido nítrico puede afectar los canales de calcio mediante la modificación de la actividad de la proteína quinasa. El óxido nítrico es inducido por lipopolisacáridos y se ha encontrado en altas concentraciones en pacientes que fallecen a causa de sepsis. Su papel en la disfunción miocárdica es aún objeto de debate. Los leucocitos, particularmente los neutrófilos activados por monocitos y macrófagos pueden estar implicados en el desarrollo de disfunción miocárdica por la migración y liberación de mediadores, tanto a nivel local como dentro del miocardio.

Un posible tercer mecanismo fisiopatológico, podría ser la lesión citotóxica más que la depresión miocárdica. Varios grados de lesión miocárdica y necrosis, así como edema y alteraciones en la colágena han sido observados y podrían ser la causa de la lesión citotóxica<sup>9</sup>.

También se ha planteado que el exceso de catecolaminas, como otro mecanismo que puede inducir falla miocárdica reversible<sup>8</sup>.

En la práctica todas estas posibilidades pueden coexistir, generando lesión citotóxica y depresión miocárdica, que son reversibles<sup>5</sup>.

### **MIOCARDIO HIBERNANTE EN SEPSIS**

Se ha sido propuesto en sepsis que finalmente ocurre un defecto en la interrupción de la fosforilación oxidativa en la mitocondria. Esto resulta en la incapacidad de la célula para obtener oxígeno del ATP, lo cual resulta en hipoxia citopática. Sin embargo, la evidencia de hipoxia citopática se ha documentado sólo en modelos experimentales, ya que en la disfunción miocárdica por sepsis se ha visto preservación del ATP. La respuesta del miocardio a la isquemia, es extremadamente similar a la depresión miocárdica asociada a sepsis. La hipoperfusión miocárdica, al igual que el miocardio séptico son disfuncionales, pero sin embargo son viables, con la preservación celular de ATP.<sup>12,13</sup>

Durante la isquemia y la hipoxia, la hipocontractilidad de los cardiomiocitos es reversible si se mantienen viables, por disminución del consumo de oxígeno, de la demanda de energía y demanda de ATP. Esta respuesta adaptativa es conocida como hibernación miocárdica. La reciente examinación postmortem de pacientes sépticos revela ausencia o escaso daño histológico de células muertas después de disfunción orgánica profunda. Es posible que en la disfunción orgánica asociada a sepsis refleje la existencia de hibernación celular, con mantenimiento de la viabilidad celular por disminución en el consumo de oxígeno y requerimientos de energía.<sup>12,14</sup>

Una diferencia clave entre la depresión miocárdica asociada a sepsis y la isquemia miocárdica es la mejoría con la utilización de oxígeno. Se sabe que la disminución en la liberación de oxígeno conduce a la hibernación. Un potente sensor celular para la liberación de oxígeno es la citocromo oxidasa, se ha reportado inhibición irreversible de la citocromo oxidasa miocárdica en modelos murinos de sepsis. Sin embargo, las causas de la inhibición no competitiva en la sepsis permanecen desconocidas, esto puede representar un mecanismo de hipoxia citopática. Es posible que la inhibición irreversible de la citocromo oxidasa durante la sepsis, semejante a la inhibición inducida por ácidos en ambiente de oxígeno normal, conduzca a hibernación miocárdica<sup>14</sup>.

Durante la isquemia, los cardiomiocitos hibernantes permanecen bajo alteraciones celulares y metabólicas características. El mantenimiento de la viabilidad de estas células es mediante glucólisis anaerobia para la producción de ATP y el desviar su utilización primaria de sustratos de ácidos grasos a glucosa.<sup>14,15</sup>

Un número de condiciones no isquémicas han sido demostradas en asociación a depresión miocárdica reversible en modelos animales y humanos.

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica es una condición que puede servir como paradigma de depresión miocárdica reversible, asociada a etiologías isquémicas y no isquémicas.<sup>16,17.</sup>

Los efectos miocárdicos de la sepsis tienen tres características: a) activación de mediadores inflamatorios; b) depresión miocárdica reversible y c) desensibilización beta adrenérgica<sup>16,18.</sup>

Estas observaciones proponen que el disparo que genera depresión miocárdica reversible y desensibilización beta adrenérgica es la activación de mediadores inflamatorios como aparecen en condiciones clínicas y experimentales como ocurre en sepsis, trauma, isquemia, trasplantes, miocarditis y falla cardíaca (síndrome STITCH)<sup>16,19.</sup>

El preconditionamiento isquémico fue descrito por Murray y cols como el fenómeno de protección miocárdica que ocurre en periodos breves de isquemia con perfusión intermitente. Se apreció clínicamente que los pacientes que presentaban un curso intermitente de dolor torácico antes de un infarto al miocardio vivían más que aquellos que no lo tenían. Los mecanismos celulares responsables de los efectos protectores tempranos y tardíos no son conocidos completamente. Ping y cols reportaron que la acetilpenicilamina N-S-nitroso es donadora de óxido nítrico e induce preconditionamiento vía activación de la proteína cinasa C en el corazón de conejos. Los no donadores de óxido nítrico también han mostrado que inducen preconditionamiento por generación de especies oxidantes, ONOO y/o OH<sup>-</sup>.

### **¿Cuál es el tratamiento?**

Por lo que respecta al manejo del estado de depresión miocárdica, éste debe ir encaminado inicialmente a optimizar las variables hemodinámicas, guiadas por el monitoreo de un catéter de flotación pulmonar.

La disminución generalizada de la contractilidad es esperada en pacientes con choque séptico, pero ocurre en diversos grados y puede llegar a ser muy grave, por suerte el perfil hemodinámico típico en el choque séptico posterior a la reanimación con fluidos, es el de un incremento en el gasto cardíaco. En presencia de una depresión severa de la contractilidad cardíaca la terapia inotrópica constituye la piedra angular del manejo. Puede considerarse la dobutamina así como otros agentes inotrópicos tales como milrinona, levosimendán y vasopresina. Se ha empleado el balón de contrapulsación aórtico sin resultados concretos.<sup>10, 11.</sup>

### **Niveles séricos de BNP para detectar Disfunción Cardíaca**

En el estudio de la disnea aguda un nivel de BNP menor de 100pg/ml hace improbable el diagnóstico de ICC, los niveles de BNP mayores de 400 o 500pg/ml están asociados con mayor probabilidad de ICC. El rango intermedio de 100-400 o 500pg/ml es una zona oscura en donde varias condiciones como disfunción ventricular estable y condiciones no cardíacas pueden existir. Estudios en pacientes críticamente enfermos, han cuestionado si el BNP refleja la presión ventricular izquierda, su utilidad para reemplazar el monitoreo invasivo, que pueda guiar la reanimación hídrica y el tratamiento vasopresor, y si el BNP es de valor pronóstico en pacientes con sepsis<sup>34.</sup>

El estudio de Witthaut muestra correlación inversa entre BNP e IC ( $r=-0.56$ ), puesto que el BNP no se correlaciona con el volumen o ITVI ni con la PCP. Los niveles del BNP en pacientes con choque séptico fueron mayores que en sujetos control. En contraste con estos datos, Tung no fundamentó correlación entre niveles de BNP e IC y PCP, pero un nivel de BNP menor de 350 pg/ml tuvo un mayor valor predictivo negativo para choque cardiogénico. En un estudio que incluyó a pacientes con sepsis grave ( $n=9$ ) y choque séptico ( $n=25$ ) los niveles de BNP fueron mayores en pacientes no sobrevivientes, con deterioro de la función sistólica ventricular izquierda en los días 1 a 4, pero fue más significativa los días 2 y 3. Un valor de BNP mayor de 190 pg/ml podía diferenciar sobrevivientes de no sobrevivientes con una sensibilidad del 70% y especificidad del 67%. Otros estudios no han fundamentado información del pronóstico de niveles de BNP en la mortalidad<sup>41,42</sup>.

### **BNP, Ecocardiografía y Sepsis**

La ecocardiografía es la técnica estándar para el diagnóstico de ICC sistólica o diastólica. Es más sensible (95%) y específico (88%) que BNP en cifras mayores de 250 pg/ml. Este último alcanza una sensibilidad de 86% y especificidad de 77% al compararlo con el criterio clínico de Framingham en 122 pacientes hospitalizados con sospecha de ICC. La sensibilidad del BNP es más importante que la especificidad cuando la prueba se repite como seguimiento progresivo individual.

La disfunción diastólica esta descrita por un espectro de patrones ecocardiográficos. Normalmente, el flujo mitral proximal (E) es mayor que la contribución auricular (A). En relajación incompleta la relación E/A se invierte. Después de los 60 años la relajación incompleta es considera normal. El BNP puede reflejar este proceso de envejecimiento, ya que los valores de BNP se incrementan en 1% por década. Adicionalmente, el tiempo de desaceleración de la curva E (DT) esta prolongada.

La definición del siguiente estado de disfunción diastólica requiere mediciones adicionales debido a que la relación E/A y el tiempo DT son normales, recibe el término de patrón pseudonormal. El flujo venoso pulmonar hacia la aurícula izquierda se retrasa durante la sístole en la relajación incompleta y en patrón pseudonormal. El tiempo de relajación isovolumétrica esta prolongado sólo en la relajación incompleta, disminuido en el estado pseudonormal. Un acortamiento del DT marca un llenado restrictivo, el estado más grave. La ICC sistólica es predictiva por una relación E/Ea mayor de 15 (92% de sensibilidad y 72% de especificidad) que por BNP mayor de 300pg/ml (88% de sensibilidad y especificidad de 60%).

El BNP tiene dos utilidades superiores a las mediciones de E/Ea, primero, el costo de cada determinación sanguínea es menor que una medición ecocardiográfica, y segundo, la especificidad para la ICC diastólica es similar en ambos casos BNP y ecocardiografía. La población con disfunción diastólica tiene un valor de BNP mayor de 286+- 31pg/ml. Los valores de BNP mayores de 300pg/ml (sensibilidad 91% y especificidad 56%) para predecir presión capilar pulmonar (PCP) mayor de 15mmHg. Se ha señalado que el BNP es mejor predictor de la PCP que la FE<sup>31,32</sup>.

### **Troponinas Cardiacas en Sepsis**

Las troponinas cardiacas y los péptidos natriuréticos son biomarcadores que han sido utilizados para el diagnóstico y estratificación de riesgo en pacientes con SICA (Síndrome Coronario Agudo) o ICC. Estos biomarcadores han surgido como potenciales candidatos para la evaluación y cuantificación de disfunción cardiaca en pacientes con sepsis<sup>33</sup>.

La elevación de troponinas cardiacas en pacientes con sepsis, sepsis grave o choque séptico ha sido utilizada para indicar disfunción ventricular izquierda y estimar pronóstico adverso. La liberación de troponinas en esta población ocurre en ausencia de limitación de flujo por enfermedad arterial coronaria, sugiriendo otros mecanismos diferentes a la oclusión arterial trombótica coronaria, como puede ser la pérdida transitoria de la integridad de la membrana con liberación de troponinas o daño microvascular trombótico. Otros mecanismos, diferentes al del estrés de la pared ventricular izquierda, pueden contribuir a la liberación de BNP, incluyendo sobrecarga ventricular derecha, terapia con catecolaminas, insuficiencia renal, enfermedades del SNC y regulación alta de citocinas. Las troponinas pueden haber sido integradas dentro del monitoreo de disfunción miocárdica en pacientes con sepsis grave o choque séptico, para la identificación de pacientes que requieren una terapéutica temprana y agresiva<sup>34,35</sup>.

El valor de la utilización del Catéter Arterial Pulmonar (CAP) ha fallado para proveer beneficio en la sobrevivencia. La información acerca del funcionamiento cardiaco es necesaria para la selección del tratamiento más apropiado con catecolaminas después de reanimación líquida adecuada.

### **Disfunción Miocárdica y Abordaje Hemodinámico**

La disfunción miocárdica esta caracterizada por disminución transitoria de la contractilidad miocárdica biventricular intrínseca y es una complicación frecuente en pacientes con sepsis. La prevalencia de este fenómeno crítico transitorio depende la población estudiada, la aplicación de la definición y el tiempo durante el curso de la enfermedad. Aproximadamente 50% de los pacientes con sepsis grave y choque séptico tiene alguna forma de deterioro de la función sistólica ventricular izquierda<sup>34,39</sup>.

### **Presentación Clínica y Hemodinámica**

El patrón hemodinámico en humanos con choque séptico esta generalmente caracterizado por un estado hiperdinámico que incluye disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y un incremento marcado del IC (índice cardiaco) después de reanimación hídrica. Diversos estudios han revelado una evidencia clara de depresión intrínseca ventricular izquierda en pacientes con choque séptico. El fenómeno de depresión miocárdica” fue primeramente descrito por Parker y cols, quienes realizaron ventriculogramas con radionucleósidos seriados en 20 pacientes con choque séptico, siete murieron durante su estancia en UTI.

Diez de los 13 sobrevivientes tuvieron disminución de la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) reversible menor de 0.4, mientras que ninguno de los no sobrevivientes tuvieron una FEVI menor de 0.4.

Los sobrevivientes tuvieron aumento sustancial de los volúmenes ventriculares izquierdos al final de la sístole y al final de la diástole y de esta manera conservaron volúmenes después del deterioro de la FEVI, mientras que en los no sobrevivientes las dimensiones ventriculares permanecieron normales.

Los no sobrevivientes tuvieron un menor IRVS media que los sobrevivientes. Los volúmenes medios indexados no fueron diferentes entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Estos cambios se normalizaron 10 días después de iniciado el choque séptico. Los autores postularon que todos los pacientes con choque séptico pueden desarrollar depresión miocárdica, pero los no sobrevivientes pueden tener un menor IRVS que los sobrevivientes.

En otro estudio realizado por el mismo grupo, reveló que en pacientes con choque séptico y aquellos con sepsis normotensa tenían una respuesta marcadamente anormal en el Índice de Trabajo Ventricular izquierdo (ITVI) el cual es una medida del trabajo externo del ventrículo izquierdo, indicando que en pacientes con sepsis existe un deterioro del funcionamiento miocárdico intrínseco. Cambios similares han sido observados en el ventrículo derecho (p.ej. dilatación y disminución de la contractilidad) los cuales son expresados como ITVD. En contraste con el patrón del VI los cambios en el VD (ventrículo derecho) ocurren en sobrevivientes y no sobrevivientes, pero la normalización ha sido vista sólo en los no sobrevivientes<sup>1,34</sup>.

De acuerdo a los estudios de la Dra. Parker, en otros estudios se evaluó el trabajo cardiaco en pacientes con sepsis por ecocardiografía (ecocardiograma transtorácico) encontrando que 50% de los pacientes tenían reducción del 50% de la FEVI o del Área Fraccional de Contracción del Ventrículo Izquierdo (FACVI). Sin embargo el patrón típico de dilatación del VI en combinación con deterioro de la FEVI se encontró sólo en un estudio, mientras que en otro estudio las dimensiones fueron normales después de disminución de la FEVI<sup>9</sup>. Otro estudio empleó ecocardiografía transesofágica y monitorización invasiva para valorar función sistólica y diastólica del VI en pacientes con choque séptico, basado en un análisis de flujo transmitral y venoso pulmonar, los pacientes se dividieron en 3 subgrupos:

- 1) Relación de velocidad de pico de flujo temprano a velocidad de pico de flujo auricular (E/A) mayor de 1, y una relación de velocidad de flujo venoso sistólico-diastólico pulmonar (S/D) mayor de 1.
- 2) Relación E/A mayor de 1 y S/D menor de 1.
- 3) Una E/A menor de 1 y S/D menor de 1.

Para el análisis de las variables hemodinámicas derivadas del CAP y ecocardiograma transesofágico estos tres grupos fueron caracterizados como:

- 1) FACVI normal y flujo pulmonar transmitral normal (E/A mayor de 1 y S/D mayor de 1), corresponde a función ventricular izquierda sistólica y diastólica normales.
- 2) FACVI normal con flujo venoso pulmonar anormal (E/A mayor de 1 y S/D menor de 1) llamado flujo transmitral pseudonormal, lo cual es interpretado como disfunción diastólica aislada.



- 3) Disminución de la FACVI, patrón de flujo venoso pulmonar transmitral anormal (E/A menor de 1 y S/D menor de 1) que significa disfunción diastólica como consecuencia de disfunción sistólica.

El último grupo de pacientes tuvieron mortalidad más elevada, sin diferencias significativas en las RVS o ITVI. En este estudio se observó que los pacientes con menor FACVI tuvieron peores resultados<sup>34,39,40</sup>.

En el estudio de la Dra. Parker los pacientes que mostraron dilatación ventricular izquierda y disminución de la FEVI tuvieron buen pronóstico. Paradójicamente algunos estudios con ecocardiografía mostraron deterioro de la FEVI asociada con peor pronóstico. Esto puede ser debido a que en el paciente séptico, la FEVI en forma aislada no es suficiente para caracterizar el patrón hemodinámico y los resultados dependen de otros parámetros que reflejen dilatación ventricular, como BNP, además de la FEVI<sup>1</sup>.

Actualmente la disfunción miocárdica inducida por sepsis puede ser fácilmente detectada por ecocardiografía, pero previamente fue observada usando un catéter de flotación pulmonar, cineangiografía con radionucleósidos y termodilución. Existe pobre correlación entre la disfunción miocárdica y el índice cardíaco, índice de volumen latido y fracción de eyección. En el ecocardiograma pueden observarse alteraciones segmentarias de la contractilidad principalmente en el tabique interventricular, pared anterior y ápex. El grado de disfunción miocárdica varía entre leve y grave. El ventrículo derecho puede estar también afectado conduciendo a una disfunción biventricular paralela. No se ha encontrado correlación con el índice cardíaco o la resistencia sistémica. El inicio de esta complicación puede alterar el pronóstico final<sup>46</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde que existe el hombre las infecciones han sido causa de una elevada mortalidad hasta nuestros días, la sepsis que puede evolucionar a choque séptico es la forma más grave de ella y es sin duda la causa de muerte más frecuente en todo el mundo.

La disfunción miocárdica es una complicación común en pacientes con sepsis y ha sido descrita desde hace algunas décadas.

Se ha hecho énfasis en el diagnóstico temprano de la sepsis y de su tratamiento, con el fin de disminuir su mortalidad, la cual continúa siendo elevada hasta nuestros días. Para lo cual se han desarrollado pruebas diagnósticas sencillas al pie de la cama del enfermo con este fin.

Ante este panorama y con el antecedentes señalados resulta importante y trascendente el reconocimiento temprano de la disfunción del miocardio identificada a través de una prueba de medición de niveles séricos de Péptido Natriurético Cerebral que reflejen el grado de disfunción miocárdica en pacientes con sepsis grave y choque séptico, para el tratamiento más apropiado que permita disminuir la mortalidad.

## **HIPOTESIS**

**Nula:** El BNP no es un marcador temprano que se correlacione con la disfunción cardiaca en sepsis grave y choque séptico.

**Alternativa:** El BNP es un marcador temprano que se correlaciona con la disfunción cardiaca en sepsis grave y choque séptico.

## **OBJETIVOS**

1. Identificación temprana de disfunción cardiaca en pacientes con sepsis, mediante la medición de Péptido Natriurético Cerebral (BNP).
2. Realizar correlación entre los valores de BNP y DOM.
3. Buscar correlación entre valores de BPN y datos hemodinámicos obtenidos con catéter de flotación (ITVI, IC, RVS, PCP).
4. Correlacionar la elevación de BNP con la elevación de otros biomarcadores cardiacos.
5. Correlacionar los valores de BPN con la sobrevida.

## **JUSTIFICACION**

La sepsis continúa siendo causa de elevada mortalidad en el mundo, de tal manera que la identificación y el tratamiento oportunos se convierte en el objetivo primordial en este grupo de pacientes, de tal manera que es evidente lograr este objetivo a través de pruebas diagnósticas rápidas y eficaces con este fin.

## **MATERIALES Y METODOS**

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Pacientes admitidos en la UCI de abril de 2006 a Agosto de 2006, con diagnósticos de sepsis grave o choque séptico de acuerdo a los criterios diagnósticos de la SCCM (Sociedad Europea de Medicina Crítica). La sepsis grave es definida como una infección documentada con SIRS o evidencia de disfunción orgánica (hipotensión, anormalidades de perfusión, oliguria, acidosis láctica o alteraciones del estado mental).

El choque séptico se define como sepsis grave con hipotensión persistente (PAS < 90 mmHg o disminución > 40 mmHg de la basal por más de una hora) o que requiere vasopresores después de reanimación hídrica adecuada.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Embarazo, menores de 16 años, condiciones preexistentes conocidas de aumento de niveles plasmáticos de BNP, enfermedad cardíaca crónica, HAS crónica, hipertrofia miocárdica, arritmia supraventricular crónica, cor pulmonale agudo, EPOC asociada a cor pulmonale crónico y pacientes con falla renal aguda o crónica (creatinina sérica mayor de 2.0mg/dl o depuración de creatinina <30mg/dl), contraindicaciones para monitoreo invasivo (catéter de Swan Ganz), plaquetopenia, negativa del paciente o familiar responsable a monitoreo invasivo.

### **CRITERIOS DE ELIMINACION**

Pacientes que no puedan completar el estudio.

### **METODOLOGIA**

1. Pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión durante el periodo de abril a julio del 2006
2. Registro de edad, sexo, niveles séricos de BNP, Troponina I, APACHE II y SOFA.
3. Colocar catéter de flotación, en pacientes con BNP elevado (mayor de 100pg/ml).
4. Realizar medición de BNP mediante estudio de inmunofluorescencia, con equipo de Triage®, al ingreso, 24, 48, 72hrs, al 7º y 28º día después.

Se dividieron en dos grupos: Grupo A: sobrevida y Grupo B: no sobrevida. Variables: edad, sexo, niveles séricos de BNP, TNI, Presión Capilar Pulmonar (PCP), APACHE, SOFA, mortalidad. Se correlacionó con datos de perfusión tisular: Saturación venosa de Oxígeno (SvO<sub>2</sub>) y lactato y además datos de función cardíaca: Índice Cardíaco (IC) e Índice de Trabajo Ventricular Izquierdo (ITVI).

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Los resultados se expresaron en medias y desviación estándar. Por tratarse de un grupo pequeño las diferencias de los grupos fueron analizadas mediante la U de Mann-Witney.

La presentación de resultados se hizo mediante tablas y gráficas.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 10.0 (Statistical Package for the Social Sciences).

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 25 pacientes admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo de abril a agosto del 2006 con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico.

Los datos demográficos se observan en la **tabla No. 1.** del grupo general. La distribución por sexo fue: mujeres (68%) y hombres (32%). La edad promedio de  $45 \pm 18.4$  años.

<b>Tabla 1. Grupo General</b>	
	<b>n = 25</b>
Variable	Media $\pm$ DS
Sexo	Masc: 8 (32%) Fem: 17 ( 68%)
Edad	$45.5 \pm 18.4$
APACHE II	$24.7 \pm 4.7$
SOFA	$11.2 \pm 2.2$
Lactato	$2.7 \pm 2.2$
SatVO <sub>2</sub>	$68 \pm 12.8$
Creatinina	$1.2 \pm 0.4$
PCT	$15 \pm 28.1$
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	$135.9 \pm 46.6$

**Tabla 1. Datos demográficos.**

En la **Tabla No. 2**, se aprecian las características demográficas de los dos grupos A y B (sobrevivientes y no sobrevivientes) al ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva.

La gravedad evaluada por APACHE II y SOFA fue semejante en ambos grupos al igual que el nivel sérico de PCT que tampoco mostró diferencia.

El intercambio de gases evaluado con PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> no mostró ninguna diferencia. Los parámetros de perfusión tisular como es SatVO<sub>2</sub> fue semejante en ambos grupos, pero el lactato sérico fue más elevado en el grupo de no sobrevivientes, con una diferencia significativa (p=0.04).

En relación a la función renal fue igual en ambos grupos.

En ambos grupos la PCT se encontró muy elevada, probando el origen infeccioso de todos los pacientes, y aún cuando tuvo una tendencia más elevada en el grupo no sobreviviente, no existió diferencia estadística.

<b>TABLA No. 2</b> Variables Demográficas al ingreso <span style="float: right;"><b>n=25</b></span>			
<b>Variable</b>	<b>Grupo A sobrevivientes n= 9</b>	<b>Grupo B No sobrevivientes n= 16</b>	<b>P</b>
Sexo	Masc:4 (44.4%) Fem:5 (55.5%)	Masc: 4 (25%). Fem: 12 (75%).	NS
Edad	41 ± 13.7	48 ± 20.6	NS
APACHE II	23.4 ± 4.6	25.4 ± 4.7	NS
SOFA	12.3 ± 2.8	11.4 ± 1.8	NS
Lactato	2.0 ± 1.4	4.0 ± 3.0	p< 0.05
SatVO <sub>2</sub>	68.0 ± 18.9	68 ± 8.6	NS
Creatinina	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.47	NS
PCT	9.0 ± 11.8	18.0 ± 34.3	NS
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	157 ± 38.1	131± 48.3	NS

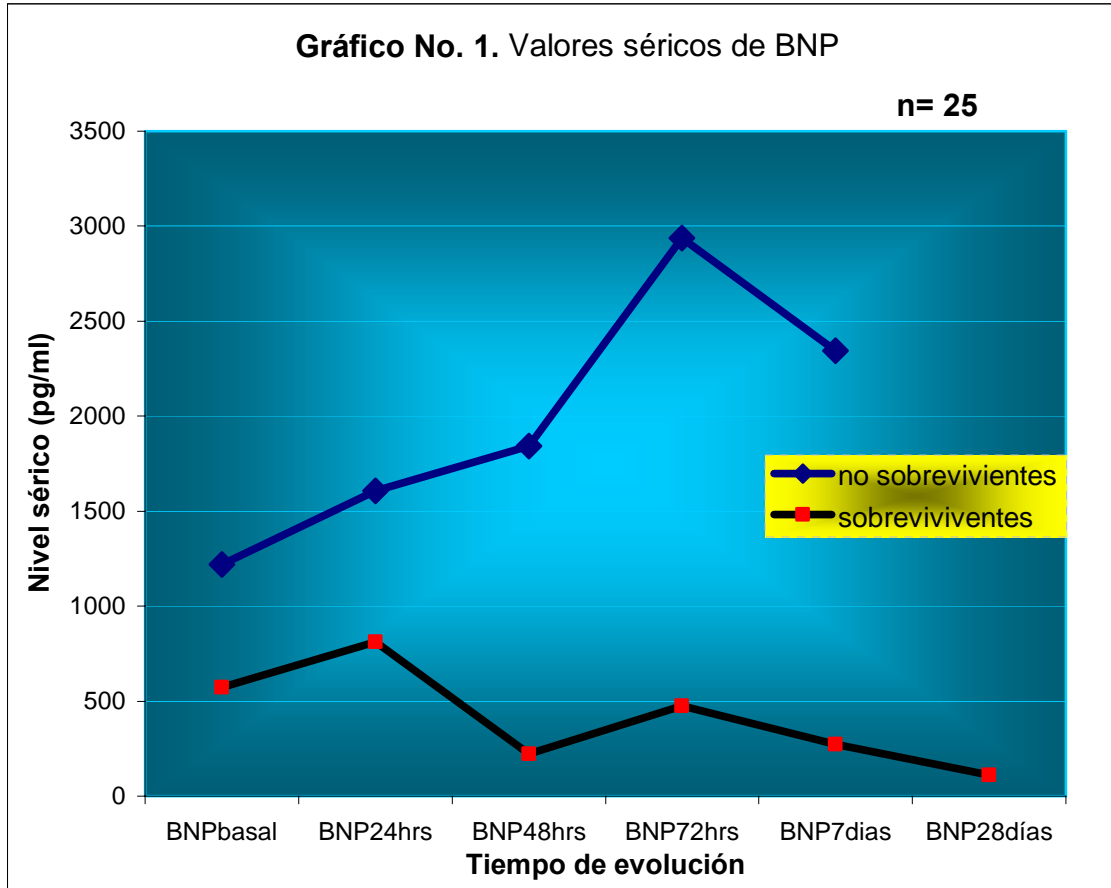
Los resultados del monitoreo hemodinámico, obtenidos por catéter de flotación pulmonar, se encuentran en la **tabla No. 3**, en donde se observa hiperdinamia en ambos grupos con IC elevado, sin diferencia estadística. Las resistencias sistémicas se conservan normales, pero por apoyo con vasoactivos, en dosis semejantes. Hay respuesta compensadora con taquicardia, con mayor tendencia en sobrevivientes. El ITVI con tendencia a estar bajo en ambos grupos, sin ninguna diferencia estadística.

<b>Tabla No. 3. Datos hemodinámicos</b>			
			<b>n=25</b>
	<b>SOBREVIVIENTES</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES</b>	<b>P</b>
PCP	20.8 ± 4.8	18.2 ± 6.1	NS
IC	4.4± 1.8	4.2± 2.0	NS
IRVS	1062 ± 413	1304± 542	NS
ITVI	33.2 ± 13.8	35.1 ± 10.7	NS
FC	118 ± 39	102 ± 23.6	NS
Norepinefrina	26 ± 11	34 ± 12	NS
Vasopresina	0.04	0.04	NS

Los resultados de las mediciones de BPN realizadas durante el estudio se muestran en la **tabla No. 4**, observando una tendencia a valores muy elevados en los no sobrevivientes en todos los momentos de medición, aún desde el ingreso, sin embargo por las DS tan amplias, sólo a las 48hrs se encontró diferencia con una p=0.05 al igual que a los 7 días de evolución con una p=0.03

<b>Tabla 4. Niveles séricos de BNP pg/ml (Péptido natriurético cerebral)</b>			
			<b>n= 25</b>
	<b>SOBREVIVIENTES</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES</b>	<b>P</b>
<b>DIA 0</b>	571 ± 367	1218 ± 1357	NS
<b>DIA 1</b>	811± 866	1608 ± 1681	NS
<b>DIA 2</b>	<b>221 ± 194</b>	<b>1843 ± 1588</b>	<b>0.05</b>
<b>DIA 3</b>	311 ± 294	2939 ± 3069	NS
<b>DIA 7</b>	<b>274 ± 243</b>	<b>2345 ± 1463</b>	<b>0.03</b>

La **gráfica No. 1**, muestra los promedios de BNP. Existe incremento progresivo en los pacientes que murieron, con diferencia importante en los pacientes que sobrevivieron, los cuales muestran una disminución progresiva, aún en un pequeño grupo a los que se les hizo seguimiento hasta los 28 días.



Los resultados de troponina I en todos los días de medición de encuentran en la **tabla No. 5**, en donde se aprecia, que no existió elevación de enzimas cardiacas, y sin ninguna diferencia estadística significativa.

**Tabla 5. Niveles séricos de Trop I ng/ml (Troponina I)**

**n= 25**

	<b>SOBREVIVIENTES</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES</b>	<b>P</b>
<b>DIA 0</b>	0.17 ± 0.21	0.10 ± 0.15	NS
<b>DIA 1</b>	0.18 ± 0.23	0.054 ± 0.016	NS
<b>DIA 2</b>	<b>0.15 ± 0.17</b>	<b>0.07 ± 0.04</b>	<b>NS</b>
<b>DIA 3</b>	0.06 ± 0.02	0.10 ± 0.12	NS
<b>DIA 7</b>	<b>0.05</b>	<b>0.44 ± 0.70</b>	<b>NS</b>



Cuando se dividió el grupo total en relación a un valor de BNP mayor o igual a 500pg/ml y otro grupo con un valor menor a 500pg/ml, se encontró que existieron días de estancia (23 vs 9.5,  $p=0.014$ ), en la  $SvO_2$  basal fue significativamente menor en el grupo que al ingreso tenía un valor de BNP elevado ( $p=0.036$ ), simultáneamente con ITVI e IC basales más bajos ( $p=0.018$ ) y ( $p=0.017$ ) respectivamente. **Tabla 6.**

	<b>PACIENTES CON BNP ≤ 500</b>	<b>PACIENTES CON BNP + &gt; 500</b>	<b>P</b>
<b>Días de estancia</b>	23 ± 15	9.5 ± 8.3	0.014
<b>BNP basal</b>	269 ± 143	1548 ± 1266	0.005
<b>BNP 24hrs</b>	273 ± 149	2235 ± 1475	0.004
<b>BNP 48hrs</b>	208 ± 118	2408 ± 1370	0.030
<b>BNP 72hrs</b>	203 ± 173	2181 ± 1772	0.029
<b>Leucocitos 24hrs</b>	13 877 ± 5449	20 370 ± 8648	0.045
<b>ITVI basal</b>	39 ± 11	30 ± 10	0.018
<b>IC basal</b>	5.3 ± 1.9	3.5 ± 1.4	0.017
<b>SvO<sub>2</sub> basal</b>	74 ± 7	63 ± 14	0.036
<b>Mortalidad</b>	54.5%	71.4%	NS
<b>APACHE II</b>	23.4 ± 4.6	24.7 ± 5.1	NS
<b>SOFA</b>	11.8 ± 1.6	11.7 ± 2.6	NS

En la **tabla No. 7**, observamos el nivel sérico de PCT y que aún cuando no existió diferencia estadística entre ambos grupos, si se muestra una franca tendencia a valores más elevados en aquellos pacientes que fallecieron.

<b>Tabla 7. Niveles séricos de PCT (procalcitonina pg/ml).</b>			
			<b>n= 25</b>
	<b>SOBREVIVIENTES</b>	<b>NO SOBREVIVIENTES</b>	<b>P</b>
<b>DIA 0</b>	3.3 ± 6.0	34.6 ± 42.0	NS
<b>DIA 1</b>	3.2 ± 5.6	39 ± 46.9	NS
<b>DIA 2</b>	1.7 ± 2.7	22 ± 25.6	NS
<b>DIA 3</b>	1.3 ± 2.0	16.9 ± 18.4	NS
<b>DIA 7</b>	1.5 ± 2.7	6.0 ± 5.2	NS

## DISCUSIÓN

La disfunción miocárdica esta presente en más del 40% de los pacientes con sepsis grave o choque séptico, como se ha demostrado en diversos estudios como el de Charpentier<sup>39</sup>. En un estudio publicado en el año de 1984 por la Dra. Parker<sup>1</sup>, Dr. Parrillo y cols, se demostró en pacientes con choque séptico, que hay disminución de la fracción de eyección y dilatación ventricular, en presencia de índice cardiaco normal o elevado.

Con respecto a las características de la población en estudio, encontramos una relación mujeres-hombres de 2:1, pacientes en edad joven, con APACHE y SOFA elevados, así como datos de hipoperfusión y compromiso a nivel de transporte y consumo de oxígeno, traducido en medición de variables como lactato alto y saturación venosa central de oxígeno baja (SvO<sub>2</sub>). Sin falla renal al momento del ingreso al estudio, que pudieran aumentar niveles séricos de BNP, con compromiso de función respiratoria, relaciones PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menores de 200, y como dato importante niveles séricos de procalcitonina muy elevados, los cuales reflejan por si mismos la gravedad del proceso séptico infeccioso de origen pulmonar, abdominal, sanguíneo, tejidos blandos<sup>2,41</sup>.

Durante la sepsis grave y el choque séptico se presenta compromiso hemodinámico el cual se refleja con un patrón de hiperdinamia, caracterizado por Resistencias Vasculares Sistémicas disminuidas, Índice Cardiaco normal o aumentado, Frecuencia cardiaca elevada, ITVI aumentado, y que han sido las variables mas estudiadas como indicadoras directas del daño o lesión miocárdica durante la sepsis<sup>5</sup>. Por otra parte, la PCP es una variable que en diversos estudios ha sido directamente correlacionada con valores elevados de BNP y con mayor mortalidad, como en el estudio de Maeder y cols<sup>2,42</sup> Así mismo, la Saturación Venosa de Oxígeno, es un indicador de perfusión, también considerado como reflejo de la función cardiaca, y que ha sido empleado para valorar el grado de disfunción miocárdica y alteración en la perfusión tisular, no sólo en pacientes sépticos si no en todo paciente críticamente enfermo.

En nuestros resultados, al comparar las variables hemodinámicas (IRVS, IC, ITVI, PCP, FC) en los grupos A y B no se encontraron diferencias entre ambos, con apoyo de aminas vasopresoras a dosis altas, después de reanimación hídrica, lo cual es reflejo de la severidad del proceso séptico.

Las alteraciones del funcionamiento miocárdico en sepsis pueden estar relacionadas a anormalidades estructurales cardiacas, algunos marcadores bioquímicos han sido utilizados para el diagnóstico de disfunción miocárdica inducida por sepsis, como son el Péptido Natriurético Cerebral (BNP) y la Troponina I (TNI).

El BNP es una hormona que ha sido considerado como un marcador de disfunción miocárdica, relacionada a sepsis cuando se encuentra elevada<sup>39,41</sup> Nuestros resultados muestran que los niveles séricos de BNP se encuentran

aumentados en todos los pacientes con sepsis grave y choque séptico, sobrevivientes y no sobrevivientes; al ingreso y al primer día no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, sin embargo al 2º y 7º día si se observa diferencia significativa, esto puede estar relacionado en primer lugar al hecho de que la contractilidad miocárdica puede estar afectada por vasodilatación periférica y cambios en la precarga observadas en el choque séptico, y en segundo lugar a que en las fases tempranas de sepsis existe activación simpática que estimula el inotropismo y cronotropismo miocárdico y esto puede enmascarar la depresión miocárdica<sup>39</sup>, lo que puede explicar el no encontrar diferencias iniciales en ambos grupos, sin embargo con el paso de los días hay diferencia entre aquellos más graves y la sobrevida, (tabla 4 y Gráfica 1), lo cual refleja necesariamente la persistencia de proceso séptico persistente y la disfunción orgánica y la mayor gravedad y mortalidad final.

En relación a la elevación de la Troponina I en pacientes con disfunción miocárdica en pacientes sépticos, en nuestros resultados no encontramos ninguna diferencia entre sobrevivientes y no sobrevivientes (tabla 5), dicha elevación mencionada en estudios previos<sup>33,34,35</sup> se ha relacionado a aumento en la mortalidad. Nuestro estudio difiere completamente de aquellos en los que se documentó elevación de TPI, situación que nos ha llamado la atención, debido a que en ningún paciente aún con disfunción ventricular grave y elevación de BNP hasta de 3000, tuvo modificación en el nivel sérico de troponina I, por lo que consideramos que puede estar relacionado a la no existencia de daño estructural a nivel miocárdico.

El BNP puede ser un marcador de anomalía cardíaca en pacientes críticamente enfermos, sin embargo en nuestro estudio los valores séricos de BNP mostraron variaciones. Al dividir a la población en sobrevivientes y no sobrevivientes se encontró que los pacientes tuvieron datos demográficos, de gravedad, perfusión y hemodinamia, sin diferencias. De las variables basales, la única con diferencia estadística significativa es el nivel de lactato, el cual es considerado como un marcador de perfusión tisular, y actualmente es considerado de importante valor pronóstico para mortalidad en pacientes críticamente enfermos<sup>43</sup>. De los pacientes que no sobrevivieron, el periodo de mayor mortalidad se presentó dentro de las primeras 48hrs, correspondiendo con mayor puntaje de SOFA y valores elevados de BNP ( $p < 0.05$ ).

El BNP es una hormona que ha sido considerado como un marcador de disfunción miocárdica relacionada a sepsis, cuando se encuentra elevada<sup>41,39</sup>. Nuestros resultados muestran que los niveles séricos de BNP se encuentran aumentados en todos los pacientes con sepsis grave y choque séptico, sobrevivientes y no sobrevivientes, y como era esperado, las concentraciones mayores de 500pg/ml estuvieron asociadas a mayor mortalidad.

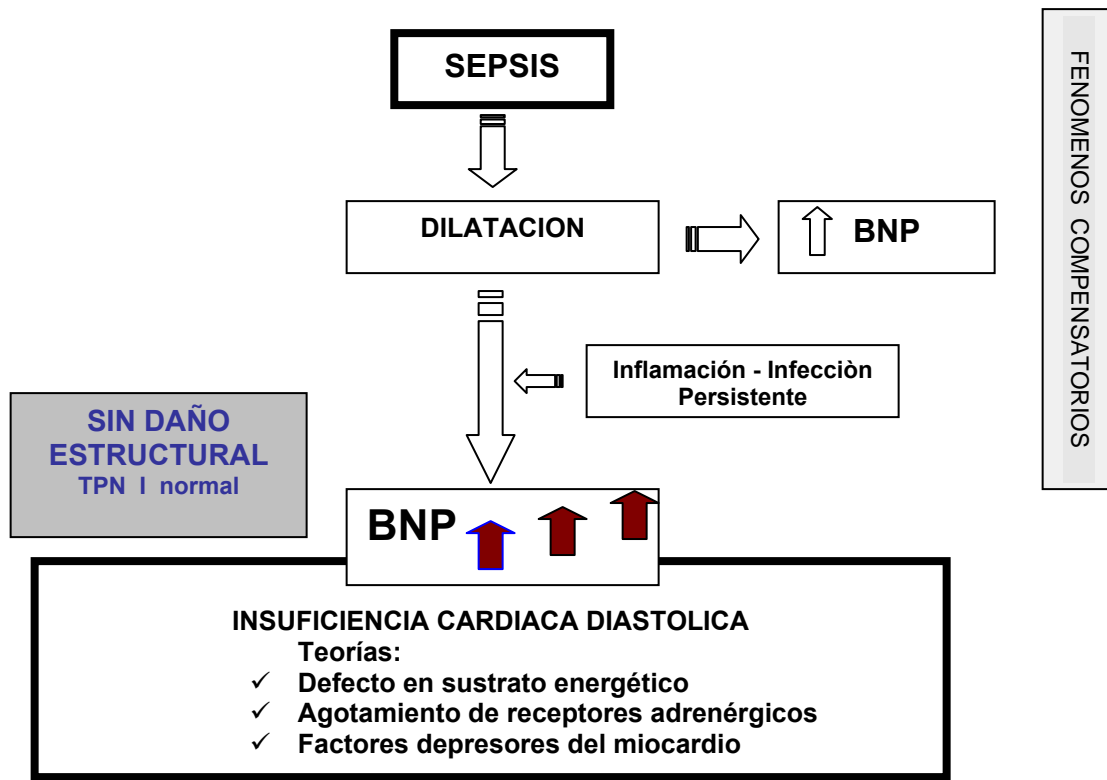
El BNP puede ser un marcador de anormalidad cardiaca en pacientes críticamente enfermos. En nuestro estudio al comparar a los pacientes con valores mayores y menores de 500ng/dl se encontraron diferencias significativas en la estancia hospitalaria, siendo mas corta en pacientes con valores mayores de 500ng/dl (9.5 vs 23 días) relacionada a mayor mortalidad. Charpentier y cols<sup>39</sup> observaron niveles séricos mayores en pacientes con función sistólica ventricular izquierda disminuida, que en aquellos con función conservada, en los días 2 y 3, con niveles séricos de BNP mayores en no sobrevivientes, con promedio de BNP mayor de 190ng/ml.

Por otra parte, en pacientes con BNP mayor de 500ng/ml, se observó diferencia significativa, en la cuenta de leucocitos, siendo mayor en el grupo de pacientes no sobrevivientes (13877 vs 20370,  $p=0.045$ ).

En pacientes con BNP mayor de 500ng/ml se observo diferencia significativa en ITVI e IC basales, lo cual refleja un grado mayor de disfunción cardiaca. Witthaut y cols.<sup>45</sup> encontraron una correlación inversa entre BNP e IC, y no encontraron correlación con ITVI ni con PCP; en contraste Tung y cols<sup>44</sup> no fundamentaron correlación entre concentraciones de BNP e IC ni con PCP. También se observó diferencia significativa en la SvO<sub>2</sub>, lo cual puede reflejar el mayor grado de alteración cardiaca en aquellos pacientes con valores basales mayores de 500ng/ml. De acuerdo a nuestros resultados, un incremento en los niveles séricos de BNP mayores de 500ng/dl aumenta la probabilidad de mortalidad, comparados con aquellos con valores menores de 500ng/dl.

Los pacientes con niveles séricos de BNP mayor de 500 ng/dl, mostraron niveles de PCT muy elevados. No existen estudios de correlación entre valores de procalcitonina y BNP en pacientes con sepsis grave y choque séptico.

**Figura 3. Fisiopatología de la depresión miocárdica durante la sepsis grave**



## CONCLUSIONES

- ❖ El 56% de los pacientes con choque séptico en nuestro estudio, tuvieron valor elevado de BNP mayor de 500 ng/dl al inicio.
- ❖ Los pacientes con BNP mayor de 500 ng/dl, tuvieron una mortalidad del 71%, en comparación al 28% de los que tenían un valor sérico menor.
- ❖ Esto demuestra que la elevación de BNP como producto de disfunción ventricular se asocia a mayor mortalidad.
- ❖ La literatura cita que es la dilatación ventricular lo que origina la secreción de BNP, por lo que más de la mitad de nuestros pacientes tenían dilatación, como mecanismo compensador.
- ❖ En pacientes con incremento progresivo de BNP, se asoció a disminución en el trabajo ventricular izquierdo y a mayor mortalidad.
- ❖ Pensamos que el desarrollo de disfunción ventricular esta relacionado a la persistencia de inflamación sistémica, originada por el no control del proceso infeccioso, y que fue corroborado por mayor leucocitosis y niveles muy elevados de procalcitonina.
- ❖ Los niveles séricos de troponina I, muestran que no existe daño estructural cardiaco, por lo que el incremento en BNP y desarrollo de disfunción cardiaca, está en relación al haber agotado los fenómenos compensatorios del corazón, con incapacidad de mejorar su contractilidad, al existir defectos en el sustrato energético celular, o muy probablemente al agotamiento de los receptores adrenérgicos por estimulación exógena y endógena excesiva, pero sobre todo a la presencia de respuesta inflamatoria, con la presencia de factores depresores del miocardio liberados durante el choque séptico.
- ❖ Y por ultimo es necesario citar que los pacientes que muestran dilatación ventricular, tienen mayor posibilidad de sobrevivir, pero al mismo tiempo, se puede afirmar que los pacientes con dilatación pueden tener una menor sobrevida, sino se controla la respuesta inflamatoria. Es decir es tan importante que aparezca dilatación ventricular como fenómeno compensatorio, pero de igual manera es fundamental controlar la fuente, para evitar un pronóstico adverso. No todos los que dilatan sobreviven. **Figura 3.**

## BIBLIOGRAFIA:

1. Parker MM. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Int Med* 1984; 100: 438-490.
2. Maeder Micha y cols. Sepsis- associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129: 1349-66.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated cost a care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-1310.
4. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, et al: Regional myocardial function and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56:978-985.
5. Ruiz BM, et al Reversible myocardial in critically ill, noncardiac patients: A review. *Crit Care Med* 2002; 30:1280-89.
6. Viellard Baron. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001:1775-1780.
7. Cain BS, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta synergistically depress human myocardial function. *Critical Care Med* 1999: 1309-1318.
8. Natanson C, et al. Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular prolife of human septic shock. *J Exp Med* 1989; 169:823-832.
9. Gellerich FN, et al. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of mitochondrial respiratory chain. *Shock* 1999; 11:336-341.
10. Fauvel H, et al. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *Am Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H1608-H1614.
11. Vincent JL, et al. Dobutamine administration en septic shock: Addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990; 18:689-693.
12. Richard J, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 2005;33:2752-2756.
13. Fink MP: Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:491-499.
14. Budinger GR, et al.: Hibernation during hypoxia and cardiomyocytes. Role mitochondria as the O2 sensor. *J Biol Chem* 1988; 273:3320-3326.
15. Nishino Y, et al. Ischemic preconditioning activates AMPK in a PKC-dependent manner and induces GLUT4 up regulation in the late phase of cardioprotection. *Cardiovascular Res* 2004; 61:610-619.
16. Hong MD, et al. Reversible myocardial dysfunction in sepsis and ischemia. *Crit Care Med* 2005; 33:2845-2846.
17. Parrillo JE, et al: Mechanisms of disease: Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993; 95:1072-1477.
18. Smith LW, et al: Inotropic sensitivity to [beta]-adrenergic stimulation in early sepsis. *AM J Physiol* 1988; 255:H699-H703.
19. Finkel MS: Effects of pro-inflammatory cytokines on the contractility of mammalian heart. *Heart Fail Rev* 1996; 1:203-210.
20. Sudoh T, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78-81.
21. Lemos JA, et al. B-type netriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet* 2003; 362:316-322.
22. King L, et al. Natriuretic peptide receptors and the heart. *Heart* 2002; 87:314-315.
23. Stein et al. Natriuretic Peptides: Physiology, Therapeutic Potential, and Risk Stratification in Ischemic Heart Disease. *Am Heart J* 1998;135(5):914-923.
24. Hunt et al. The role of the circulation in processing pro brain natriuretic peptide (proBNP) to amino-terminal BNP and BNP-32. *Peptides* 1997; 18(10):1475-1481.
25. Hunt et al. Inmune reactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP): a new marker of cardial impairment. *Clinical Endocrinology* 1997; 47:287-296.
26. Davis M, et al. Plasma Brain natriuretic peptide in assessment of acute dysnea. *Lancet* 1994; 343:440-44.



27. Cowie MR, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patient's with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350:1349-53.
28. Dao Q, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:379-85.
29. Muders et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1997; 134:442-449.
30. Yap BL, et al. Natriuretic Peptides, Respiratory Disease, and the Right Heart. *Chest* 2004; 126:1330-1336.
31. Skidmore LK, et al. Brain Natriuretic Peptide: A Diagnostic and Treatment Hormone for Perioperative Congestive Heart Failure. *J Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2004;18; 780-787.
32. Appleton CP, et al. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:426-40.
33. Ammann P, et al. elevation of troponin in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:965-969.
34. Maeder M, et al. Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction: Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides. *Chest* 2006; 129:1349-1366.
35. Ammann P, et al. Raised cardiac troponins. *BMJ* 2004; 328:1028-1029.
36. Bone RC, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-1655.
37. Annane D, et al. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63-78.
38. Levy MM, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250-1256.
39. Charpentier J, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during sepsis severe. *Crit Care Med* 2004; 32:660-665.
40. Poelaert J, et al. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:553-560.
41. Rudiger A, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patient's with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006; 34:2140-2144.
42. Bhalla V, et al. Evolution of B-type natriuretic peptide in evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1787-1789.
43. Rimachi R, et al. The prognostic value of oxygen-derived markers in circulatory shock. *Intensive Care Med* 2006; 32:S253.
44. Tung RH et al. B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1643-1647.
45. Witthaut R, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003; 29:1696-1702.
46. Mendez B. Depresión miocárdica en sepsis. *Rev Mex Anes* 2004; 27:S126-S127.