



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

¿ES ÚTIL EL PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO?

POR

DR. MANUEL ALFREDO ORTEGA SANCHEZ

TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA
OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

“MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO”

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. JESUS MARTÍNEZ SÁNCHEZ

PROFESOR ADJUNTO
DR. JOSÉ JAVIER ELIZALDE GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS
DR. MANUEL POBLANO MORALES



MÉXICO 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.

Dr. Jesús Martínez Sánchez
Jefe del Departamento de Medicina Crítica
Profesor Titular del Curso de Especialización
En Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Centro Medico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad Mexicana de Medicina U.N.A.M.

Dr. José Javier Elizalde González
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Profesor Adjunto del Curso de Especialización
En Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Centro Medico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad Mexicana de Medicina U.N.A.M.

Dr. Manuel Poblano Morales
Médico Adscrito del Departamento de Medicina Crítica
Centro Médico ABC
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por la vida que me regaló y darme la oportunidad de realizar mi sueño para ayudar a los demás.

Agradezco a mi Esposa por su apoyo, que sin ella mi vida estaría incompleta.

Agradezco a mis padres por haberme enseñado que en la vida hay que luchar y que nada se obtiene de manera sencilla.

Agradezco a mis hermanos, por que sé que a través de ustedes, Dios esta conmigo.

Agradezco al Dr. Jesús Martínez Sánchez por su amistad y ser el pilar en el desempeño de nuestra unidad y que me ha enseñado que la medicina es servicio y no lucro.

Agradezco al Dr. Juvenal Franco por ser amigo y enseñarnos que la clínica es siempre lo más importante para el manejo del paciente.

Agradezco a la Dra. Janet Aguirre por enseñarme que la medicina no es fácil y que para lograr nuestro objetivo, el conocimiento es nuestra mejor arma.

Agradezco al Dr. José Javier Elizalde por sus enseñanzas y por no enojarse cuando le derramé vino.

Agradezco al Dr. Manuel Poblano por ser mi amigo y confiar en mí, por su apoyo y por muchas horas que nos dedica en nuestra enseñanza.

Agradezco al Dr. Gustavo Sánchez por darme su amistad y por ese apoyo en cada guardia.

Agradezco al Dr. Samuel Gaxiola por sus enseñanzas en cada guardia.

Agradezco a José Villalobos, Manuel Ruiz y Gustavo Morales por haber sido parte importante en mi formación.

Agradezco a Marco Antonio Pérez por enseñarme a no darme por vencido a pesar de los tropiezos que nos pone la vida, por haber sido mi compañero al iniciar este camino que hoy finalizo.

A mis compañeros y amigos Vero, Maggy, Membreño, Monares y etulain por compartir todos los aciertos y errores, todas esas guardias, esas risas, esas lágrimas, momentos alegres, momentos difíciles, nuestros sueños, por ser como son. Gracias.

A Mariana quien es parte de nosotros y por darnos su amistad.

A Claudia Olvera, por esas charlas agradables y compartir esos momentos Mc. Gracias por todo.

A Bautista por ser amigo, por sus enseñanzas y hacerme ver que el paciente es un todo y que debemos conocer bien.

A Gilberto Camarena por su apoyo, su amistad, pero sobre todo por compartir sus conocimientos.

A Braulia Martínez por considerarme su amigo y ser parte de mi formación

A todos y cada uno de los residentes e internos que compartieron conmigo su amistad durante todo este camino y que han sido grandes personas y a las que siempre les guardaré un gran respeto y profundo agradecimiento por su apoyo.

A todos los médicos que fueron parte de mi enseñanza y formación, que me brindaron su apoyo, conocimientos, amistad pero sobre todo que confiaron y me tuvieron paciencia hasta el final.

A todo el cuerpo de enfermería de la unidad de todos los turnos, por ser tolerarme, pero sobre todo por su apoyo, compañerismo, su amistad, por escucharme y que sin ellas, el trabajo no sería divertido y la unidad no sería lo que es.

A todos los pacientes por ser la pieza fundamental en mi formación, por ser un libro en el que día a día aprendemos no solo a sanar, si no también, a vivir como ser humano ante el dolor y sufrimiento.

A todos ustedes GRACIAS y que Dios siempre esté a su lado.

DEDICATORIAS

Esta Tesis no solo es fruto de mi trabajo y dedicación. Esta Tesis es fruto del sacrificio que cada una de las personas que me rodean han hecho para apoyarme y que mi sueño, también ha sido el suyo.

Dedico esta Tesis a:

Mi Esposa Alma, por todo el sacrificio que ha sido para nuestro matrimonio, por su comprensión, pero sobre todo su amor. TE AMO!!!!

Mi Mamá, por ser una mujer tan fuerte y que sin su trabajo y cariño no sería la persona que ahora soy. Gracias mamá!!

Mi Padre, por ser una parte importante en mi vida.

Mi hermano Dany, por ser alguien tan grande y al que siempre llevo en el corazón.

Mi Hermana Katy, por hacerme compañía, ser mi amiga y ser parte de mi.

Mi Hermana Angie, por ser mi compañera, mi amiga y mi confidente.

Mis Hermanos por creer en mi y ser parte de mis sueños, los quiero mucho.

Mi Nono, por ser un ejemplo de trabajo y perseverancia.

Mis abuelos que siempre están cuidándome y que nunca olvidaré.

A toda mi familia en general por ser parte de mi vida.

A mis maestros que me han apoyado y que han creído en mí. Gracias por su enseñanza.

A mis compañeros que me han apoyado y me han compartido no solo momentos agradables, también tristes y difíciles.

A los pacientes que sin ellos, no habría conocido el lado humano que llevo dentro.

A todos y cada uno de ellos, GRACIAS!!

INDICE

Introducción.....	1
Antecedentes	24
Justificación	25
Objetivo	26
Hipótesis	26
Métodos	27
Análisis Estadístico	30
Resultados	31
Discusión	43
Conclusiones	51
Bibliografía	52

RESUMEN

La sepsis con disfunción miocárdica se asocia con incremento en la mortalidad. Estudios clínicos han mostrado relación directa entre nivel sérico de BNP y mortalidad en pacientes no sépticos.

OBJETIVO Determinar el valor pronóstico del BNP en pacientes con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico.

METODOLOGIA Estudio prospectivo, longitudinal y observacional. Incluyó pacientes (p) con sepsis grave y choque séptico de Enero 2006 a Junio 2007, en el Departamento de Medicina Crítica "Dr. Mario Shapiro", del Centro Médico ABC, excluyendo a aquellos con cardiopatía previa, hepatopatía, falla renal crónica, TEP y EPOC. Se midieron EDAD, APACHE II, SOFA, lactato, SvO₂, parámetros hemodinámicos y BNP, y se registró la mortalidad. Se dividieron en dos grupos según BNP: Grupo A < 500 ng/dl y Grupo B ≥ 500 ng/dl. Los resultados fueron analizados por prueba T de student y U de Mann-Whitney.

RESULTADOS Fueron 39 p: 24 (62%) hombres y 15 (38%) mujeres. La edad promedio fue de 61 ± 17 años. Grupo A: 25 p (65%) y Grupo B: 14 p (35%). Los resultados fueron: SvO₂ 75±9 vs 60±16 (p=0.006), PCP 17.25±5.7 vs 23.25±5 (p=0.043), IC 4.13±1.5 vs 2.77±0.63 (p=0.015), PVC 13.3±5.5 vs 15±5 (p=0.466), ITVI 32.37±13.7 vs 23.7±6.5 (p=0.128), FEVI 62.8±8 vs 55±8 (p=0.05). La mortalidad fue de 28% en el primer grupo y 42% en el segundo.

CONCLUSION El nivel de BNP ≥ 500 ng/dl al ingreso se asoció a trastornos de función cardiaca, con mayor mortalidad, pero sin ser predictor significativo de esta.

Palabras Claves: Peptido Natriurético Cerebral. Disfunción miocárdica. Choque séptico.

¿ES ÚTIL EL PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO?

INTRODUCCION

La respuesta inflamatoria del cuerpo humano ante un proceso infeccioso es compleja, y no sigue un patrón predecible. Hace más de 2000 años, se describieron 5 eventos cardinales que caracterizaron dicha respuesta, (originalmente descritas por Celso), que incluían: rubicundez, dolor, calor, tumor y pérdida de la función. En 1992 estos eventos se definieron como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS por sus siglas en inglés) o sepsis cuando se asocia a un proceso infeccioso conocido o sospechoso.

La palabra sepsis se deriva del griego "*Pepsis*" que significa "bueno", y está asociada al proceso natural de maduración y fermentación; por el contrario, la palabra "*Sepsis*" es indicativo de un proceso "malo" y sinónimo de putrefacción como característico de mal olor. En el siglo XIX, Pasteur concluyó que la putrefacción tenía un origen bacteriano. La palabra "Shock" proviene del francés "*Choquer*" término acuñado basado en la coalición de las defensas corporales versus el organismo invasor, siendo lo anterior la fisiopatología del choque séptico.¹

En 1992, la SCCM/ESCCM/ACCP (Consenso Americano-Europeo), unificó criterios diagnósticos y prácticos en torno a la respuesta inflamatoria y sepsis^{2,3}:

SEPSIS

Definida como un síndrome clínico, es el resultado de una respuesta sistémica a un proceso infeccioso, modulada por vías inflamatorias y anti-inflamatorias, iniciadas posterior a la exposición de un agente infeccioso, con una respuesta amplificada de leucocitos polimorfonucleares, monocitos, macrófagos y células endoteliales, los cuales liberan mediadores activos como óxido nítrico y factor activador de plaquetas, además de liberación de citocinas como Factor de Necrosis Tumoral Alfa (FNT α) e interleucina-1 (IL-1), siendo éstas últimas dos, las primeras en ser liberadas, además citocinas anti-inflamatorias, como son: IL-10 y el receptor antagonista de IL-1. Esta serie de eventos culminan en el síndrome de respuesta inflamatoria que se asocia a una morbilidad importante, y es una causa de muerte frecuente en las unidades de cuidados intensivos.

Cuando la sepsis no se logra delimitar o cuando los órganos fallan (disfunción cardiovascular, respiratoria, renal, hepática, hematológica), ésta puede progresar a sepsis grave y choque séptico. La mortalidad es debido al choque séptico refractario y a la presencia de disfunción orgánica múltiple (DOM). Este síndrome es ocasionado por patógenos (bacterias, virus y/o parásitos), capaces de disparar la respuesta inmune así como liberación de citocinas que regulan las reacciones pro y anti-inflamatorias. Este estado inflamatorio induce daño tisular, producción de radicales libres, así como muerte celular programada de células inmunes y endoteliales ⁴.

El deterioro progresivo de forma individual de cada órgano dentro de las primeras 48 horas, en presencia de sepsis, es un predictor de mortalidad, y el mejoramiento de la función (cardiovascular, renal, respiratoria) en el primer día en relación al

estado inicial del proceso séptico predicen mejoría en sobrevivencia. La mejoría incluso al segundo y tercer día ha mostrado ser indicativa de menor mortalidad ⁵. Por lo anterior, la intervención temprana es esencial para prevenir la aparición de disfunción orgánica múltiple, y se sugiere el tratamiento dirigido, con metas tempranas (en las primeras 6 horas de detección de la sepsis) lo cual ha demostrado una disminución importante de la mortalidad a 28 y 60 días ⁶.

La mortalidad asociada a sepsis severa es del 25 al 30% y del 40 al 70% para el choque séptico, y se incrementa de un 15 a un 20% por cada falla orgánica adicional. La presencia de dos fallas orgánicas en un estado de sepsis grave, se asocia a mortalidad del 30 al 40% ⁷. La disfunción cardiovascular se desarrolla en el 40% de los pacientes con sepsis, incrementando la mortalidad del 20 al 70% ⁸.

DISFUNCIÓN CARDIOVASCULAR

Si el estímulo inflamatorio es intenso, progresivo y persistente con una pérdida en la homeostasis, se presentan efectos sobre el sistema cardiovascular, manifestado por el choque séptico. La depresión miocárdica asociada a sepsis es una manifestación de la disfunción cardiovascular en el paciente con sepsis.

Por muchos años, se comentó que la sepsis se asociaba a una disminución global de la perfusión miocárdica resultando en una lesión isquémica sobre el corazón séptico. Sin embargo, el modelo de choque endotóxico no muestra este mecanismo de disfunción miocárdica, pues la circulación coronaria se muestra normal o elevada durante el estado de sepsis ⁹.

En los años 40's, Wiggers describió un factor depresor del miocardio circulante, dicha disminución ha sido demostrada por depresión directa e indirecta del miocardio secundario a la liberación de sustancias por dichos patógenos ¹⁰.

El estado de choque se define como mala distribución del flujo sanguíneo, lo cual resulta en falla del aporte y/o de la utilización de oxígeno, originando disoxia tisular. La hipotensión (PAS <90 mmHg o la disminución de PAS de 40 mmHg de la basal o Presión Arterial Media (PAM) <65 mmHg) que generalmente se encuentra presente, puede no ser necesaria para definir el estado de choque ¹¹.

El estado de choque durante la sepsis en más del 90% de los pacientes, se comporta como un estado de choque hiperdinámico ¹².

Los pacientes críticos, en especial los sépticos, presentan un elevado nivel de estrés y a nivel cardiaco se ve afectado por la presencia de taquicardia que aumenta más el estrés cardiaco¹³.

La disfunción cardiovascular dentro del choque séptico descrita por Parrillo, presenta la vía descrita en la **Fig. No. 1**.

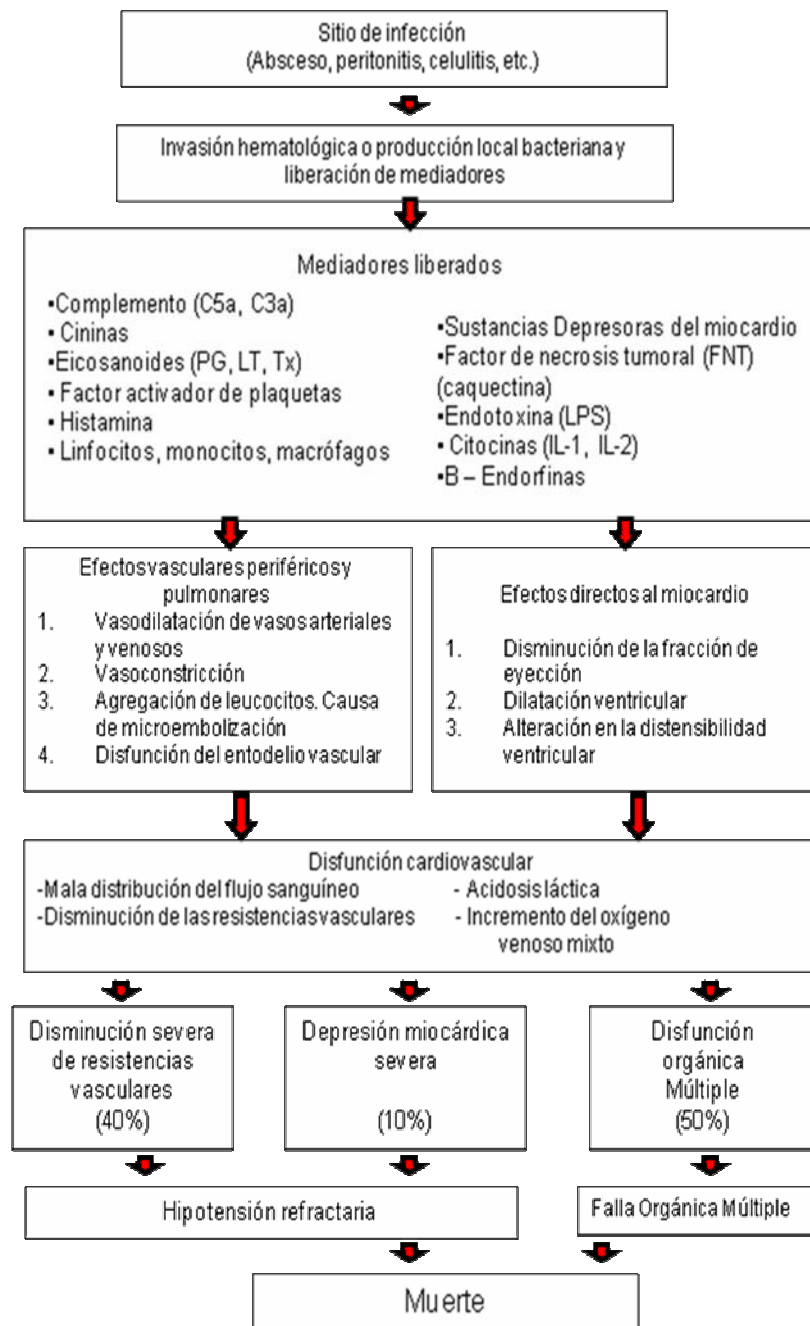


Fig. No. 1. Patogénesis del choque séptico y de la disfunción miocárdica¹⁴. Adaptado de Parrillo, JE.

MECANISMOS DE DISFUNCIÓN CARDÍACA INDUCIDA POR SEPSIS

Respuesta inflamatoria en el corazón del paciente con sepsis

La isquemia miocárdica seguida por reperfusión puede presentar un período transitorio de contractilidad deprimida; de igual forma, existen condiciones no isquémicas que se han asociado con depresión miocárdica reversible tanto en modelos animales como humanos. La sepsis muestra cambios reversibles ante una depresión miocárdica que comparte 3 características fisiopatológicas con la isquemia y la falla cardíaca: Activación de mediadores inflamatorios, depresión miocárdica reversible y desensibilización β -adrenérgica (down-regulation)¹⁵.

El lipopolisacárido (LPS) es el responsable de desencadenar la cascada inflamatoria en las infecciones causadas por Gram negativos; y en el caso de los Gram positivos el responsable es el peptidoglicano. En los Gram negativos, donde el LPS se une a la proteína de enlace (LBP por sus siglas en inglés) que es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado. Este complejo LPS-LBP ejerce su actividad al entregar los LPS a un receptor de membrana denominado CD14, localizado en la superficie de macrófagos, monocitos y neutrófilos. Dicho receptor puede estar ausente; sin embargo, se ha encontrado que el LPS estimula a las células endoteliales por medio de la forma soluble del receptor CD14¹⁶. **Fig. No. 2.**

Este receptor carece de dominio intracelular y por tanto, es incapaz de iniciar por si mismo la respuesta celular, requiriendo de la unión con proteínas transmembrana como los receptores TLR¹⁷. Los receptores TLR-2 reconocen a los peptidoglicanos de las bacterias Gram positivas y los TLR-4 a los LPS de los Gram negativos.

Dicha unión estimula señales intracelulares, incrementando la activación del Sistema Tirosina Cinasa; ésta a su vez activa el promotor proinflamatorio óxido sensible y factor nuclear (NF)- κ B¹⁸. Esta molécula se encuentra localizada en el citoplasma y está compuesta por DNA y proteínas p65, p52 y p50, manteniéndose inactiva o latente debido a la sub-unidad inhibitoria I κ B, que se encuentra unida al factor NF- κ B. La liberación del NF- κ B se consigue por fosforilación de la Serina Cinasa y degradación proteolítica del I κ B, proceso que ocurre secundario a estímulos ocasionados por reacción de estrés oxidativo, LPS, IL-1 β , FNT α , C5, etc. Una vez activado el dímero NF- κ B, viaja del núcleo al genoma donde estimula al RNAm para la síntesis de genes que codifican citocinas proinflamatorias como FNT α , IL-1 β , moléculas de adhesión, complemento, así como enzimas proinflamatorias como óxido nítrico (ON) sintetasa inducible y ciclooxigenasa-2¹⁹.

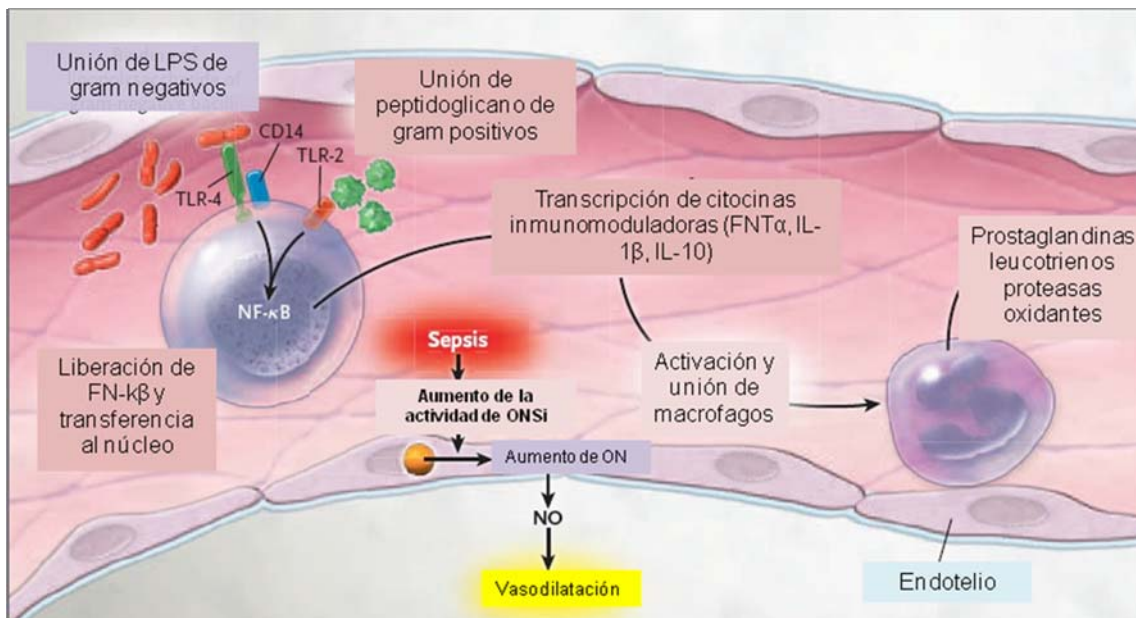


Fig. No. 2. Esquema adaptado que resume el inicio de la respuesta inflamatoria secundaria a la sepsis¹⁶.

Citocinas en disfunción cardiaca

Como hemos visto, la sepsis se asocia a una activación generalizada de la respuesta inflamatoria del huésped, como la expresión sistémica de las vías proinflamatorias con respuesta intravascular excesiva, ocasiona la liberación de citocinas a nivel local y produce elevaciones sostenidas con niveles séricos máximos de citocinas proinflamatorias (FNT α) e inmunomoduladoras (IL-6) que se han identificado en aquellos pacientes que desarrollan DOM y muerte. El FNT α , y la IL-1 juegan un papel importante mediando los efectos hemodinámicos en la sepsis y choque séptico. Estas citocinas se conocen como sustancias depresoras del miocardio (SDM)²⁰. El FNT α y la IL-1 han mostrado desacoplamiento con receptores agonistas de adenilato ciclasa, que implican la función de la proteína G en la acción directa e indirecta de las citocinas sobre el corazón. La depresión miocárdica de los canales de calcio tipo L mediada por proteína G es inducida por IL-1, de igual forma el GMPc es mediado por efecto de ON⁻ sobre los mismos canales de calcio tipo L¹⁵.

Disfunción Mitocondrial

En los pacientes sépticos existe daño estructural mitocondrial, el cual se asocia a consumo de oxígeno reducido, sugestivo de una alteración en la función respiratoria a éste nivel, el cual sólo se ha visto en fases tardías de la sepsis.

Existe una interrupción de la fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria que condiciona una imposibilidad de la célula para el uso de oxígeno con hipoxia celular y disminución en la producción de la producción de ATP²².

La permeabilidad de la membrana mitocondrial favorece la disfunción cardíaca por lo que la conservación ó restauración de dicha permeabilidad mejora la respiración mitocondrial, restaurando por lo tanto, la función cardíaca²¹.

Miocardio Hibernante

La respuesta del miocardio ante la sepsis es similar a la depresión del miocardio asociada a isquemia. Tanto el miocardio hipoperfundido como el miocardio séptico, es un miocardio disfuncional pero preservando el ATP celular. Durante la isquemia y la hipoxia, existen células hipocontráctiles reversibles que mantienen su viabilidad mediante un consumo de oxígeno con regulación a la baja, requerimientos de energía y demanda de ATP; todo esto es una respuesta adaptativa que genera un miocardio hibernante. La diferencia entre un miocardio asociado a la sepsis y un miocardio isquémico, es el empeoramiento de la utilización y no en el aporte del oxígeno, siendo así, la disminución del aporte de oxígeno lo que lleva a un estado de hibernación. Los niveles de ATP se preservan en la sepsis, debido a un bloqueo en la fosforilación oxidativa que reduce la demanda de ATP a nivel de la célula miocárdica.

La hibernación es un mecanismo adaptativo de los cardiomiocitos para mantenerse viables durante la hipoxia, aún cuando en este existe disfunción cardíaca demostrada por la disminución del gasto cardíaco y el volumen sistólico debido a disfunción ventricular²².

Disfunción Contráctil

Los receptores β 1-adrenérgicos en el corazón son responsables de la activación del proceso de acoplamiento contracción-excitación, la cual es fundamental en la función mecánica del corazón. La estimulación de dichos receptores aumenta el AMPc que activa a la protein-kinasa A, seguido de la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, incrementando así los niveles de troponina C y su afinidad al calcio²³. La reducción del calcio citosólico reduce la contractilidad durante la sepsis tardía²¹. No se ha demostrado, ningún defecto intrínseco en la regulación del calcio durante la sepsis, y su administración exógena no modifica la función miocárdica²⁴.

De los cambios metabólicos descritos en pacientes con disfunción miocárdica asociada a sepsis, muestran que hay mayor consumo de lactato como sustrato durante el choque séptico²⁵. De hecho, la producción de lactato en pacientes con sepsis es secundaria a un incremento en los niveles de glucosa debido a resistencia a la insulina, favoreciendo la glucólisis y el ciclo glucosa lactato, perpetuando la hiperlactatemia.²⁶

Si la hipoperfusión coronaria fuese responsable de la depresión miocárdica, uno esperaría encontrar un flujo coronario inadecuado, con aumento en la producción de lactato miocárdico; sin embargo, en pacientes con sepsis, el flujo coronario se encuentra elevado, particularmente en frecuencias cardíacas altas, existiendo extracción de oxígeno arterial reducido con una presión de oxígeno del seno coronario aumentada²⁷. El flujo coronario en el choque séptico no es determinado por las necesidades de oxígeno a nivel miocárdico, es determinado por la demanda de oxígeno periférico.

CAMBIOS HEMODINAMICOS

A principios de los 80's ya se conocía que la sepsis producía un efecto sobre la función miocárdica, donde se apreciaba un estado hiperdinámico, con un aumento en el gasto cardiaco ante una precarga y poscarga disminuida.

Calvin y cols. observaron que la depresión de la contractilidad no es un hallazgo en la fase temprana de la sepsis y que el estado hiperdinámico depende de una adecuada precarga²⁸, desde entonces los puntos para definir las anomalías cardiovasculares en el choque séptico se enfocaron en la vasculatura periférica y la disfunción cardiaca, que usualmente se define como índice cardiaco bajo; sin embargo, como la mayoría de los pacientes con sepsis presentaban gastos cardiacos elevados, los casos reportados con un índice cardiaco bajo pudieran representar la coexistencia de hipovolemia en un choque séptico.

El estudio de Parker y Parrillo²⁹ comenta que la depresión miocárdica se observa con una disminución en la fracción de eyección (< 40 %) y dilatación ventricular durante la fase temprana de la sepsis, incluso en la presencia de un índice cardiaco normal o elevado. Si los pacientes sobrevivían, la depresión miocárdica revertía en un periodo de 7 a 10 días después del episodio de choque séptico. Además concluyen que todos los pacientes con choque séptico pueden desarrollar depresión cardiaca.

De igual forma Reilly y cols. relacionaron la presencia de sustancias en pacientes con choque séptico asociadas a disfunción miocárdica (sustancia depresora del miocardio). Ellos encontraron que ante la presencia de dicha sustancia, los

pacientes tenían una fracción de eyección más baja, una mayor presión capilar pulmonar, mayor dilatación del ventrículo izquierdo y alteración de la distensibilidad diastólica ventricular³⁰.

Durante el choque séptico el volumen sistólico se encuentra comprometido por disminución de la contractilidad ventricular tanto derecha como izquierda inducida por sepsis, esto es compensado por la presencia de taquicardia y un incremento en la distensibilidad del ventrículo izquierdo con incremento de la precarga ventricular, con un gasto cardiaco menor al normal. Posterior a una reanimación hídrica se compensan los mecanismos de fuga capilar, capacitancia venosa y resistencia pulmonar, restableciéndose el retorno sanguíneo del ventrículo izquierdo con corrección de la distensibilidad ventricular, compensada por la disminución de la fracción de eyección, la cual incrementa según se incrementa el llenado ventricular izquierdo¹, encontrando que la reducción sistémica del flujo sanguíneo se preserva en el miocardio³¹.

DEPRESION MIOCÁRDICA

La depresión miocárdica asociada a sepsis es una manifestación de la disfunción cardiovascular en el paciente con sepsis. En pacientes no sépticos (isquémicos) la disfunción miocárdica se encuentra dada por el daño por reperfusión, manifestándose clínicamente como miocardio aturdido e hibernante.

Esta hibernación puede llevar a disfunción sistólica o diastólica y a una disminución de la distensibilidad ventricular.

En pacientes con cardiopatía isquémica la disfunción sistólica se define como déficit de la contractilidad, con una disminución del volumen sistólico y del gasto cardiaco, evaluada clínicamente por eco cardiografía, con una fracción de eyección menor de 45%.³²

La falla en el incremento de la distensibilidad en pacientes sépticos, resulta en la imposibilidad de mantener un volumen sistólico y por ende, un gasto cardiaco. **Fig. No. 3.** Estos cambios se muestran tanto en ventrículo izquierdo como en el ventrículo derecho, independientemente de la presión arterial pulmonar.

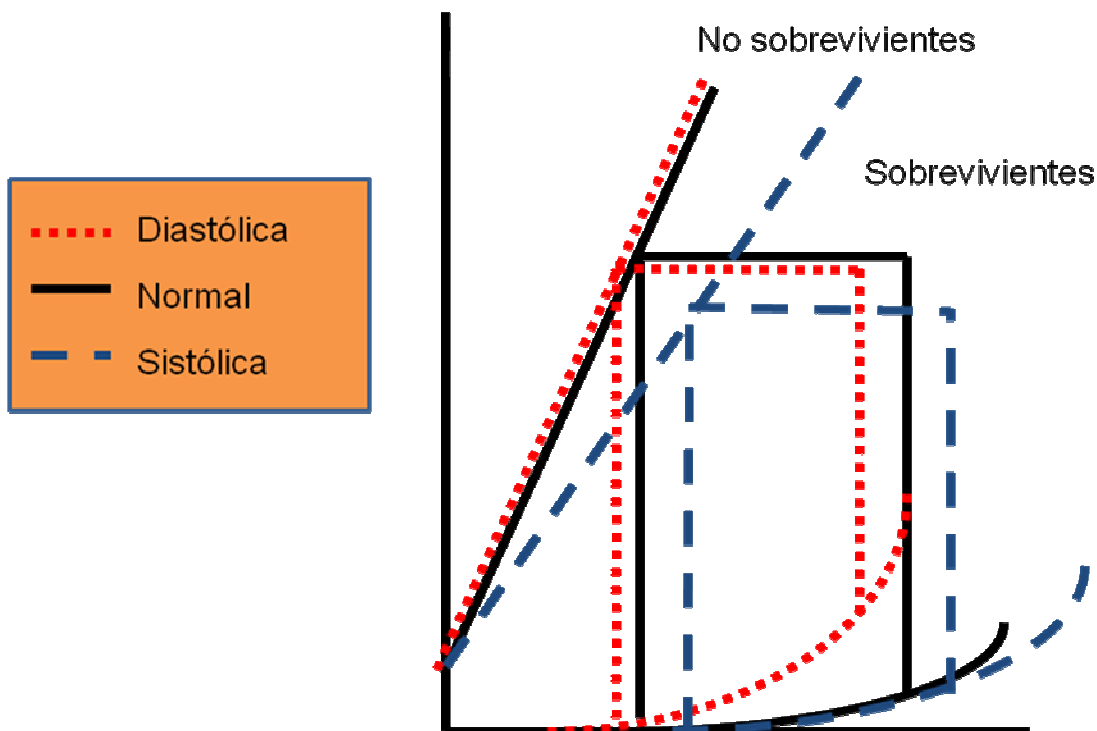


Fig. No. 3. En este gráfico observamos una curva de presión-volumen a nivel cardíaco, representando una curva normal, curva en pacientes sobrevivientes que muestran dilatación con disfunción sistólica y no sobrevivientes, en donde no se muestra dilatación de las cavidades cardíacas, durante el choque séptico.

FUNCION VENTRICULAR EN SEPSIS

En los no sobrevivientes, tanto la fracción de eyección como el volumen diastólico final del VI se mantienen normales hasta la muerte³³. Ognibene y cols. compararon la respuesta a infusión de líquidos en pacientes con sepsis y choque séptico, observando que existe una menor respuesta o menor cambio en el índice de trabajo del VI. Observó también que en los pacientes sépticos hay un aumento del índice de trabajo del VI con menor volumen diastólico final del VI que en los pacientes con choque séptico, donde existe un aumento en el volumen diastólico final³⁴.

Ishihara y cols. observaron en estudios animales que la contractilidad medida por elastancia se encuentra aumentada en las primeras 2 hrs de la endotoxemia y posteriormente a las 4 hrs de ella, comienza a deprimirse, y que después de las 8 hrs se encuentra disminuida con relación a la basal, y que puede ser representativa en humanos³⁵.

Mathru observó en estudio guiado por ecocardiograma sobre el llenado ventricular, cambios en el funcionamiento cardiaco en respuesta a una reducción de la poscarga ventricular izquierda y no a las alteraciones de llenado diastólico³⁶.

FUNCION VENTRICULAR DERECHA

Tanto la función del VI como del VD en el choque séptico no pueden ser tomadas de manera similar, ya que el ventrículo derecho tiene diferentes influencias a las del ventrículo izquierdo. En la sepsis el VD cuenta con una poscarga elevada debido a un incremento en las resistencias pulmonares, la mayoría de las veces asociada a lesión pulmonar aguda/SIRPA, con la consecuente disminución del gasto cardíaco del VD. Parker y cols.³⁸ observaron que la disfunción del ventrículo derecho ocurre independientemente de la resistencia vascular pulmonar y de la presión arterial pulmonar, sugiriendo que el incremento de la poscarga ventricular derecha no es una causa de la depresión ventricular derecha, incluso la función ventricular derecha e izquierda presentaron patrones similares, siendo que el choque séptico afecta a ambos ventrículos simultáneamente con patrones de disfunción similares.

También se ha observado que la disfunción sistólica del ventrículo derecho se relaciona con una disminución en la fracción de eyección con presencia de dilatación del ventrículo derecho en pacientes con reanimación hídrica³⁹.

FACTORES CARDIOVASCULARES PRONOSTICOS EN CHOQUE SEPTICO.

Sabemos que el índice cardíaco bajo predice aumento en la mortalidad, y que la disminución de la fracción de eyección del VI y el incremento del índice de volumen diastólico final del VI es una característica en sobrevivientes de choque séptico, esto último puede corresponder a un cambio adaptativo en respuesta al

estrés cardiovascular más que una manifestación de daño. Parker y cols. reportaron que la frecuencia cardiaca < 106 latidos por minuto predice un resultado favorable, algunos otros parámetros a las 24 hrs del choque séptico llegan a predecir sobrevida como IVRS > 1529 dinas.s.cm/m, la disminución > 18 latidos en la frecuencia cardiaca así como una disminución del IC > 0.5 L/min/m⁴⁰. Por último, la falta de respuesta a dobutamina es otro parámetro de mal pronóstico en los pacientes con choque séptico⁴¹.

VALORACION DE LA DISFUNCION MIOCARDICA

La disfunción miocárdica puede valorarse al pie de la cama mediante una evaluación hemodinámica completa ya sea por medición con catéter de arteria pulmonar o por termodilución transpulmonar, o bien por ecocardiograma. La medición del gasto cardiaco es útil para estudiar el impacto de la disfunción miocárdica, junto con la medición combinada de los índices de contractilidad y de las presiones o volúmenes intravasculares.

La ecocardiografía pese a que es fácil de realizar y no es invasiva, es dependiente del operador.

La RMN aunque es un método no invasivo y tiene mayor resolución así como puede medir gasto cardiaco, volumen sistólico, no se cuenta en todos los centros hospitalarios y el traslado del paciente dificulta su uso⁴². Por lo que existen ya biomarcadores para valorar la función cardiaca que son prácticos y se pueden usar en todos los servicios de urgencias y terapia intensiva apoyándonos de forma inicial en la evaluación de pacientes con falla cardiaca.

PEPTIDOS NATRIURETICOS

Como acabamos de mencionar existen biomarcadores para determinar función miocárdica, en las últimas décadas se han medido enzimas musculares como marcadores de daño miocárdico y en los últimos años, la troponina ha mostrado ser más específica para esto; sin embargo, sabemos que la cardiopatía isquémica condiciona falla cardíaca y que este daño ha sido evaluado por muchos años de forma clínica y que el estudio de dicha entidad ha desarrollado el redescubrimiento del sistema péptido natriurético y su efecto sobre la estructura y función miocárdica.

El corazón es un importante órgano endócrino que junto con otros sistemas fisiológicos es capaz de llevar el control hídrico, pues produce hormonas peptídicas que reciben el nombre de hormonas péptidas natriuréticas, estas hormonas son ANP (péptido natriurético auricular) BNP (cerebral) y ambas son originadas a nivel cardíaco, y existe un péptico C relacionado de forma estructural con el ANP y BNP, que se origina a nivel endotelial y el D recientemente aislado en serpientes⁴³.

Estos péptidos cuentan con receptores identificados como receptores de péptidos natriuréticos (RPN) y son específicos para cada péptido: RPN-A, RPN-B y RPN-C. Estos receptores (RPN-A y B) son miembros del receptor guanidil ciclasa y que regulan la respuesta por medio de la síntesis y acumulación intracelular de GMPc, mientras que el RPN-C es un receptor libre para los péptidos natriuréticos circulantes. Los péptidos natriuréticos circulantes, también son metabolizados por a fragmentos inactivos por una endopeptidasa neutral⁴⁴.

La secreción de ANP en sanos proviene de la aurícula y en pacientes con falla cardíaca proviene tanto auricular como ventricular, y el BNP es secretado a nivel ventricular en sanos y en falla cardíaca, estimuladas por la sobrecarga de volumen y por consiguiente por un estado de estrés de la pared, dilatación ventricular o incremento de las presiones y también por la presencia de una presión y volumen sanguíneo bajos.

Estas hormonas son un potente diurético, natriurético y ejerce acciones relajantes sobre el músculo liso de la vasculatura, así como también, son antagonistas naturales del sistema nervioso simpático y del sistema renina angiotensina ⁴⁵.

El BNP es derivado de un precursor preproBNP de 134 aminoácidos, que origina el N-terminal ProBNP de 108 aminoácidos que se une a una serina proteasa produciendo un péptido de 32 aminoácidos denominado BNP, la cual es activa y una inactiva denominada NT-proBNP, ambas presentes en el miocardio y en el plasma, y su descomposición se lleva a cabo en el miocardio. **Fig. No. 4.**

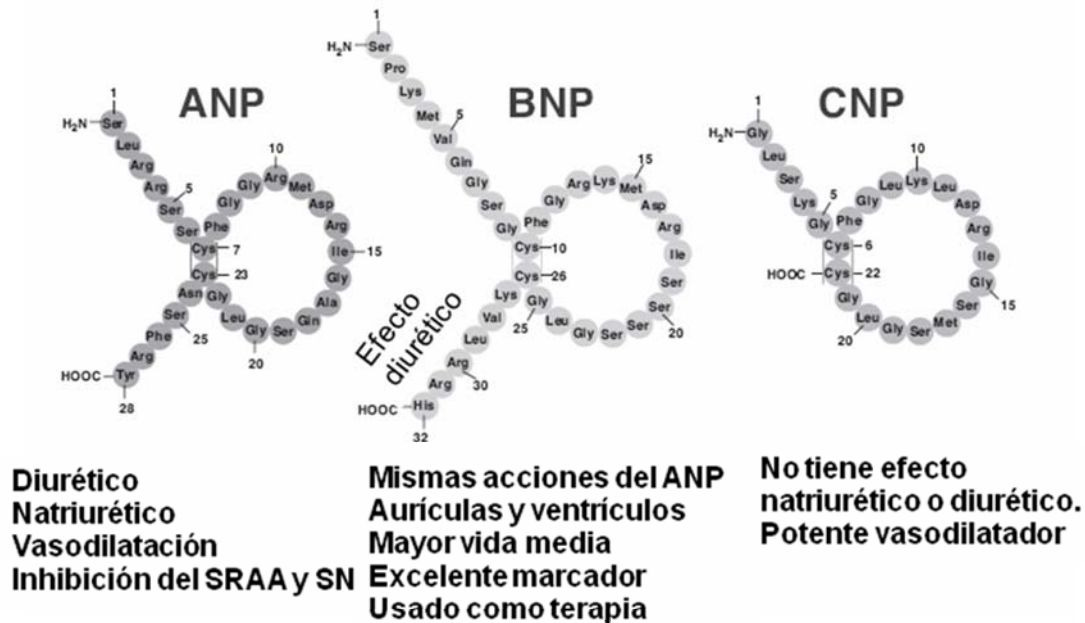


Fig. No. 4. Estructuras moleculares de los péptidos natriuréticos, note la presencia de una cadena de aminoácidos que tiene como objeto dar el efecto diurético ⁴⁵.

La producción y secreción de BNP puede ocurrir a nivel genético. El BNP se libera de forma más rápida que el ANP en una sobrecarga aguda, sugiriendo que el BNP puede jugar un papel de “*neurohormona de emergencia*” contra casos de sobrecarga, y tiene una sobrevivencia de 15-20 minutos, debido a una menor afinidad a los receptores; el NT-proBNP tiene una vida media de 70 min, 15 veces mayor que el BNP ^{43,44}.

Las concentraciones ventriculares del RNAm del BNP, se incrementan por la presencia de sobrecarga cardiaca, siendo el estrés de la pared el principal estímulo, que es directamente proporcional a la expansión de volumen ventricular, sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular.

El BNP a comparación del ANP no se almacena, siendo necesario un estímulo más prolongado.

La función fisiológica principal de los péptidos natriuréticos es la homeostasis y protección del sistema cardiovascular de los efectos de sobrecarga de volumen. Después de su liberación a la circulación, los efectos del BNP y ANP son modulados por sus receptores, que una vez unidos a ellos, estimulan a la guanilato ciclasa, presente en varios tejidos, incluyendo al endotelio de vasos grandes y el cerebro para RPN-B. Esta comunicación transmembrana cataliza la conversión de GTP a GMPc que tiene una acción vasodilatadora potente y que actúa como segundo mensajero para los péptidos natriuréticos.

A partir de ello, el BNP también favorece el paso de líquido intravascular al intersticio, produciendo disminución del volumen intravascular y de la presión sanguínea. El BNP, es también un antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona, debido a la retención de sodio, vasoconstricción y retención de volumen; inhibe la liberación de renina a nivel renal y de la aldosterona a nivel suprarrenal⁴⁵. **Fig. No. 5.**

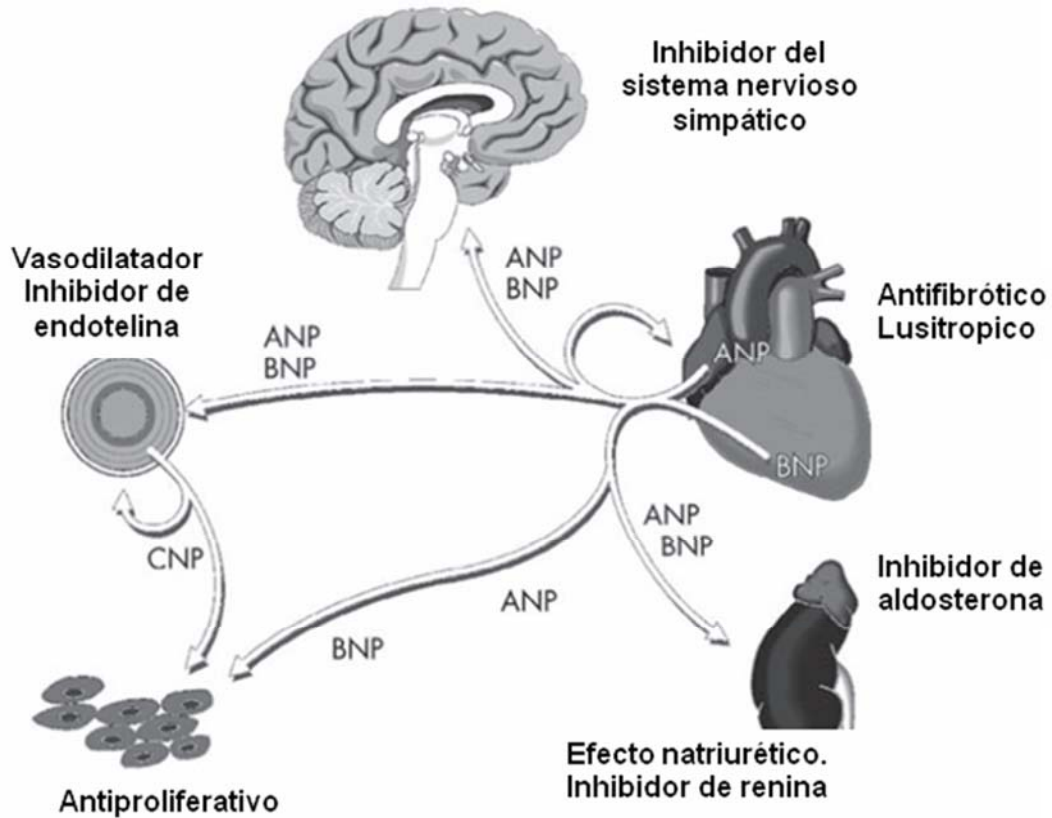


Fig. No. 5. Interacción del sistema péptido natriurético con el corazón, riñón, vasculatura y el sistema renina angiotensina aldosterona⁴⁵.

En resumen, el BNP actúa sobre neurohormonas, presentando efectos hemodinámicos y con acción tubular. **Fig. No. 6.**

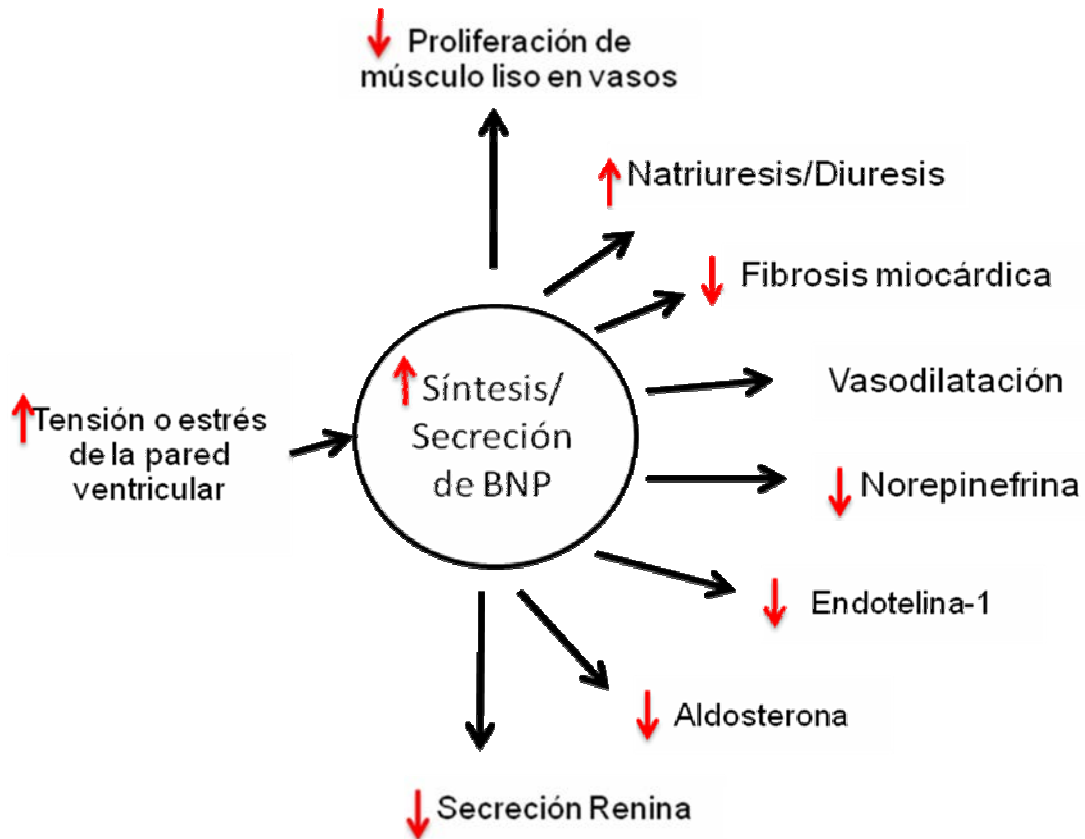


Fig. No. 6. Fisiología del BNP en la falla cardíaca⁴⁴. El factor liberador de BNP y sus efectos hormonales y cardíacos.

El BNP es el natriurético con más ventajas que el atrial, debido a su vida media, su rápida y elevada producción en falla cardíaca debido a sobrecarga y con una relación inversa en la función del ventrículo izquierdo.

Incluso se ha visto que la elevación del BNP se incrementa con la edad, y pueda estar en relación a una disminución de la función miocárdica además de la disminución en su depuración.

El BNP se ha mostrado como el mejor predictor a la elevación de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y a la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en pacientes cardiopatas, e incluso altas concentraciones de BNP fueron asociadas de forma significativa con incremento en la mortalidad a 5 años ⁴⁶.

Los niveles plasmáticos de BNP por debajo de 100 ng/dl tiene un 83.4% de sensibilidad para el diagnóstico de falla cardiaca ⁴⁷. Los pacientes con diagnóstico de falla cardiaca descompensada presentan niveles de BNP con media de 675 ng/dl (± 450 SD); los pacientes con historia de falla cardiaca sin descompensación aguda tienen una concentración de BNP de 346 (± 390 SD) y pacientes sin falla cardiaca tienen niveles de 100 ng/dl (± 225 SD) ⁴⁷.

Por ello, el BNP se ha utilizado como diagnóstico de falla cardiaca. Para disnea no cardiaca con un punto de corte menor de 100 ng/dl con una sensibilidad 90% y especificidad de 76%, con un valor predictivo negativo de 90%. Si el BNP es mayor de 500 ng/dl es altamente sugestivo de falla cardiaca con un valor predictivo positivo 90%. Para niveles entre 100 y 500 ng/dl, el valor de BNP inicial debe mantenerse estable para descartar disfunción.

Recientemente se ha utilizado como pronóstico, pues el riesgo relativo a 6 meses para hospitalización o muerte en pacientes con niveles de BNP > 230 ng/dl fue 24 veces mayor que los que presentaron valores menores ⁴⁵.

En relación a lo anterior, los niveles de BNP se han correlacionado con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y por esta razón los niveles de BNP se vuelven un valioso marcador pronóstico, no invasivo y fácil de obtener para falla cardiaca.

ANTECEDENTES

La depresión miocárdica caracterizada por una dilatación biventricular reversible con una FE deprimida y que puede condicionar a una pobre respuesta a la reanimación hídrica e infusión de catecolaminas e incluso relacionarse a una mayor mortalidad en la fase temprana del choque séptico. Uno de los marcadores de disfunción miocárdica estudiados en la última década, es el sistema péptido natriurético. Morgenthaler observó que el ANP es un marcador pronóstico similar a la escala APACHE II en pacientes con sepsis, con una sensibilidad del 73% y especificidad del 93%⁴⁸.

En pacientes críticamente enfermos la medición del BNP mostró que niveles elevados se asoció fuertemente a mayor mortalidad, sin mostrar relación con la medición de la presión capilar pulmonar⁴⁹. Por otro lado, un estudio japonés⁵⁰ si observó dicha relación de forma significativa, además de relacionarse los niveles de BNP del día 2 en pacientes sépticos, con la escala de APACHE II y variables hemodinámicas (presión auricular derecha, índice de trabajo ventricular izquierdo), con un punto de corte de 650 ng/dl para predecir mortalidad con una sensibilidad del 92% y 80% de especificidad.

También existen estudios que no muestran relación entre los niveles de BNP y la mortalidad⁵¹; sin embargo, Charpentier y cols. encontraron que los niveles de BNP se incrementaron en pacientes con disfunción sistólica asociada a sepsis además de relacionarse con mal pronóstico⁵².

JUSTIFICACION

En la actualidad utilizamos diversas escalas para pronosticar la mortalidad de pacientes graves y más específicamente relacionadas con sepsis, siendo las más utilizadas la de APACHE II, SAPS II y más recientemente la de SOFA. En el SOFA se evalúan disfunciones orgánicas, con un apartado cardiovascular, sin embargo se relaciona más a vasodilatación, sin tomar en cuenta la función del corazón.

Desde hace algunos años se ha postulado que los pacientes que muestran mejoría en la sobrevida, son aquellos en quienes ocurre dilatación ventricular temprana y disminución de la fracción de eyección ventricular, con reversión a los siete días. Hemos observado todos estos cambios descritos por medio de monitoreo invasivo a través de un catéter de flotación, y más recientemente con el empleo del volumen diastólico final del ventrículo derecho, o por ecocardiografía.

En la práctica clínica diaria por medio de la medición sérica de biomarcadores cardiacos como el péptico natriurético cerebral, hemos observado que existe una elevación muy importante en aquellos pacientes con pronóstico adverso, en relación a su mayor producción en células miocárdicas, por un incremento en la tensión de la pared ventricular y probablemente por un cambio en la relación de la curva volumen-presión.

Por lo anterior diseñamos el presente estudio para evaluar el impacto que tiene la liberación de este biomarcador cardiaco, en la sobrevida de los pacientes, y poder utilizar la medición del BNP en la UTI's en la evaluación de la gravedad de los pacientes.

OBJETIVO

Determinar el valor pronóstico del BNP en pacientes con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico.

OBJETIVO SECUNDARIO

Correlacionar el nivel sérico del BNP con variables hemodinámicas

PUNTOS FINALES DE EVALUACION

- Mortalidad
- Días de estancia Hospitalaria
- Días de VM
- Correlación de BNP con IC, FEVI, PCP, PVC, SatvO₂, Lactato, ITVI, ITVD, RVS.

HIPOTESIS NULA

En pacientes con sepsis grave, la mortalidad no tiene relación con el nivel sérico de BNP.

HIPOTESIS ALTERNA

En pacientes con sepsis grave, la mortalidad es mayor en pacientes con nivel sérico de BNP más elevado.

METODOS

- El estudio se realizó en el Departamento de Medicina Crítica “Dr. Mario Shapiro” del Centro Médico ABC de la ciudad de México.
- Es un estudio prospectivo, longitudinal y observacional.
- Se incluyó a todo paciente que ingresó a la unidad de Terapia Intensiva desde el mes de Enero de 2006 al mes de Junio de 2007.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico, de acuerdo al consenso de SCCM/ACCP ².

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca crónica secundaria a Hipertensión arterial, cardiopatía Isquemia, Diabetes mellitus, que cuente con tratamiento previo o documentado por ecocardiograma.
- Pacientes con antecedentes de arritmias crónicas y cardiopatía isquémica ya conocidas.
- Pacientes con antecedente de Insuficiencia renal crónica que cuenten con creatinina sérica de > 2 mg/dl o una depuración de creatinina calculada por niveles séricos de cistatina o bien una falla renal persistente o disminución de la función renal por más de 4 semanas, según ADQI.
- Pacientes con antecedente de Tromboembolia Pulmonar aguda diagnosticada por gammagrama, TAC helicoidal y/o ecocardiograma.

- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en tratamiento con oxígeno suplementario y broncodilatadores.
- Pacientes con antecedentes de Insuficiencia Hepática crónica según criterios de CHILD.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Todos aquellos pacientes que no completen por lo menos 3 de las 4 determinaciones de BNP.

METODOLOGIA

Durante el estudio, se midió:

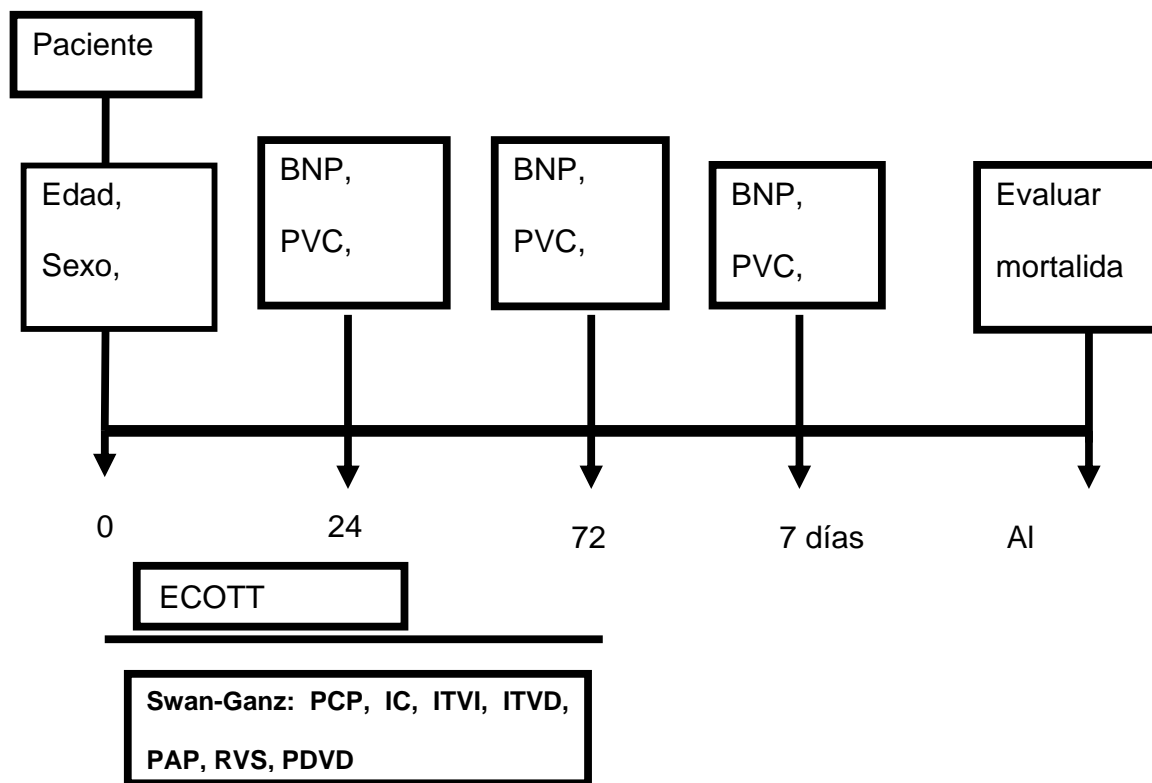
- Parámetros demográficos: Edad, sexo
- Parámetros de gravedad: APACHE II, SOFA
- Parámetros de función ventricular: BNP
- Parámetros de perfusión tisular: Lactato arterial, SvcO₂
- Las mediciones de perfusión tisular y BNP se midieron al ingreso, 24, 72 hrs y 7 días desde que se tuvo el diagnóstico de sepsis.

Se colocó catéter de flotación en aquellos pacientes con estado de choque y por indicación médica, para medir:

Variables hemodinámicas: IC, PCP, ITVI, ITVD, PSAP, RVS, RVP, PVC. Se realizaron mediciones al ingreso, 24 y 72 hrs.

Se tomó Ecocardiograma de acuerdo a la decisión del médico tratante.

Se determinó mortalidad, días de estancia intrahospitalaria y días de ventilador.



La medición de BNP se realizó mediante un inmunoensayo enzimático (sistema AxSYM)[®] para la determinación cuantitativa de péptido natriurético tipo B, a través de una reacción con anticuerpos monoclonales anti-BNP.

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis se dividieron los pacientes en dos grupos: 1) sobrevivientes y 2) no sobrevivientes y posteriormente se dividieron en grupo A con valores séricos de BNP igual o mayor de 500 y en grupo B con nivel sérico menor de 500, para comparar mortalidad, días de estancia y días en ventilación mecánica. La mortalidad se expresó con porcentaje.

Las medidas descriptivas de tendencia central se expresaron en forma de medias y desviación estándar. Se calculó curtosis y sesgo, para conocer el comportamiento de la normalidad de la curva. Se calculó homogeneidad de varianzas.

Se utilizó estadística inferencial para calcular las diferencias de las poblaciones, aplicando t de student, para muestras con normalidad de la población y se utilizó U de Mann-Whitney para comparar las diferencias de poblaciones con curva anormal de comportamiento. Se consideró como significativa una $p < 0.05$

Los resultados se presentaron como tablas y curvas ROC.

Las variables nominales fueron analizadas por frecuencias y porcentajes y fueron comparadas con prueba X^2 o exacta de fisher.

Se utilizó el programa SPSS V.10

RESULTADOS.

Se estudiaron 39 pacientes con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico, con los datos demográficos que se muestran en las siguientes tablas:

El origen de la sepsis se reporto de tres formas: 1) Quirúrgica, cuando el componente infeccioso se presentaba por complicación quirúrgica o bien de resolución quirúrgica (abscesos abdominales, perforación intestinal, etc); 2) Médica, cuando únicamente se requiriera terapia antimicrobiana sin tener que recibir tratamiento quirúrgico (Neumonías, Urosepsis, Meningitis, etc.) y 3) Mixto, cuando se encuentran procesos infecciosos tanto médicos como quirúrgicos de forma simultánea. El resultado se observó en la tabla 1.

<i>Origen de sepsis</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje %</i>
Quirúrgica	17	44
Médica	15	38
Mixta	7	18

Tabla No. 1: Muestra la frecuencia y la distribución en de los pacientes de acuerdo al origen de la sepsis en números totales y en porcentaje.

La edad y sexo de la población en general se observa en la tabla 2 y 3.

<i>Genero n= 39</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje %</i>
Masculino	24	62
Femenino	15	38

Tabla No. 2: Muestra la frecuencia y distribución expresada en números totales y porcentaje en relación al género.

<i>Variables</i>	<i>Media</i>	<i>DE</i>
Edad	61.85	17.21
Apache II	23.59	6.18
SOFA	10.46	3.73

Tabla No. 3: Muestra la distribución en relación al promedio de edad, APACHE II y SOFA de ingreso, del grupo general. Se expresa en medias y derivación estándar.

<i>Variables</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje %</i>
Si VMA	35	90
No VMA	4	10
SIRPA	20	51
Proteína C activada	8	21
Mortalidad	13	33

Tabla No. 4: Muestra el porcentaje de ventilación mecánica utilizada, la presencia de SIRPA, el uso de Proteína C activada y Mortalidad, expresada en frecuencia y porcentaje.

<i>Variable</i>	<i>Sobrevivientes</i> <i>n=26</i>	<i>No sobrevivientes</i> <i>n=13</i>	<i>P</i>
Edad (años).	56.9±18.6	71.7±7.9	0.002
Apache II Ingreso (puntos).	22.81±7.12	25.17±3.54	0.286
SOFA Ingreso (puntos).	9.96±4.09	11.33±2.89	0.302

Tabla No. 5: Muestra las variables demográficas de edad, APACHE II y SOFA al ingreso, en relación a los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes. *Expresada en Media y Derivación estándar. Prueba t de student.*

<i>Variable</i>	<i>Sobrevivientes</i> <i>n=26</i>	<i>No Sobrevivientes</i> <i>n=13</i>	<i>P</i>
Estancia intrahospitalaria (días)*	17.5 (11.5-37)	8.5 (6-16.5)	0.010
Días de Ventilación Mecánica (días)*	12 (5.5-21.5)	8.5 (6.8-12)	0.693
Días totales de inotrópicos (días)*	2.5 (1.25-5.75)	5.5 (4.5-9)	0.053

Tabla No. 6: Muestra los días de estancia intrahospitalaria, los días de ventilación mecánica y los días de inotrópicos en relación con los pacientes que fallecieron. (*) *Expresada en mediana con percentilas (25-75). Prueba U Mann-Withney*

Las variables de perfusión tisular como lactato y SvO₂ se presentan en la tabla 7.

<i>Variable</i>	<i>Sobrevivientes</i> <i>n=26</i>	<i>No Sobrevivientes</i> <i>n=13</i>	<i>P</i>
Lactato Ingreso (mEq) *	3.5(1.9-3.9)	2.9(1.15-4)	0.466
SvO ₂ Ingreso (%)*	72(66.5-82.5)	67.5(63-76)	0.281

Tabla No. 7: Muestra los datos de perfusión tisular de forma inicial en relación a sobrevivientes y fallecidos. (*) *Expresada en mediana y percentilas. Prueba U Mann-Whitney.*

Las variables hemodinámicas y el valor de BNP al ingreso en pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes se encuentran reportadas en la tabla 8, expresadas en medias y desviación estándar.

<i>Variable</i>	<i>Sobrevivientes</i> <i>n=26</i>	<i>No Sobrevivientes</i> <i>n=13</i>	<i>P</i>
BNP Ingreso (ng/dl)*	288.5(116.5-783.25)	338.5(141.5-835)	0.588
TAM Ingreso (mmHg)	69.88±17.13	65.3±18	0.459
PVC Ingreso (mmHg)	14.9±5.9	13.3±4.4	0.491
IC Ingreso	3.75±1.7	3.15±0.54	0.396
PCP Ingreso	22.4±3.5	17.4±7.7	0.102
ITVI Ingreso	29.51±13.46	26.14±8.35	0.572
ITVD Ingreso	9.56±4.38	9.45±3.44	0.958
RVS Ingreso	705±328	945±437	0.246
RVP Ingreso	193.78±92.8	284.3±127.5	0.143
PSAP Ingreso	46.44±9	42.71±10	0.452
PmAP Ingreso	37.5±7.6	31.3±8.9	0.153

Tabla No. 8: Se observan las variables hemodinámicas al ingreso en relación a pacientes sobrevivientes VS no sobrevivientes. *Expresado en medias y derivación estándar. Prueba t de student.*

<i>Variable</i>	<i>Sobrevivientes</i> <i>n=26</i>	<i>Fallecidos</i> <i>n=13</i>	<i>P</i>
BNP Ingreso (ng/dl)	288.5(116.5-783.25)	338.5(141.5-835)	0.588
BNP 24 hrs (ng/dl)	367(193-941)	600(151.5-1806.75)	0.491
BNP 72 hrs (ng/dl)	338.5(111-671)	974(299-1992)	0.085
BNP 7 días (ng/dl)	246(111-1027)	356(177-1437)	0.360

Tabla No. 9: Muestra los valores de BNP en los pacientes que sobrevivieron y los que murieron durante las 4 mediciones. *Expresadas en mediana (25-75). Prueba U de Mann-Whitney.*

Se dividieron los pacientes en dos grupos de acuerdo a los niveles de BNP, siendo el grupo A: niveles < 500 ng/dl y grupo B: niveles ≥ 500 ng/dl. Las características de ambos grupos se muestran en la tabla 10.

<i>Variable</i>	<i>BNP < 500 ng/dl</i> <i>n=25</i>	<i>BNP ≥ 500 ng/dl</i> <i>n=14</i>	<i>P</i>
Edad (años)	62.7±15.6	60.4±20.3	0.692
Apache II Ingreso (puntos)	22.44±6.48	25.64±5.2	0.122
SOFA Ingreso (puntos)	10.16±3.7	11±3.9	0.508
SvO2 Ingreso (%)	75.25±9	60.2±16.5	0.006
Lactato Ingreso (mEq)	3.08±1.3	3.5±2.6	0.586

Tabla No. 10: Muestra las variables descriptivas de edad, APACHE II Y SOFA en relación al valor inicial de BNP. *Expresada en medias ± DE. Prueba t-student.*

Variable	BNP < 500 mg/dl n=25	BNP ≥ 500 mg/dl n=14	P
Estancia intrahospitalaria (días) *	18(9.5-42)	12(6.5-17)	0.023
Días de Ventilación Mecánica (días)	16.30±12	8.7±8	0.053
Días totales de inotrópicos (días)	5.4±5	6.1±2.7	0.408

Tabla No. 11: Muestra los días de estancia intrahospitalaria, los días de ventilación mecánica y los días de inotrópicos en relación con los niveles de BNP inicial. *Expresada en Medias y derivación estándar. Prueba t de student. (*) Expresada en medianas (percentiles). Prueba U de Mann-Whitney*

Variables	BNP < 500 ng/dl n=25	BNP ≥ 500 ng/dl n=14	P
APACHE II	21.38±6.83	24.06±7.23	0.249
SOFA	9.31±2.96	11.08±3.5	0.162
SvO2	71.25±8.93	73.21±16	0.646
Lactato	2.5±1.10	3.16±1.8	0.203

Tabla No. 12: Muestra variables de APACHE II, SOFA y parámetros de perfusión tisular en relación a los niveles de BNP a las 24 hrs. *Expresado en medias ± DE. Prueba t de student.*

<i>Variables</i>	<i>BNP < 500 ng/dl</i> <i>n=25</i>	<i>BNP ≥ 500 ng/dl</i> <i>n=14</i>	<i>P</i>
PCP	17.2±5.7	23.25±5	0.043
IC	4.13±1.5	2.77±0.63	0.015
PVC	13.3±5.5	15±5	0.466
ITVI	32.37±13.7	23.7±6.5	0.128
ITVD	9.72±4.3	9.31±3.6	0.840
RVS	637.9±89	1102±540.9	0.037
RVP	153.88±54	312.88±104	0.003
PSAP	41.25±7.38	48.38±10.36	0.103
PMAP	31.50±7.1	38.13±9.05	0.126
TAM	71.3±18.4	65.4±16.3	0.328

Tabla No. 13: Muestra las variables hemodinámicas en relación a los niveles de BNP tomados de forma inicial. *Expresado en medias ± DE. Prueba t de student.*

<i>Variables</i>	<i>BNP < 500 ng/dl</i> <i>n=25</i>	<i>BNP ≥ 500 ng/dl</i> <i>n=14</i>	<i>P</i>
PCP *	20(14.8-23)	18(18-21)	0.702
IC *	3.1(2.9-5)	4.1(2.5-4.8)	0.840
PVC	15.7±4	15.6±2.9	0.928
ITVI	34.9±11	30.3±9	0.270
ITVD	10.5±4	10.02±3	0.757
RVS	789±297	789±324	1.000
RVP*	200(122-256)	156(130-493)	0.957
PSAP*	50(40-51.6)	47.5(39.5-55)	0.784
PMAP	34.6±6	34.3±6.5	0.916
TAM	73.48±9.3	71.53±15.7	0.638

Tabla No. 14: Muestra las variables hemodinámicas en relación a los niveles de BNP tomados a las 24 hrs. *Expresada en medias ± DE. Prueba t de student. (*) Expresada en medianas (percentilas). Prueba U de Mann-Whitney.*

Variables	BNP < 500 ng/dl	BNP ≥ 500 ng/dl	P
APACHE II	18.12±6.6	22.9±8.5	0.106
SOFA	8.71±3.36	11.45±4.7	0.121
SvO2	82(73-87)	80(75-85)	0.769
Lactato	1.2(1-2)	1.9(1.3-2.5)	0.028

Tabla No. 15: Muestra variables de APACHE II, SOFA y parámetros de perfusión tisular en relación a los niveles de BNP a las 72 hrs. *Expresada en medias y derivación estándar. Prueba t de student.*

Variables	BNP < 500 ng/dl	BNP ≥ 500 ng/dl	P
PCP	18.2±3.71	16.43±3.8	0.359
IC	3.9±0.8	3.74±0.7	0.593
PVC	13.85±3.3	12.6±2.9	0.372
ITVI	40.05±8.6	39.14±11	0.860
ITVD	11.71±1.9	10.37±2.86	0.268
RVS	679±108	928±170	0.002
RVP*	168(118-255)	180(144-275)	0.696
PSAP	44.9±5.4	41.3±10	0.351
PMAP*	35(31.5-36.2)	28(26-33)	0.106
TAM	81.76±7.6	81.04±8.5	0.807

Tabla No.16: Muestra las variables hemodinámicas en relación a los niveles de BNP tomados a las 72 hrs. *Expresada en medias y derivación estándar. Prueba t de student. (*) Expresada en medianas y percentiles. Prueba U de Mann-Whitney.*

Variables	BNP < 500 ng/dl	BNP ≥ 500 ng/dl	P
APACHE II *	16(14.5-20)	15.5(12.7-17.5)	0.513
SOFA	9.5±2.9	9±5	0.838
SvO2	80.9±4	80.5±8	0.921
Lactato	1.22±0.5	1.7±0.9	0.212

Tabla No. 17: Muestra variables de APACHE II, SOFA y parámetros de perfusión tisular en relación a los niveles de BNP a los 7 días. *Expresada en medias y derivación estándar. Prueba t de student. (*) Expresada en medianas y percentiles. Prueba U de Mann-Whitney.*

Se realizó ecocardiograma donde se encontró que los pacientes con BNP < 500 ng/dl muestran una FEVI de 62% y el segundo grupo de 55% con una p= 0.05

Variables	BNP < 500 ng/dl	BNP ≥ 500 ng/dl	p
FEVI	62±8	55±8	0.05

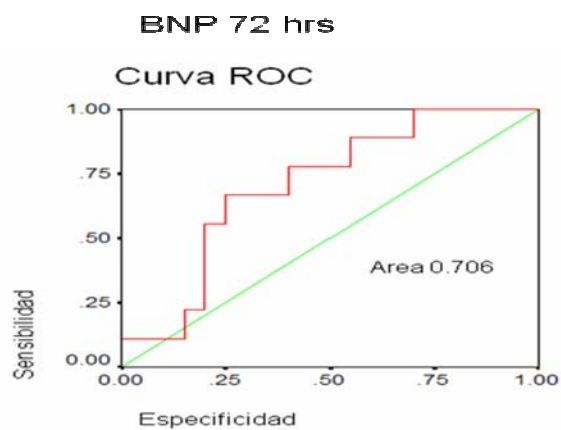
Tabla No. 18: Muestra la relación de la fracción de eyección del VI con el BNP inicial. *Expresada en medias y derivación estándar. Prueba t de student.*

La mortalidad de acuerdo a los niveles de BNP al ingreso, en el grupo A fue de 28% (7 p) y en el grupo B con 42% (6 p).

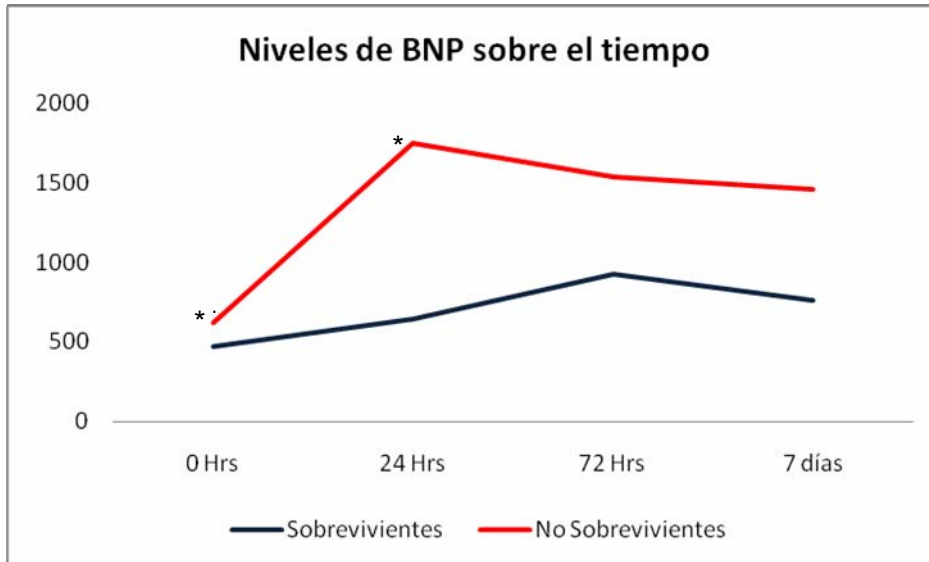
Se calculó la sensibilidad y especificidad de los niveles de BNP para predecir mortalidad mostrando un área bajo la curva la medición de BNP a su ingreso de 0.558, a las 24 hrs mostró un área bajo la curva de 0.573, a las 72 hrs un área bajo la curva de 0.778 y un área bajo la curva de 0.563 en relación al BNP del séptimo día.

El área bajo la curva de 0.706 muestra un punto de corte de 362 ng/dl de BNP con una sensibilidad de 0.778 y una especificidad del 40%. Se calculó un odds ratio de 6 IC 95% (1.01-35.9) con una $p = 0.045$.

Gráfica No. 1: Muestra la curva ROC del BNP medido a las 72 hrs. Observando punto de corte de 362 ng/dl de BNP con una sensibilidad de 0.778 y una especificidad del 40%. Odds Ratio de 6 IC 95% (1.01-35.9) $p= 0.045$.



Grafica No. 2: Muestra el comportamiento del BNP sobre el tiempo en relación a la sobrevida.



(*) $p < 0.05$ de Wilcoxon.

DISCUSIÓN

En este estudio evaluamos el comportamiento del BNP durante la sepsis grave y choque séptico, así como su relación con la mortalidad y las variables hemodinámicas.

Grupo Total

En el grupo total encontramos que los pacientes con mayor número de procesos infecciosos son de origen quirúrgico, y el género masculino predominó. La edad promedio se mostró mayor de 60 años. La gravedad fue alta, evaluada por

APACHE II y SOFA. La mayoría fueron manejados con ventilación mecánica y solo la mitad presentó LPA/SIRPA como co-morbilidad.

Sobrevivientes y no sobrevivientes.

Ya que nuestro objetivo fue valorar la mortalidad en los pacientes sépticos y su relación con el nivel sérico de BNP, se dividió el grupo en sobrevivientes y no sobrevivientes.

La mortalidad global fue del 33%, similar a la reportada en la literatura ^{51,52}.

La gravedad y la disfunción orgánica asociada fueron similares en ambos grupos. La estancia intrahospitalaria y el tiempo de ventilación mecánica fueron menores en los no sobrevivientes en forma significativa. A diferencia, el uso de inotrópicos fue mayor en este grupo, debido quizás a la presencia de mayor respuesta inflamatoria que condicionó mayor disfunción cardiovascular.

La disfunción cardiovascular está presente en el 40 % de los pacientes con sepsis grave y se asocia con una mortalidad del 29-47% ^{36, 51}.

En relación a la perfusión tisular, no encontramos ninguna diferencia en la medición de lactato y en la SvO₂, en ambos grupos.

La medición de BNP fue mayor en no sobrevivientes, pero sin mostrar diferencia significativa, dicho fenómeno es reportado en forma similar en la literatura, encontrando que los niveles séricos de BNP al ingreso en pacientes graves estaban más elevados con mayor mortalidad ⁴⁹.

En relación al nivel sérico de BNP para determinar la presencia de disfunción miocárdica, diversos autores han descrito que:

- ❖ Niveles menores de 100 ng/dl : descartan disfunción cardíaca
- ❖ Niveles mayores de 500 ng/dl : se asocian con alta probabilidad a disfunción cardíaca
- ❖ Niveles entre 100 y 500 ng/dl: es una zona gris, que ha sido estudiada en pacientes con enfermedad cardíaca, pero que es necesario explorar en pacientes con sepsis, en donde los estudios aún son muy pocos.

Nivel sérico de BNP mayor de 500.

Por las cifras anotadas anteriormente dividimos el grupo en menores de 500 ng/dl e igual o mayores de 500 ng/dl, y analizamos la mortalidad y la disfunción cardiovascular asociada.

El 36% de los pacientes tuvieron nivel sérico de BNP mayor a 500 ng/dl; hasta el momento los datos encontrados en la literatura no comentan que porcentaje existe de pacientes en choque séptico con BNP elevado.

Los grupos fueron similares en edad. Al evaluar la gravedad y la disfunción orgánica múltiple, no se encontró diferencia.

En el grupo de BNP > 500 ng/dl tuvo menor estancia intrahospitalaria, con mayor mortalidad, que fue estadísticamente significativa.

De forma similar, dichos pacientes tuvieron menos días de ventilación mecánica quizás asociados a mayor gravedad y por ende a mayor mortalidad.

Comportamiento del nivel sérico de BNP en el tiempo

Varios estudios han mostrado que una sola determinación de BNP en un solo tiempo, no es suficiente para determinar pronóstico.

Por ejemplo, Charpentier midió BNP los días 1-4 y el día 8 posterior al inicio de la sepsis y encontró que los niveles de BNP fueron más altos en el día 2 al día 4 y también de forma significativa en los días 2 a 3 en los pacientes con mayor mortalidad durante su estancia en la UCI ⁵¹.

Ueda y cols encontraron que los niveles de BNP en el segundo día en pacientes con choque sépticos correlacionó con variables hemodinámicas (presión aurícula derecha, PAMP, PCP, ITVI, APACHE II y con un pronóstico deletéreo, con un punto de corte de 650 pg/ml⁵⁰.

Todo esto nos orienta a pensar que una sola toma de BNP, no es suficiente para determinar el pronóstico durante la sepsis grave, incluso recordemos que la depresión miocárdica es más evidente durante el curso temprano de la sepsis, estos es, durante el día uno al día tres y la función miocárdica es reversible hasta el día 7 o 10 después de haberse presentado la sepsis ³⁴. Por ello, nuestras mediciones se realizaron al momento de ingresarse o al diagnosticarse el estado de sepsis, a las 24 hrs, 72 hrs y a los 7 días.

En relación al comportamiento del BNP en el tiempo, mostró niveles más elevados de BNP en los pacientes no sobrevivientes. La elevación del BNP a las 24 hrs

mostró una elevación significativa en relación a la basal, teniendo una elevación más rápida y sostenida en aquellos pacientes que no sobrevivieron.

Pronóstico: Sensibilidad y Especificidad para mortalidad.

La curva ROC para sensibilidad y especificidad únicamente mostró un área bajo la curva significativa a las 72 hrs, con punto de corte de 362 ng/dl, una especificidad del 40% y una sensibilidad del 77%, lo que significa que valores mayores muestran mayor probabilidad de muerte en relación con niveles menores.

El seguimiento del BNP en pacientes sépticos, mostró relevancia a las 72 hrs en relación al ingreso, con un odds ratio de 6 con un IC (95%) de 1.01-35.9 y una $p=0.045$.

Los valores de BNP menores a 500 ng/dl se asociaron a mejoría en la sobrevida, a menor gravedad y mayor estancia hospitalaria, en comparación con los pacientes con niveles mayores de BNP.

Al inicio de la sepsis las variables hemodinámicas mostraron mayor alteración, sugiriendo depresión miocárdica asociada a sepsis, y que se presentaron con niveles séricos mayores o iguales de 500 ng/dl de BNP. Siendo las variables hemodinámicas IC, PCP, RVP y PASP, las que se mostraron estadísticamente significativas.

Observamos de forma inicial IC e ITVI bajos, con RVS, PVC, PCP, PSAP y PAPM elevadas en los pacientes con valores de BNP mayores de 500 ng/dl, sugiriendo mayor compromiso a nivel miocárdico.

En relación a la fracción de eyección, nuestros datos muestran una FEVI de 62% en pacientes con BNP < 500 ng/dl vs 55% en los pacientes con BNP ≥ 500 ng/dl, con una p significativa de 0.05.

Debido a que la disfunción miocárdica es una complicación frecuente de la sepsis grave, y su reconocimiento temprano juega un papel importante en su manejo y pronóstico, el uso de biomarcadores como el BNP es una herramienta alternativa para su diagnóstico y pronóstico.

El BNP se ha estudiado en pacientes con sepsis grave y choque séptico, encontrando niveles séricos de BNP más elevados en aquellos sujetos que tienen choque séptico ⁴⁹.

En diferentes patologías graves y no solamente en presencia de falla cardíaca, se ha observado elevación del BNP, mostrándose como un marcador de gravedad y pronóstico ⁵³, siendo que en nuestro estudio los niveles de BNP elevados se asociaron a pronóstico más adverso en sepsis.

Por otro lado, nuestros pacientes con BNP ≥ 500 ng/dl tuvieron mayor alteración de variables hemodinámicas caracterizadas principalmente por IC bajo y PCP

elevada con una FEVI promedio de 55%, mostrando significancia estadística. Esta cifra de FEVI no describe datos de disfunción miocárdica y no se relaciona con lo descrito por Parker y Parrillo; sin embargo, se mostró más deprimida que en los pacientes con BNP < de 500 ng/dl, lo que nos podría orientar a la presencia de disfunción diastólica.

La presencia de disfunción diastólica en nuestro estudio, lamentablemente no fue medida, pero podría relacionarse con elevación del BNP.

Hemos visto en nuestros resultados que los niveles de BNP al ingreso se asociaron a mayor alteración en las variables hemodinámicas basales, con elevación de dichos niveles en las 24 hrs, manteniéndose elevadas durante los 7 días en aquellos pacientes que no sobrevivieron.

Por ello, durante la valoración integral del paciente con sepsis grave y choque séptico es importante la determinación sérica de BNP ya que ha mostrado relacionarse con el pronóstico, por lo que pensamos que debe ser un examen rutinario en dicha patología.

CONCLUSIONES

El nivel sérico de BNP en pacientes con sepsis y choque séptico, se asoció a mayor mortalidad debido a mayor gravedad en niveles mayores de 500 ng/dl.

El nivel de BNP menor de 362 ng/dl al tercer día del ingreso disminuye la probabilidad de fallecimiento en pacientes con sepsis grave y choque séptico, en relación a los niveles de BNP al ingreso. Debido a ello, se recomienda una segunda medición al tercer día después del ingreso.

Como parte de la evaluación hemodinámica el BNP es un marcador para valorar disfunción miocárdica en sepsis grave y choque séptico.

Por lo tanto, concluimos que el péptido natriurético cerebral es un biomarcador útil para el pronóstico de mortalidad en aquellos pacientes que se presentan con sepsis grave y choque séptico, además de ayudar a determinar la presencia de alteraciones en la función ventricular asociada a sepsis en pacientes sin cardiopatía previa, siendo entonces, un estudio necesario como herramienta diagnóstica y pronóstica en la sepsis.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Dellinger, P. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med. 2003;31:946-954.
- 2.- Members of the American college of chest physicians/ Society of crit care med consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med.1992;20:864-874.
- 3.- Members of the American college of chest physicians/ Society of crit care med consensus conference: 2001 international sepsis definitions conference. Crit Care Med. 2003;31:1250-1256.
- 4.- Bone, RC. Grodzin, CJ. Balk, RA. Sepsis: A new hypothesis for pathogenesis of the disease process. Chest. 1997;112:235-243.
- 5.- Levy, M. Macias, W. Vincent, JL. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. Crit Care Med. 2005;33:2194-2201.
- 6.- Rivers, E. Nguyen, B. Haustad, S. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Eng J Med.2001;345:1368-1377.
- 7.- Wheeler, AP. Bernanrd, GR. Treating patients with severe sepsis. N Eng J Med. 1999;3:207-214.
- 8.- Parrillo, JE. Parker, MM. Natanson, C. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. Ann Intern Med 1990;113:277-42.
- 9.- Cunion, RE. Schaer, GL. Parker, MM. Natanson, C. Parrillo, JE. The coronary circulation in human septic shock. Circulation. 1986;73:637-644.
- 10.- Taiberg, L. Wong, J. Kumar, A. Myocardial depression in sepsis and septic shock. Advances in sepsis.2005;4:82-94.

- 11.- International consensus conference, Paris, France.27-28 April 2006. Haemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med.* 2007;**33**:575-590.
- 12.- Parrillo, JE. Pathogenic mechanisms of septic shock. *N Eng J Med.*1999;**328**: 1471-1477.
- 13.- Arlati, S. Brenna, S. Gandini, C. Myocardial necrosis in ICU patients with non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.*2000;**26**:31-37.
- 14.- Cunnion, RE. Parillo, JE. Myocardial dysfunction in sepsis. *Recent Insights. Chest.*1989;**95**:941-945.
- 15.- Kan, H. Finkel, M. Inflammatory mediators and reversible myocardial dysfunction. *J Cell physiol.* 2003;**195**:1-11.
- 16.- Russel, J. Management of sepsis. *N Eng J Med.* 2006;**355**:1699-1713.
- 17.- Peters, K. Unger, RE. Brunner, J. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis. *Cardiovascular Research.* 2003;**60**:49-57.
- 18.- Pinsky, M. Dysregulation of the immune response in severe sepsis. *Am J Med Sci.* 2004;**328**:220-229.
- 19.- Adrie, C. Pinsky, M. The inflammatory balance in human sepsis. *Intensive Care Med.* 2000;**26**:364-375.
- 20.- Krishnagopalan, S. Parrillo, JE. Kumar, A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion in Critical Care.* 2002;**8**:376-388.
- 21.- Rudiger, A. Singer, M. Mechanisms of sepsis induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;**35**:1599-1608.
- 22.- Levy, R. Piel, D. Acton, P. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med.* 2005;**33**:2752-2756.
- 23.- Leone, M. Martin, C. How to use adrenergic support in sepsis. *Advances in sepsis.* 2006;**5**:78-87.

- 24.- Kovacs, A. Courtois, M. Baralai, B. Reversal of hypocalcemia and decrease afterload in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158:1990-1998.
- 25.- Dhainaut, JF. Huyghebaert, MF. Monsallier, JF. Coronary haemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation.* 1987;75:533-541.
- 26.- Revelly, JP. Tappy, L. Martinez, A. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2005;33:2235-2240.
- 27.- Cunnion, R. Parker, MM. Parrillo, JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation.* 1986;73:637-644.
- 28.- Calvn, JE. Driedger, A. Sibbald, W. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest.* 1981;80:579-586.
- 29.- Parker, MM. Natanson, C. Parrillo, JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Annals of internal medicine.* 1984; 100: 483-490.
- 30.- Reilly, JM. Cunnion, RE. Parker, MM. A circulating myocardial depressant substance is associated with cardiac dysfunction and peripheral hypoperfusion (lactic acidemia) in patients with septic shock. *Chest.* 1989;95:1072-80.
- 31.- Marik, PE. Varon J. The haemodynamic derangements in sepsis. Implications for treatment strategies. *Chest.* 1998;114:854-860.
- 32.- Lupi, E. Férrez, S. El comportamiento del miocardio en la isquemia y en la reperfusión. Criterios para evaluar la reperfusión miocárdica. Ed Especial. Editorial Elsevier. 2004. España. 625-814.
- 33.- Court, O. Kumar, A. Parrillo, JE. Clinical review. Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002;6:500-508.
- 34.- Ognibene, FP. Parker, MM. Natanson, C. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest.* 1998;93:903-910.

- 35.- Ishihara, S. Ward, J. Tasaki, O. Biphasic change in left ventricular function during hyperdynamic endotoxemia. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 1999;276:1516-1524.
- 36.- Mathru, M. Pollard, V. He, G. Left ventricular diastolic filling characteristics are not impaired but systolic performance was augmented in the early hours of experimental endotoxemia in humans. *Shock.* 2006;25:338-343.
- 37.- Munt, B. Jue, J. Gin, K. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med.* 1998;26:1829-1833.
- 38.- Parker, MM. McCarthy, KE. Ognibene, FP. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest.* 1990;97:126-131.
- 39.- Krishnagopalan, S. Kummar, A. Parrillo, JE. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Current Opinion in Critical Care.* 2002;8:376-388.
- 40.- Parker, MM. Shelhamer, JH. Natanson, C. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock. *Crit Care Med.* 1987;15:923-929.
- 41.- Taiberg, L. Wong, L. Kumar, A. Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Advances in sepsis.* 2005;4:82-94.
- 42.- Levy, R. Deutschman, C. Evaluating myocardial depression in sepsis. *Shock.* 2004;22:1-10.
- 43.- Almenar, L. Martínez-Díaz, L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6 Supl:15F-26F.
- 44.- de Denu, S. Pharand, C. Williamson, D. Brain Natriuretic Peptide in the management of heart failure. The versatile neurohormone. *Chest.* 2004;125:652-668.

- 45.- Silver, M. Maisel, A. Yancy, C. BNP consensus panel 2004. A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congestive Heart Failure and the journal of clinical hypertension*. 2004;10:Suppl 3:1-30.
- 46.- Wallen, T. Brain natriuretic predicts mortality in the elderly. *Heart*. 1997;77:264-267.
- 47.- de Denus, S. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *Chest*. 2004;125:252-268.
- 48.- Morgenthaler, NG. Struck, J. Christ-Crain, M. Pro-Atrial natriuretic peptide is a prognostic marker in sepsis, similar to the APACHE II score: an observational study. *Crit Care*. 2005;9:R37-R45.
- 49.- Tung, R. García, C. Morss, A. Utility of B type natriuretic peptide for evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med*. 2004;32:1643-1647.
- 50.- Ueda, S. Nishio, K. Akai, Y. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock. 2006;26:134-139.
- 51.- McLean, AS. Huang, SJ, Hyams, S. Prognostic values of peptide natriuretic in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35:1019-1026.
- 52.- Charpentier, J. Luyt, CE, Fulla, Y. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis.
- 53.- Jason, P. Keang, LT. Hoe, LK. B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med*. 2005;33:2094-2103.
- 54.- Varpula, M. Pulkki, K. Karlsson, S. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2007;35:1277-1283.