

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

*UTILIDAD DEL PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B SÉRICO EN
PACIENTES CON SEPSIS GRAVE Y CHOQUE SÉPTICO COMO
PREDICTOR DE MORTALIDAD.*

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

PRESENTA

Dra. Nancy Allin Canedo Castillo

ASESORES

Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado

Dr. José Ángel Baltazar Torres

MÉXICO D. F. JUNIO 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Ángel Baltazar Torres
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado
Profesor Ayudante del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado
Crítico
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Nancy Allin Canedo Castillo
Residente del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo en Estado Crítico
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro: R-2010-3501-43

INDICE

	Pág.
Resumen.....	4
Summary.....	5
Introducción.....	6
Materiales y métodos.....	9
Resultados.....	10
Discusión.....	16
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	20
Anexos	24

RESUMEN

Objetivos: Determinar la utilidad del péptido natriurético tipo B (BNP) como predictor de mortalidad en sepsis grave y choque séptico.

Material y métodos: Estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo. Se registró las características demográficas y clínicas, se cálculo APACHE II y SOFA. Se analizó el nivel sérico de BNP a las 24 horas de ingreso. Cuantificamos días de estancia en UCI y mortalidad a los 28 días. Utilizamos estadística no paramétrica. Se determinó sensibilidad, especificidad, riesgo relativo, área bajo la curva ROC y prueba de Hosmer – Lemeshow. Un valor de $P < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados. Se incluyeron 46 pacientes, 60.9% hombres; con sepsis grave el 58.7% y choque séptico 41.30%; el sitio de partida de la sepsis más frecuente fue el abdominal 47.8%. La patología quirúrgica correspondió al 67.4%. La mortalidad a 28 días fue 52.2%. Se comparó vivos y muertos al día 28. Con diferencia significativa en el número de pacientes que egresaron de la UCI vivos y muertos (22 vs 7 $p = 0.0001$). En la regresión logística bivariada con un punto de corte de BNP de ≥ 300 pg/mL, se obtuvo un OR = 7.485 (IC95% de 1.741 a 32.183 $p = 0.007$), sensibilidad de 0.63, especificidad 0.81. Un área bajo la curva ROC de 0.648 ($p = 0.086$), Chi cuadrada de Hosmer-Lemeshow de 10.194 ($p = 0.178$).

Conclusiones. El BNP es útil para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico.

Palabras Clave: péptido natriurético tipo-b, mortalidad, sepsis, choque, pronóstico.

SUMMARY

Objective: Determine the utility of natriuretic peptide type B (NPB) as a predictor of mortality in severe sepsis and sepsis shock.

Material and Method: prospective, transversal, observational and descriptive study. It was registered the demographics and clinics characteristics, we calculated APACHE II and SOFA score. We analyzed the blood level of NBP at 24 hours of income at intensive care unit (ICU), taking account ICU stay, survivors and no survivors and outcome at 28 days. We used non parametric statistic to NBP level, such as sensibility, specificity, odds ratio, area under de curve and applied Hosmer- Lemeshow test. A p value <0.05 was considered with statistical significance.

Results: 46 patients were included, men were 60.9%, severe sepsis was present in 58.7%, septic shock 41.30%, and the most common site of sepsis was abdominal in 47.8%. Postoperative patients were the 67.4%. Mortality at 28 days was 52.2%. We found significant difference between survivors and no survivors at 28 day (22 vs 7, p=0.0001). In the bivariate logistic regression with a cut off NBP of 300pn/mL the OR= 7.485 (IC95% 1.741-32.183, p=0.007), sensibility 0.63, specificity 0.81, area under the curve 0.648 (p = 0.086), Chi cuadrada de Hosmer-Lemeshow de 10.194 (p = 0.178).

Conclusion: NBP is useful in order to predict mortality in patients with severe sepsis and septic shock.

Key words: natriuretic peptide type-b, mortality, sepsis, shock, prognosis.

INTRODUCCION

La sepsis es un síndrome complejo, resultado de la respuesta innata del huésped a la invasión de un agente patógeno. Es una indicación común de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes críticamente enfermos ^(1,2). Su incidencia en los países desarrollados está incrementando, afectando más del 30-50% de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos ⁽²⁾. A pesar de la importancia de la sepsis en el contexto de su significado como enfermedad y problema de salud pública mundial, en México no se conocen datos precisos sobre su incidencia, prevalencia ni el impacto clínico.

La respuesta inflamatoria que media el síndrome, es tanto adaptativa como dañina, además de ser una complicación de otras enfermedades ^(2,3). Los conceptos, sepsis, sepsis grave y choque séptico se usan de manera regular y en ocasiones indiscriminada en la práctica clínica, por lo que en 1991 la American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) convinieron, con el fin de proveer un marco conceptual, universal y práctico para definir a la sepsis ^(2,3,4).

La sepsis se define como la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y una infección documentada (cultivo positivo) o sospechosa ^(2, 3,4). Cuando la sepsis se asocia a una falla orgánica, esta se define como sepsis grave, resultado de la respuesta inflamatoria y procoagulante generalizada. En la situación en la que el paciente con sepsis debuta o evoluciona con hipotensión a pesar de una reanimación hídrica con datos de hipoperfusión se considera choque séptico.

La tasa de mortalidad de la sepsis grave y del choque séptico va del 30 – 90% dependiendo de la etiología, condiciones mórbidas asociadas, la respuesta del huésped a la infección, así como el tipo, tiempo y momento de administración del tratamiento antimicrobiano ⁽⁴⁾.

Dentro de los causales de alta mortalidad en la sepsis grave y choque séptico, resulta la afectación miocárdica. Los primeros cambios ocurren de 2–3 días posteriores al establecimiento de la sepsis y se caracterizan por alteraciones hemodinámicas

predominantemente con incremento en agudo en el volumen ventricular, disminución de las resistencias vasculares periféricas disfunción sistólica y diastólica. ^(5, 6,7)

El rol de la disfunción miocárdica en pacientes sépticos ha sido cuestionado desde 1980, Sath y colaboradores demostraron en 1990 en un modelo canino, que en el estado hiperdinámico de la sepsis, la distensibilidad miocárdica está significativamente alterada. Por lo anterior resulta crucial el diagnóstico temprano de la disfunción miocárdica ^(7, 8,9).

Se ha descrito, que el péptido natriurético del tipo b (BNP) es un potente biomarcador de falla cardíaca congestiva ^(10,11). Este biomarcador forma parte de la superfamilia de péptidos natriuréticos, sintetizado y secretado por los cardiomiocitos ventriculares, en respuesta al estiramiento del ventrículo. Fue descubierto en 1984 por Kangawa y Matsuo, en extracto de cerebro porcino y cuatro años después se determinó que el sitio primario de síntesis del BNP era el miocardio ventricular ⁽¹²⁾.

El BNP es secretado de manera continua por el miocardio ventricular en respuesta a estímulos tales como: factores vasoactivos, citocinas proinflamatorias, endotoxinas y hormonas, en forma de precursor; constituido por 134 aminoácidos llamado pro-BNP el cual posteriormente es transformado en una molécula activa de 36 aminoácidos cuya vida media es de veinte minutos. ⁽¹³⁾

El BNP se fija con diferente grado de afinidad a tres receptores llamados A, B y C, los dos primeros con acción biológica, con efecto de segundo mensajero del tipo GMP cíclico, ubicados en el músculo liso vascular, células endoteliales del pulmón, riñón, glándulas adrenales, hígado e intestino. ^(12,13)

Dentro de los efectos biológicos del BNP, se encuentra el aumento de la capacitancia venosa, disminución del tono vascular, inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelinas, citocinas y vasopresina; tiene la habilidad única de disminuir la precarga sin la consecuente taquicardia refleja por supresión simpática ^(1,6, 13).

En la UCI existe un sin número de factores que modifican los niveles séricos del BNP, incrementándolos sin asociarse a la presencia de disfunción miocárdica ⁽¹⁴⁾. Dentro de los factores más notables se encuentran la edad, género, trauma craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea y la falla renal. El tratamiento también influye en los niveles séricos de la hormona, su concentración disminuye durante la terapia hemodialítica, uso de betabloqueadores, inhibidores de la IECA y los diuréticos, así como la reanimación hídrica

intensiva, que aumenta la precarga y con ello el estrés de la pared, así como el uso de la presión positiva al final de la espiración, que aumenta la poscarga. ^(8, 15, 16).

Debido a sus características únicas en la fisiología cardiovascular, el BNP es usado como un marcador diagnóstico y pronóstico en una variedad de condiciones cardiovasculares tales como: hipertensión arterial sistémica, falla cardíaca congestiva y síndromes coronarios agudos. La vía común de estas enfermedades es la disfunción ventricular resultante de la activación neurohumoral, por lo que el BNP es hasta ahora el indicador más específico y sensible de la disfunción cardíaca ^(15,16).

La medición plasmática de BNP permite clasificar a los pacientes con alto riesgo de muerte debido a la disfunción ventricular. En el contexto del choque séptico, se sugiere que existe una asociación entre el biomarcador y la incidencia de disfunción miocárdica relacionada a la sepsis ^(17,18 ,19). Por lo que se ha sugerido como marcador pronóstico de mortalidad en pacientes sépticos, sin embargo su utilidad no ha sido del todo dilucidada ^(19,20).

Por lo anterior, el objetivo del presente estudio es investigar la utilidad del BNP sérico en pacientes con sepsis grave y choque séptico como predictor de mortalidad.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, observacional, descriptivo y abierto en la UCI del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, del 22 de septiembre del 2009 al 21 de abril del 2010. Se incluyeron los pacientes que ingresaron a UCI durante el periodo de estudio y que cumplían los siguientes criterios: ambos sexos, edad >16 años, sepsis grave o choque séptico y estancia en UCI ≥ 24 horas. Se registraron los siguientes datos demográficos y clínicos: género, edad, sitio de partida de la sepsis, tipo de paciente (medico, cirugía electiva o de urgencia), severidad de la sepsis, gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) y la escala SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), tiempo de estancia en UCI y mortalidad a 28 días. Se realizó medición de BNP por método de inmunofluorescencia, a las 24 horas de estancia en UCI, previa reanimación hídrica, la cual se dejó a consideración del médico responsable del paciente. Se analizó la muestra de sangre en placa Triage Profiler S.O.B Test Device Biosite (equipo que se encuentra dentro de las instalaciones de la unidad de cuidados intensivos y que es operado por el personal médico).

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de los datos. Se expresó en medianas las variables numéricas y las nominales como porcentaje. Para la comparación de las variables se utilizó prueba Chi cuadrada, Fisher y prueba U de Mann Whitney.

Se determinó sensibilidad y especificidad, riesgo relativo, así como valor predictivo positivo y negativo al valor de BNP, la capacidad discriminativa de la prueba mediante curva ROC y calibración por método de bondad de ajuste Hosmer –Lemeshow. Un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 16.0 para Windows para el análisis de los datos.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio 46 pacientes, con una mediana de edad 50 años, fueron 28 hombres (60.9%) y 18 mujeres (39.1%). Quince pacientes fueron médicos (32.6%) y 31 (67.4%) fueron quirúrgicos. Los pacientes con cirugía de urgencia fueron 27(58.7%) y con cirugía electiva solo 4 (8.7%). El sitio de intervención quirúrgica más frecuente fue gastrointestinal en 17 (37%) pacientes. De acuerdo al grado de severidad de la sepsis, presentaron sepsis grave 27 pacientes (58.7%) y choque séptico 19 (41.30%) casos. El sitio anatómico de partida de la sepsis más frecuente fue el abdominal 47.8% (n= 22), seguido del pulmonar 41.3% (n=19), el resto de los sitios se presentan en la grafica 1. El 50% de la población presentaba comorbilidad siendo lo más común la hipertensión arterial sistémica en un 30.4% (n=14). Veintinueve pacientes (63%) egresaron vivos de la UCI, mientras que la mortalidad en UCI fue de 37% (n=17). La mortalidad a 28 días fue de 52.2% (n=24).

Se dividió la muestra para su comparación en vivos y muertos al egreso de UCI y al día 28. Las tablas 1 y 2 describen sus características demográficas y clínicas. Se encontró diferencia significativa en el grado de severidad por APACHE II al egreso de la UCI (19 vs 23 p=0.05) y en valor sérico de BNP (130 vs 534 p=0.008). No se encontró diferencia en el resto de las variables medidas al egreso de la UCI.

Al día 28 se encontró diferencia significativa en el número de pacientes que egresaron de la UCI vivos y muertos (22 vs 7 p= 0.0001), no hubo diferencia significativa en la severidad ni en el valor de BNP.

En el análisis de regresión logística bivariado se encontró que el nivel sérico de BNP con un punto de corte de ≥ 300 pg/mL, es un buen predictor de mortalidad, con un OR = 7.485 (IC95% de 1.741 a 32.183 p = 0.007), con una sensibilidad de 0.63 (IC95% 0.46-0.81), especificidad 0.81 (IC95% 0.62-1), valor predictivo positivo 0.86 (IC95% 0.72-1.01) y valor predictivo negativo 0.54 (IC95% 0.34-0.74). El desempeño del nivel sérico del BNP para predecir mortalidad fue pobre, con un área bajo la curva ROC de 0.648 (IC95% de 0.480 a 0.815, p = 0.086). (Grafica 3). Con una adecuada calibración, con χ^2 cuadrada de Hosmer-Lemeshow de 0.194 (p = 0.178).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la población por estado clínico a 28 días.

	VIVOS	MUERTOS	P
N	22	24	
Genero (masculino)	11 (50%)	17 (70.8%)	0.14 ^a
Edad (años)	45.5 (35.6-59)	59.5 (43.5-67.5)	0.08 ^b
Tipo de paciente			
Patología médica	8 (36.4%)	7 (29.2%)	0.39 ^a
Cirugía electiva	3 (13.6%)	1 (4.2%)	0.49 ^c
Cirugía urgente	11 (50%)	16 (66.7%)	0.24 ^a
APACHE II	19.5 (15-24)	22.5 (16.25-32.25)	0.12 ^b
SOFA	8.5 (5-13.25)	9 (6.25-12)	0.85 ^b
Comorbilidad	10 (45.5%)	12 (54.2%)	0.55 ^a
HAS	4 (18.2%)	10 (41.7%)	0.08 ^a
DM2	4 (18.2%)	7 (29.2%)	0.38 ^a
BNP 24 horas	131 (87.88-212.75)	370 (78.30-680.50)	0.08 ^b
Egreso UCI vivos	22 (100%)	7 (29.2%)	0.0001 ^a
Sepsis grave	15 (68.2%)	12 (50%)	0.21 ^a
Choque septico	7 (31.8%)	12 (50%)	0.21 ^a

APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, HAS: Hipertension Arterial Sistemica, DM 2: Diabetes Mellitus tipo2, BNP: Peptido Natriuretico tipo B, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

a = Chi cuadrada, b= U Mann - Whitney , c = Exacta de Fisher.

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de la población por estado clínico al egreso de UCI.

	VIVOS	MUERTOS	P
N	29	17	
Género (masculino)	16 (55.2%)	12 (70.6%)	0.3 ^a
Edad (años)	49 (39-66.5)	59 (41.5-63.5)	0.48 ^b
Tipo de paciente			
Patología médica	8 (27.6%)	7 (41.2%)	0.34 ^a
Cirugía electiva	4 (13.8%)	0	0.28 ^c
Cirugía urgente	17 (58.6%)	10 (58.8%)	0.98 ^a
APACHE II	19 (14.5-24)	23 (16.5-35)	0.05 ^b
SOFA	9 (6-12)	9 (5-12.5)	0.97 ^b
Comorbilidad	13 (44.8%)	10 (58.8%)	0.35 ^a
HAS	8 (27.6%)	6 (35.3%)	0.58 ^a
DM2	7 (24.1%)	4 (23.5%)	0.96 ^a
BNP 24 horas	130 (54.85-246)	534 (139-1003.5)	0.008 ^b
Sepsis grave	20 (69%)	7 (41.2%)	0.06 ^a
Choque séptico	9 (31%)	10 (58.8%)	0.06 ^a

APACHE II: Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, HAS: Hipertension Arterial Sistémica, DM 2: Diabetes Mellitus tipo 2, BNP: Peptido Natriuretico tipo B, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. a= Chi cuadrada, b= U Mann - Whitney, c = Fisher.

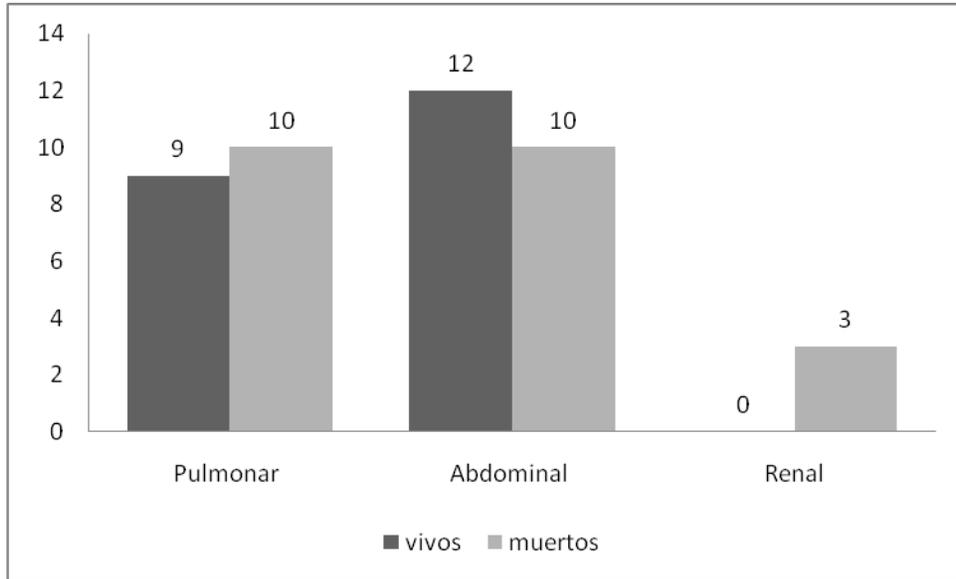


Grafico1. Sitio de partida de la sepsis en vivos y muertos a 28 días

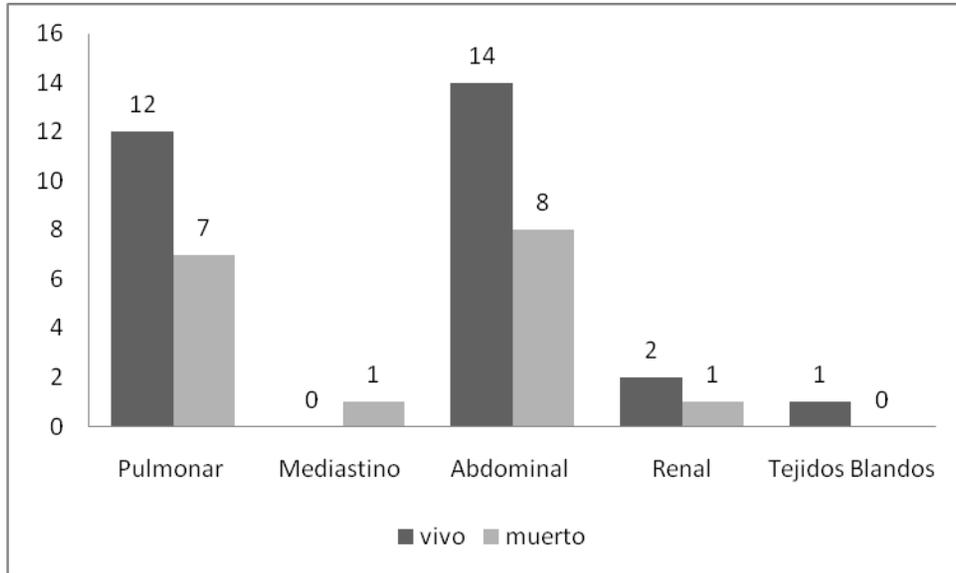


Grafico 2. Sitio de partida de la sepsis en vivos y muertos al egreso de UCI.

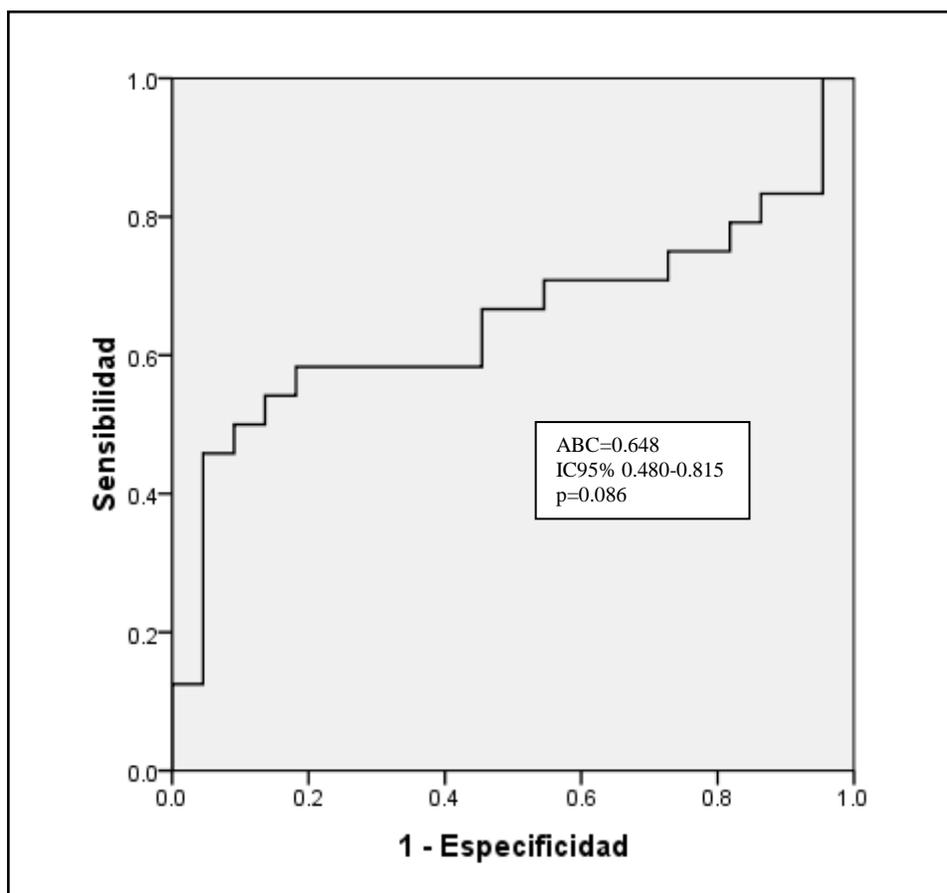


Grafico 3.Capacidad discriminativa para mortalidad del BNP en sepsis grave y choque séptico.

DISCUSION

Los resultados más importantes de este estudio fueron: 1) Se encontró diferencia significativa en el valor sérico de BNP y el grado de severidad por APACHE II al egreso de la UCI; 2) al día 28 se encontró diferencia significativa en el número de pacientes que egresaron de la UCI vivos y muertos; 3) el nivel sérico de BNP con un punto de corte de ≥ 300 pg/mL, es un buen predictor de mortalidad, con un OR = 7.485 (IC95% de 1.741 a 32.183 $p = 0.007$); 4) El desempeño del nivel sérico del BNP para predecir mortalidad fue pobre pero con una adecuada calibración cuando se estratifica, mediante la prueba de Chi cuadrada de Hosmer-Lemeshow de 10.194 ($p = 0.178$).

A diferencia de lo que se ha reportado en la literatura, nuestro estudio demostró diferencia significativa en el valor sérico de BNP medido a las 24 horas de ingreso a la UCI (130 vs 534 $p=0.008$) y en la valoración de la escala de severidad APACHE II (7 vs 22 $p= 0.0001$) en los pacientes que egresaron de la UCI vivos y muertos respectivamente. Pierrakos et al (33) refiere que existe diferencia entre vivos y muertos a 28 días y esto correlaciona con la escala APACHE II, con una sensibilidad mayor del 90% pero con una especificidad menor del 90%. Chen et al ⁽¹⁸⁾ encontró que en pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con sepsis tenían diferencia significativa entre APACHE II, nivel sérico de BNP y mortalidad a 28 días. Rivers et al ⁽¹⁹⁾ menciona que los pacientes con puntuaciones mayores en las escalas de severidad, presentaban niveles séricos mayores de BNP medido a las 24 horas, situación muy similar a la encontrada en nuestros resultados, sin embargo este autor no encontró diferencia significativa entre los vivos y los muertos, lo mismo que McLean et al ⁽¹²⁾ quien en sus diferentes grupos de estratificación no encontró diferencia significativa a este respecto, Post et al ⁽²²⁾ tampoco encontró diferencias en la supervivencia a los 30 días ni en el valor del BNP. Esta diferencia en los hallazgos de la mortalidad y el grado de severidad de los estudios mencionados en relación a los encontrados en nuestro estudio responde a que predominaban pacientes con sepsis y sepsis grave, a diferencia de que nosotros únicamente incluimos sepsis grave y choque séptico.

Existe poca evidencia en relación al mejor punto de corte de BNP que sirva como factor pronóstico de mortalidad. Nuestros resultados demuestran que la determinación de BNP >300 pg/mL, es un buen predictor de mortalidad con significancia estadística, sin embargo

con una pobre sensibilidad, especificidad y un bajo valor predictivo positivo y negativo. Chen et al ⁽¹⁸⁾ demostró la asociación entre el binomio BNP elevado y sepsis, con punto de corte para BNP de 113 pg/mL para la mortalidad a los 28 días, con sensibilidad de 86%, especificidad 55%, valor predictivo positivo 53%, negativo 87%, $p = <0.001$. En este estudio el nivel sérico de BNP fue un predictor independiente de mortalidad a 28 días, que se correlaciona de manera positiva con APACHE II, sin embargo el punto de corte es bajo con respecto a nuestro estudio y muy cercano al punto de corte de la American Heart Association así como para la European Society of Cardiology ^(10,11), para falla cardiaca. Rivers et al ⁽¹⁹⁾ encontró un punto de corte de 210 pg/mL, en 252 pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con sepsis grave y choque séptico, con un IC 95% 1.026 – 1.097, $p = <0.001$, extendiendo este punto de corte a 230 pg/mL para los pacientes que recibieron Dobutamina, con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 84%, $p = 0.001$. McCullough por su parte sugiere un valor de corte de 200 pg/mL en el paciente críticamente enfermo ⁽⁵⁾. Ortega et al ⁽³¹⁾ en una muestra de 37 pacientes con sepsis, reporta un valor mayor de 500 pg/ml que correlaciona con mayor mortalidad (26%) sin que esta sea estadísticamente significativa ($p = 0.09$), sensibilidad 45% y especificidad del 70%. A diferencia de nuestros resultados y los anteriormente citados, Post et al ⁽²²⁾ reporta en su estudio de 93 pacientes con choque séptico, un punto de corte de BNP de 154 pg/mL, medido a las 120 horas, el cual reveló una fuerte asociación para predicción de mortalidad a 30 días en toda la cohorte con un valor de $p = 0.019$. Hasta el momento no se ha generado un consenso en relación al punto de corte para tener una mejor capacidad para predecir mortalidad. Estas diferencias, responden a que deberían de establecerse diferentes niveles séricos de BNP dependiendo del grado de severidad de la sepsis.

Existen pocos estudios en la literatura que verifiquen la utilidad del BNP como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico, debido a que existen múltiples factores que alteran esta asociación ⁽¹⁶⁾. En nuestro estudio, el desempeño que tuvo del nivel sérico del BNP para predecir mortalidad fue pobre, conviniendo recalcar en este punto que los resultados hasta el momento son preliminares y el tamaño de la muestra aun es limitada. Rivers et al ⁽¹⁹⁾ refiere al respecto una área bajo la curva de 0.712, para el valor de corte de 210pg/mL, como predictor de mortalidad. Chen et al ⁽¹⁸⁾ para un valor de corte de 113pg/mL, presenta un área bajo la curva de 0.737 con OR 7.4 y un IC95% 4.2 – 13.3,

tomado a las 24 horas de ingreso. Para Post et al ⁽²²⁾, el área bajo la curva fue de 1, con punto de corte de 154 pg/mL tomado al tercer día con sensibilidad de 92.86 (IC 95% 82.7-98), especificidad del 100% (IC95% de 90.4 – 100), valor predictivo positivo de 100 y negativo de 90.2.

Sin embargo cuando estratificamos a nuestros pacientes con un punto de corte de >300 pg/mL, la calibración es adecuada, mediante la prueba de Chi cuadrada de Hosmer-Lemeshow, elemento que no se indica en las publicaciones anteriores.

CONCLUSIONES

Los pacientes con sepsis grave y choque séptico presentan incremento en los niveles séricos de BNP.

Los pacientes con mayor nivel de severidad por APACHE II a su ingreso coincidieron con niveles de BNP más elevados a las 24 horas.

La medición de BNP a las 24 horas con un punto de corte de 300 pg/mL es útil para predecir la mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marshall J, Reinhart K . Biomarkers of sepsis. Crit Care Med 2009; 37: 2290-2298.
2. Levy M, Finck M, Marshall J. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med 2005; 33:1708 –1716.
3. Rangel – Frausto S. Sepsis: still going strong. Archives of Medical Research 2005; 36: 672 – 681.
4. Marshall J, Vincet JL, Guyatt G. Outcome measures for clinical research in sepsis: A report of the 2nd Cambrige Colloqium of the International Sepsis Forum. Crit Care Med 2005; 33:1708 – 1716.
5. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P. N – terminal pro- B- type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. Crit Care Med 2007; 35:2268-2273.
6. Boldt J, Suttner S. Physiology and pathophysiology of the natriuretic peptide system. Year book of intensive care and emergency medicine 2005. Pp: 101- 109.
7. Piracchio R, Mebazaa A. Diastolic heart failure and critical illness. Year book 2005. Pp: 197- 211.
8. Zanotti S, Hollenberg S. Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock. Curr Opin Crit Care. 2009; 15: 1070 – 1076.
9. Noveanu M, Mebazaa A, Mueller C. Cardiovascular biomarkers in the ICU. Curr Opin Crit Care2009; 1070 – 1077.
10. Mariell J, William T, Casey D. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2009; 119:1977-2016.

11. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29, 2388–2442.
12. Mclean A, Huang S. B –natriuretic peptide to assess cardiac function in the critically III. *Year book of intensive care and emergency medicine* 2005. Pp: 151-160.
13. Martinez – Rumayor A, Richards M, Burnett J . Biology of the natriuretic peptides. *AJC* 2008 101: 1 -8.
14. Fallaha D, Cuthbertson. Novel biomarkers and the outcome from critical illness and major surgery. *Year book of intensive care and emergency medicine* 2005. Pp: 32
15. Zakyntinos E, Kiropoulos T, Gourgoulisanis K. Diagnostic and prognostic impact of brain natriurético peptide in cardiac and noncardiac diseases. *Heart Lung* 2008; 37: 275 – 285.
16. Baggish A, van Kimmenade J, Januzzi J. The differential diagnosis of an elevated amino- terminal pro- B- type natriuretic peptide level. *Am J Cardiol* 2008; 101: 43A – 48A.
17. Vela – Zarate, Varon J. BNP this, BNP that... now in sepsis? *Am J Emerg Med* 2009; 27; 707 – 708
18. Chen Y, Li C. Prognostic significance of brain natriuretic peptide obtained in the ED in patients with SIRS or sepsis. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 702 – 706.

19. Rivers E, McCord J, Jobsen G. Clinical utility of B – type natriurético peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 363 – 373.
20. Dellinger P, Levy M, Carlet J. Surviving sepsis campaign: Intenational guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296 – 320.
21. Bernard G, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, Vol. 344, No. 10 March 8, 2001
22. Post F, Weilemann L, Messow C. B – type natriuretic peptide as a marker for sepsis – induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3030-3037.
23. McLean A, Huang S, Hyams S. Pronostic values of B- type natriurético peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35: 1019 – 1026.
24. Romai P, Deye N, Lukaszewicz A. Impaired plasma B- type natriurético peptide clearance in human septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 2542- 2546.
25. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T. Terminal pro – B- type natriurético peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006; 34: 2140 – 2144.
26. Phua J, Koay E, Hoe Lee K. Lactate, procalcitonin, and amino – terminal pro- B – type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity for prognostication in septic shock. *Shock* 2008; 29: 328-333.
27. Sarli V, Utino L, Park M. Positive end – expiratory pressure and renal function influence b – type natriurético peptide in patients with severe sepsis and septic shock. *Arq Bras cardiol* 2008; 91: 107 – 112.

28. Kirchhoff C, Leidel B, Kirchhoff S. Analysis of N- terminal pro B- type natriurético peptide and cardiac index in multiple injured patients: a prospective cohort study. *Critical Care* 2008; 12: R118
29. Brueckmann M, Huhle G, Lang S. Pronostic value of plasma N –terminal pro-brain natriurético peptide in patients with severe sepsis *Circulation* 2005; 112: 527 – 534.
30. Roman – Marchant O, Orellana C, De Backer D. Septic shock of early or late onset does it matter? *Chest* 2004; 126: 173 – 178.
31. Varpula M, Pulkki K, Kalsson S. Predictive value of N – terminal pro – brain natriurético peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Cared Med* 2007; 35: 1277 - 1283.
32. Ortega M, Menbreño JP, Poblano M. ¿Es útil el BNP como factor pronóstico en pacientes sépticos? *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2008; 22: 66-73.
33. Pierrakos C, Vicent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010, 14:R15.
34. Tung R, Garcia C, Morss A. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1643 -1647.

Anexo I

UMAE Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”

Departamento: Unidad de Cuidados Intensivos

Título: Utilidad del nivel sérico de péptido natriurético tipo B como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico

INICIALES DEL PACIENTE: _____

CAMA: _____

NSS: _____

CRITERIOS DE INCLUSION

MARQUE SI EL PACIENTE CUMPLE CON LOS SIGUIENTES CRITERIOS

SI NO PACIENTE \geq 16 ANOS.

SI NO Sepsis.

SI NO Sepsis grave

SI NO Choque séptico

SI NO 24 horas de estancia en la UCI

MARQUE SI EL PACIENTE TIENE ALGUNOS DE LOS SIGUIENTES:

Embarazo.

Edad < 16 años

Muerte inminente

Estancia menor a 24 horas en UCI.

Diagnostico previo de disfunción ventricular

Antecedente de cardiopatía isquémica

Antecedente de Insuficiencia renal crónica

EL PACIENTE CUMPLE CON LOS CRITERIOS DE INCLUSION POR FAVOR LLENE LA SIGUIENTE INFORMACION

INGRESO.

FECHA Y HORA DE INGRESO

//___	__:__
---------	-------

EDAD (A;OS)		GENERO <input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER
PESO (kg)		TALLA (cm)
COMORBILIDADES		
TIPO DE PACIENTE (SELECCIONE UN OPCION)	<input type="checkbox"/> PATOLOGIA MEDICA <input type="checkbox"/> QUIRURGICO ELECTIVO <input type="checkbox"/> QUIRURGICO URGENTE	
SITIO DE PARTIDA DE LA SEPSIS	<input type="checkbox"/> Neurologico <input type="checkbox"/> Pulmonar <input type="checkbox"/> Cardiaco <input type="checkbox"/> Mediastino <input type="checkbox"/> Vascular Periferico <input type="checkbox"/> Abdominal <input type="checkbox"/> Renal <input type="checkbox"/> Tejidos blandos <input type="checkbox"/> Quemaduras	
SITIO DE TERNVENCION QUIRURGICA (SEECCIONE UNA OPCION)	<input type="checkbox"/> Neurocirugia <input type="checkbox"/> Toracica <input type="checkbox"/> Cardiaca <input type="checkbox"/> Vascular Periferico <input type="checkbox"/> Tracto Urinario <input type="checkbox"/> Necrosectomia Pancreatica <input type="checkbox"/> Gastrointestinal	

SEVERIDAD (SELECCIONE LA CONDICION AL INGRESO DEL PACIENTE)	<input type="checkbox"/> Sepsis – infección sospechada o confirmada con síntomas de respuesta inflamatoria <input type="checkbox"/> Sepsis grave – sepsis con al menos una falla orgánica <input type="checkbox"/> Choque séptico – sepsis grave con hipotensión sostenida a pesar de la reanimación hídrica adecuada
--	---

Día 1 (24 horas) Fecha: _____

Por favor anote LOS VALORES MÁS ANORMALES en las primeras 24 h de estancia

APACHE II	
Temperatura corporal (° C)	
Presion Arterial Media (mmHg)	
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	
FiO ₂ (0.21...1.00)	
PaO ₂ (mmHg)	
PaCO ₂ (mmHg)	
pH arterial	
Sodio serico(mEq/L)	
Potasio serico(mEq/L)	
Creatinina serica (mg/L)	
Hematocrito (%)	
Leucocitos(x10 ⁹ /L)	
Escala de coma de Glasgow	
TOTAL	

SOFA	
VARIABLE	INGRESO
PaO ₂ /FiO ₂ mmHg	
Plaquetas x 10 ³ /Ml	
Bilirrubinas mg/dL	
Hipotension	
Escala de coma de Glasgow	
Creatinina serica mg/dL o gasto urinario	
TOTAL	

MEDICION DE BNP

	Ingreso
BNP ng/mL	

PRONOSTICO (PARA SER LLENADO A LOS 28 DIAS)

Sobrevida	<input type="checkbox"/> Egreso UCI vivo <input type="checkbox"/> Muerto en UCI al día _____ de estancia en la UCI <input type="checkbox"/> Vivo al día 28 <input type="checkbox"/> Muerto antes del día 28 en piso _____ día.
Estancia en la UCI	_____ días <input type="checkbox"/> Se mantuvo en la UCI 28 días

Anexo II

**Carta de Consentimiento Informado para la Participación en Protocolos
de Investigación Clínica**

México DF., a __ de _____ del 2010

Por este medio de la presente acepto la participación de mi familiar en el protocolo de la Investigación titulada **Utilidad del nivel sérico de péptido natriurético tipo B como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico**

Registrado ante el comité local de Investigación con el número..... El objetivo del estudio conocer la utilidad del nivel sérico del péptido natriurético tipo B como predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico en los pacientes críticamente enfermos que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Se me ha explicado que la participación de mi familiar consistirá en la medición del péptido natriurético tipo B en sangre y que es un procedimiento que debe realizarse en todo paciente en condiciones críticas. Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes molestias y beneficios derivados de esta participación en el estudio, infección por la manipulación del catéter, en caso de puncionar al paciente para obtención de la muestra hematoma. El informador responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirada del estudio en cualquier momento en el que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi familiar en el Instituto. El investigador responsable me ha dado seguridades de que no se identificará a mi familiar en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma confidencial. También se han comprometido a proporcionarme actualizaciones que se obtengan durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a la permanencia en el mismo.

Nombre y firma del Familiar Responsable

Nombre y firma del Investigador Responsable

Testigos

Testigos