



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA**

**COMPORTAMIENTO Y VALOR**  
**PREDICTIVO DEL BNP Y PRO-BNP EN**  
**SEPSIS.**

**TESIS DE POSGRADO PROPUESTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO.**

**PRESENTA**

**DRA. MARIA ANTONIETA XOCHITL PADUA GARCIA**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO**

**PROFESOR ADJUNTO  
DRA. JANET AGUIRRE SANCHEZ**

**PROFESOR ADJUNTO  
DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO**

**ASESORES DE TESIS  
DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO**



**MÉXICO, D.F. FEBRERO, 2011**



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.

## **LISTA DE FIRMAS**

---

**DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO**  
**ASESOR DE TESIS**

**Profesor titular del curso de especialización en Medicina del**  
**Enfermo en Estado Crítico.**

Centro Médico ABC.  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM.

---

**DRA. JANET AGUIRRE SANCHEZ**

**Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina del**  
**Enfermo en Estado Crítico.**

Centro Médico ABC.  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM.

---

**DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO**

**Profesor adjunto del curso de especialización en Medicina del**  
**Enfermo en Estado Crítico.**

Centro Médico ABC.  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM

---

**DR. JOSÉ HALABE CHEREM**

**Jefe de la División de Enseñanza e Investigación.**

Centro Médico ABC.  
División de estudios de posgrado  
Facultad de Medicina UNAM.

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS:**

***“El verdadero objetivo de nuestra vida, es determinar nuestras fallas como seres humanos y mejorarlas, enfrentarnos a nuestras mayores debilidades y superarlas y aprender las cosas fundamentales de la vida que realmente son el origen de la felicidad. Todo lo demás es irrelevante.***

***En el honor que llevamos todos nosotros de ser médicos, nuestro principio fundamental, entre los pacientes y entre nosotros, es la humanidad y la compasión. Cuando esto se pierde, aún teniendo los conocimientos médicos más actualizados, nos convertimos en tan solo mecánicos. ”***

### **DEDICATORIA:**

A Pedro García Suárez, Asunción Samper de la Gándara y Manuel García Samper. Por ser el mejor ejemplo de los valores, el amor, la lealtad y el compromiso entre los seres humanos y Dios. “Quien dice que los seres humanos no son indispensables, no tuvo la oportunidad de conocer a seres humanos como ustedes”. Siempre están presentes en mi vida, aunque no sea físicamente.

A mi madre, la Dra. Xochitl García Samper, mis hermanos José y Yamel y mi sobrina María José. Gracias a Dios por haberme permitido ser parte de ustedes, son lo más importante en mi vida. Gracias por su apoyo para ayudarme a conseguir mis metas, les dedico con todo mi amor este nuevo éxito pues sin ustedes no hubiera podido ser posible.

A Iván Villareal Hurtado. En ti encontré los valores, principios e ideales que esperé encontrar en un hombre. Gracias por haberme dado la oportunidad de conocer el significado de amar. Siempre pase lo que pase, eres y serás el amor de mi vida.

### **AGRADECIMIENTOS:**

#### **A mis mejores amigos:**

Magaly Arcos Zamora. Te admiro como médico, por tu entereza para tomar decisiones en los momentos más difíciles, por tu prudencia y conocimientos, por tu habilidad en los procedimientos manuales, por todo lo que me enseñaste y todas las decisiones oportunas y acertadas que tomaste y sobre todo como ser humano, por la compasión, humanidad y honestidad. Que Dios te bendiga y que seas muy feliz. Eres el ejemplo de lo que realmente es un MÉDICO.

Marquiño Montes de Oca, gracias por tu ayuda, los consejos que me diste, que por cierto NUNCA tome y que equivocación tan grande de mi parte, me costó caro. Por ser mi mejor amigo, por escucharme y estar siempre conmigo en los momentos más difíciles, por creer en mí y sobre todo por regañarme 10 veces al día y demostrarme lo ignorante que soy en el R1, R2 y R3. Siempre te consideraré uno de los mejores intensivistas que conozco, con humanidad, prudencia y templanza. Gracias por ayudarme a terminar este logro en mi vida.

Claudia Olvera, la combinación perfecta de un médico intensivista, honesta, agresiva, inteligente, determinante, leal, profesional y carismática. Claudia, a ti principalmente te debo mucho, gracias por haber creído en mí y por todo el apoyo que me has dado, te quiero muchísimo y siempre voy a estar cuando tu necesites algo.

Manuel Ruíz, lo único que puedo decirte y con pruebas, es que eres uno de los seres humanos más caritativos que he conocido, siempre te vi ayudar a muchas personas, sin intereses personales, incluyéndome a mí. Te quiero mucho y te respeto por la humanidad y compasión que tienes. Pienso que eres un excelente médico, por que tienes el equilibrio entre conocimiento y humanidad.

Rosario Castro, por ser una gran amiga y por la capacidad de resolver la vida administrativa de un residente.

### **A mis profesores:**

Dr. Juvenal Franco Granillo, JEFE, gracias por haberme dado la oportunidad de entrar y mantenerme en su residencia, realmente le dedico mi tesis y mi esfuerzo y estoy muy agradecida por su apoyo moral y por todo lo que nos enseñó. Por tener la paciencia de revisar a los pacientes con nosotros, a cualquier hora y darnos su opinión siempre acertada. Me llevo en la mente, la templanza que tiene entre todas sus cualidades, aprendiendo que un médico, siempre debe dar confort y seguridad a los pacientes y a sus familiares. Lo quiero muchísimo y lo tengo siempre presente, reafirmandole, que el objetivo que tienen todos los maestros, como usted, es el saber que cada acierto que cometa con mis pacientes, es en parte gracias a usted por todas sus enseñanzas.

Dra. Janet Aguirre, un médico único, la combinación entre conocimiento y la capacidad de cuidar y proteger a los seres humanos que están a su alrededor, un líder, con fuerza, inteligencia, compasión, humanidad y respeto a la vida. GRACIAS JEFA por su cariño, su apoyo, sus enseñanzas médicas y humanas. Lo mejor que le aprendí fue la entrega a sus pacientes, con el recuerdo de verla siempre sentada al lado de su paciente, cuidándolo, hablándole y dándole apoyo moral. Usted es para mí uno de los seres humanos que más respeto y quiero. Y solo le puedo decir que todas las cosas buenas que uno hace se regresan, así es que usted debe ser feliz porque es un ser humano extraordinario. Que Dios la bendiga. Gracias por ayudarme a terminar la especialidad.

Dr. Francisco Moreno Sánchez: Con todo mi cariño, agradecimiento y respeto. Le recuerdo a través de esta tesis, que lo quiero y lo respeto muchísimo y que para mí representa a aquellos seres humanos que solo algunos afortunados tienen la oportunidad de conocer. Usted forma parte de aquellos maestros que siempre se quedan gravados en nuestra mente. Desde donde este, siempre que necesite algo ahí estaré como usted estuvo conmigo para ayudarme y enseñarme. Gracias, que Dios lo bendiga y que sea muy feliz.

## **ABREVIACIONES:**

**ANP:** Péptido natriurético tipo A.

**APACHE II:** Acute physiology and chronic health evaluation.

**BNP:** Péptido natriurético tipo B.

**CNP:** Péptido natriurético tipo C.

**E/A:** Relación entre flujo pico temprano/velocidad pico de flujo atrial.

**ECOT:** Eco transtorácico.

**ECG:** Escala de coma de Glasgow

**FEVI:** Fracción de expulsión ventricular izquierda.

**HAP:** Hipertensión arterial pulmonar.

**IL-1:** Interleucina 1.

**IL-6:** Interleucina 6.

**IRC:** Insuficiencia renal crónica.

**LVFAC:** Contracción del área fraccionada del ventrículo izquierdo.

**NT-PROBNP:** NT-pro-péptido natriurético ventricular.

**PCT:** Procalcitonina.

**PCR:** Proteína C reactiva.

**SAPS II.** New Simplified Acute Physiology Score.

**S/D:** Relación en velocidad del flujo sistólico/diastólico de la vena pulmonar.

**SOFA:** The Sequential Organ Failure Assessment.

**TEP:** Tromboembolia pulmonar.

**TNF alfa:** Factor de necrosis tumoral alfa.

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

**UTI:** Unidad de cuidados intermedios.

## ÍNDICE

**CAPÍTULO**

**PÁGINA**

---

**DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS**

**RESUMEN**

**ABSTRACT**

**I. INTRODUCCIÓN**

**II. ANTECEDENTES**

**III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**IV. JUSTIFICACIÓN**

**V. OBEJTIVOS**

- *General*
- *Específicos*

**VI. HIPÓTESIS**

**VII. DISEÑO**

- *Tipo de investigación*
- *Variables*
  - Variables dependientes
  - Variables independientes
- *Criterios de selección*
  - Criterios de inclusión
  - Criterios de exclusión
  - Criterios de eliminación
- *Metodología*

**VIII. ASPECTOS ÉTICOS**

**IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

**X. RESULTADOS**

**XI. DISCUSIÓN**

**XII. CONCLUSIONES**

**XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## **I. INTRODUCCIÓN:**

Anualmente se reportan cerca de 750, 000 casos de sepsis en E.U. A pesar de los avances terapéuticos, la sepsis sigue causando más de 200 000 muertes por año en E.U. La mortalidad en pacientes con sepsis se aproxima al 30% y con choque séptico se incrementa a más del 50%. Los costos de este síndrome y sus complicaciones se a cerca a los 16 billones de dólares anuales.

La sepsis grave y el choque séptico representan una de las principales causas de morbi-mortalidad en unidades de terapia intensiva, sobre todo en pacientes con enfermedades crónico-degenerativas en estadios avanzados, ancianos e individuos inmunosuprimidos.

La creciente incidencia de pacientes con sepsis, está relacionada, entre otras cosas con el aumento en la expectativa de vida, el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, tratamientos y padecimientos inmunosupresores y procedimientos invasivos.

La severidad de la sepsis se clasifica de acuerdo a la disfunción orgánica asociada y al compromiso hemodinámico.

**“El colegio Americano de Tórax y la sociedad de Medicina Crítica”**, define:

**1. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):** cuando existen 2 o más de las siguientes condiciones:

- a) **Temperatura > 38. C o < 35°C.**
- b) **FC >90 x min.**
- c) **FR > 20 x min.**
- d) **PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg.**
- e) **Leu > 12,000 cel/ml, < 4,000 cel/ml o 10% Bandas.**

**2. Sepsis:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de etiología infecciosa, documentada por medio de cultivos, tinciones de Gram o por la presencia de datos clínicos.

La definiciones originales de 1991, fueron modificadas en la **“Conferencia Internacional de definiciones en sepsis”**, en 2001, por Annane y cols, aportando la definición entre otras del choque séptico. **(17).**



**1. Sepsis severa:** Sepsis con al menos un signo de hipoperfusión o disfunción orgánica: livedo, llenado capilar igual o  $> 3$  seg, gasto urinario  $< 0.5$  ml/Kg por al menos 1 hr o terapia de reemplazo renal, lactato  $> 2$  mmol/l, alteraciones abruptos en el estado mental o hallazgos EEG anormales, plaquetas  $< 100\ 000$  cel/ml, coagulación intravascular diseminada, lesión pulmonar aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda y disfunción cardíaca (ECOCARDIOGRAFÍA).

**2. Choque séptico:** Sepsis severa y una de las siguientes condiciones: PAM  $< 60$  mmHg ( $< 80$  mmHg con hipertensión previa), después de 20 – 30 ml/Kg de coloides o 40 – 60 ml/Kg de cristaloides, o PCP entre 12 – 20 mmHg, necesidad de dopamina  $< 5$  mcg/Kg/min, o norepinefrina o epinefrina  $< 0.25$  mcg/Kg/min para mantener PAM  $> 60$  mmHg ( $> 80$  mmHg en hipertensión previa).

**3. Choque séptico refractario:** Necesidad de dopamina a más de 15 mcg/Kg/min o norepinefrina o epinefrina  $> 0.25$  mcg/Kg/min para mantener PAM mayor de 60 mmHg ( $> 80$  mmHg en hipertensión previa).

Dentro de la definición modificada de sepsis, realizada en la Conferencia Internacional sobre definición de sepsis” y por Annane , se ha incluido la definición de disfunción miocárdica, como **“Depresión miocárdica definida por un bajo índice cardíaco o evidencia ecocardiográfica de disfunción cardíaca”**. (18).

## **II. ANTECEDENTES**

### **DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN SEPSIS:**

La disfunción miocárdica es una complicación común en pacientes con sepsis severa. El valor en el uso de catéteres en la arteria pulmonar, como método para guiar el tratamiento, no ha demostrado beneficio en la sobrevida, sin embargo, si provee información del estado cardiovascular, permitiendo un manejo hemodinámico más apropiado. En años pasados se han utilizado 2 marcadores, como potenciales candidatos en la evaluación y cuantificación de disfunción cardíaca en pacientes con sepsis: Troponinas y BNP. Ambos marcadores, inicialmente fueron usados como adyuvantes en el diagnóstico y la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario agudo y falla cardíaca, sin embargo su espectro de aplicación se ha incrementado.

Las anomalías de la función cardíaca son comunes en pacientes con sepsis. La prevalencia de este fenómeno transitorio depende de la población estudiada, la definición aplicada y el tiempo en el curso de la enfermedad. Aproximadamente el 50% de los pacientes con sepsis severa y choque séptico, tienen alguna forma de alteración en la función sistólica del ventrículo izquierdo. **(19)**. La depresión miocárdica está mediada por diversas sustancias aún no completamente identificadas. Dos de estas moléculas son: factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina 1B e interleucina 6. **(20)**. El patrón hemodinámico del choque séptico se caracteriza por un estado hiperdinámico con disminución de las resistencias vasculares sistémicas, incremento del índice cardíaco después de la reanimación con líquidos y depresión de la función del ventrículo izquierdo. La depresión miocárdica en sepsis fue inicialmente descrita por Parker y cols, en un estudio que incluyó 20 pacientes con diagnóstico de choque séptico. 13 pacientes sobrevivieron en 10 de estos se demostró la disminución de la fracción de eyección en ventrículo izquierdo a < 40%. En los 7 pacientes que no sobrevivieron se documentó una fracción de expulsión > 40%. Los pacientes que sobrevivieron y que cursaban con disfunción del ventrículo izquierdo, a pesar de esta, incrementaron los volúmenes diastólicos y sistólicos del ventrículo izquierdo a diferencia de los no sobrevivientes. Además en estos últimos los índices de resistencias vasculares sistémicas se encontraban bajas. Otro estudio realizado por los mismo autores, en pacientes con choque séptico y sepsis, presentaban una respuesta anormal en el índice de trabajo del ventrículo izquierdo, a la infusión de volumen, demostrando que en este grupo de pacientes existía una alteración en el desempeño miocárdico. **(21, 22)**.

Se han descrito cambios similares en el ventrículo derecho (dilatación y reducción de la contractilidad), sin embargo al contrario del patrón exhibido por el ventrículo izquierdo, los cambios observados en el ventrículo derecho ocurren tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes. La diferencia entre ambos grupos se ha relacionado más bien a la normalización de los cambios antes descritos, produciéndose esta en el grupo de pacientes que sobrevivieron. **(23)**.

Existen otros estudios, que han demostrado la disminución del 50% en los parámetros normales, en el 50% de los pacientes con sepsis severa y choque séptico. **(24)**; esto a través de la medición de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por ecocardiografía, mediante el área de contracción fraccional del ventrículo izquierdo o mediante ecocardiograma transeofágico.

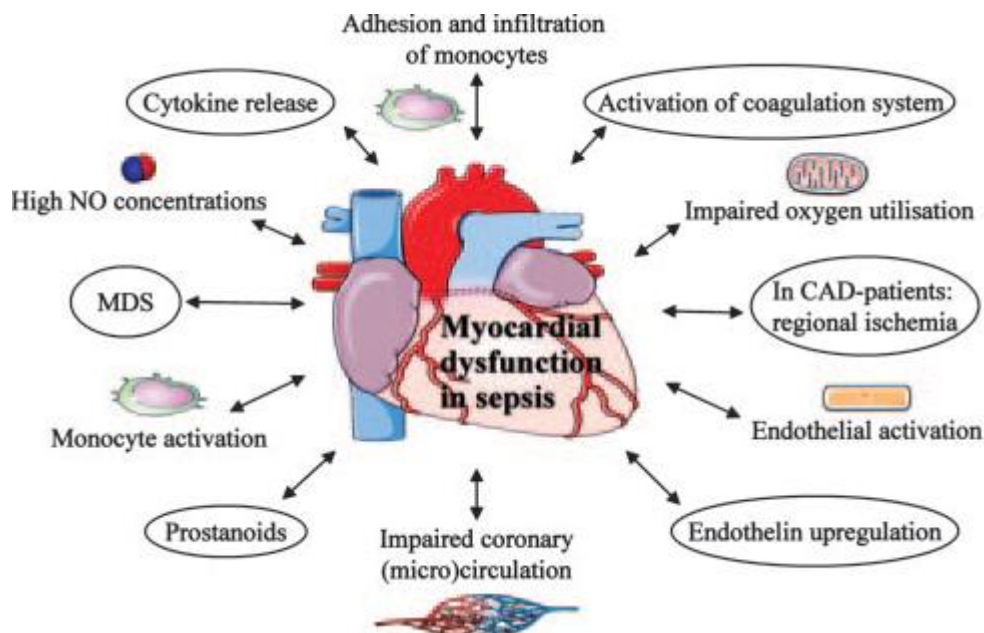
En el estudio realizado por Poelaert J y cols, se reportan diferentes alteraciones cardiovasculares medidas a través de ecocardiograma transeofágico, basados en el flujo transmitral y los patrones de flujo de la vena pulmonar, dividiendo los resultados en 3 grupos:

- a) Relación entre flujo pico temprano/velocidad pico de flujo atrial (**E/A**):  $> 1$ .  
Relación en velocidad del flujo sistólico/diastólico de la vena pulmonar (**S/D**):  $> 1$ .
- b) E/A:  $> 1$  con S/D:  $< 1$ .
- c) E/A:  $< 1$  con S/D  $< 1$ .

Otros estudios que incluyeron mediciones por ecocardiografía transeofágica y uso de cateteres de la arteria pulmonar, define 3 patrones hemodinámicos, en el paciente séptico:

- a) Contracción del área fraccionada del ventrículo izquierdo (LVFAC), flujo transmitral y flujo pulmonar normales. Corresponden a función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo normales.
- b) LVFAC normal con flujo de la vena pulmonar anormal y flujo transmitral anormal, interpretada como disfunción diastólica aislada.
- c) Disminución de LVFAC, flujo transmitral y pulmonar. La cual se traduce como disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo.

Los pacientes del tercer grupo, fueron significativamente los de mayor edad y mayor mortalidad. No se encontraron diferencias significativas en las resistencias vasculares sistémicas o en el índice de trabajo del ventrículo izquierdo. **(25,26)**.



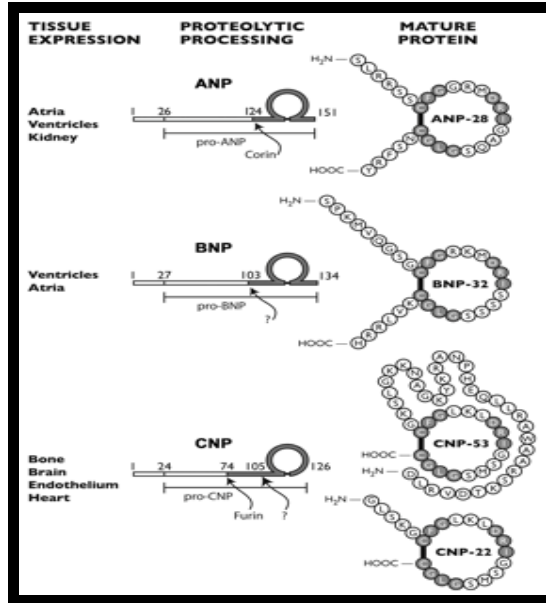
### **BIOMARCADORES MIOCÁRDICOS EN SEPSIS:**

Debido a que el uso de métodos invasivos, como la colocación de un cateter en la arteria pulmonar, no ha demostrado aumento en la sobrevida, y que otros métodos como el uso de ecocardiograma transesofágico, no está disponible en todas las unidades hospitalarias, los biomarcadores cardíacos han empezado a utilizarse con la finalidad de diagnosticar disfunción miocárdica y pronóstico en pacientes con sepsis. (27). Hasta el momento, dos biomarcadores utilizados son: troponinas y péptido natriurético cerebral.

El péptido natriurético cerebral (**BNP**), también conocido como péptido natriurético tipo B, es miembro de una familia de moléculas estructuralmente similares a hormonas, denominados péptidos natriuréticos. Algunas de las moléculas que conforman esta familia son: Péptido natriurético auricular (**ANP**) y el péptido natriurético tipo C (**CNP**).

Actualmente el BNP, se considera como marcador de falla cardíaca, y además su forma recombinante (neseritide), es actualmente una estrategia terapéutica en el manejo de falla cardíaca. (1)

El péptido natriurético cerebral, es una proteína constituida de 32 aminoácidos, inicialmente aislado del cerebro de puercos (2). A diferencia del ANP, la secuencia de aminoácidos del BNP varía entre las especies. (3).



Tomado de: Potter, L.R., et al. *Endocr. Rev.* 2006;27:42-72

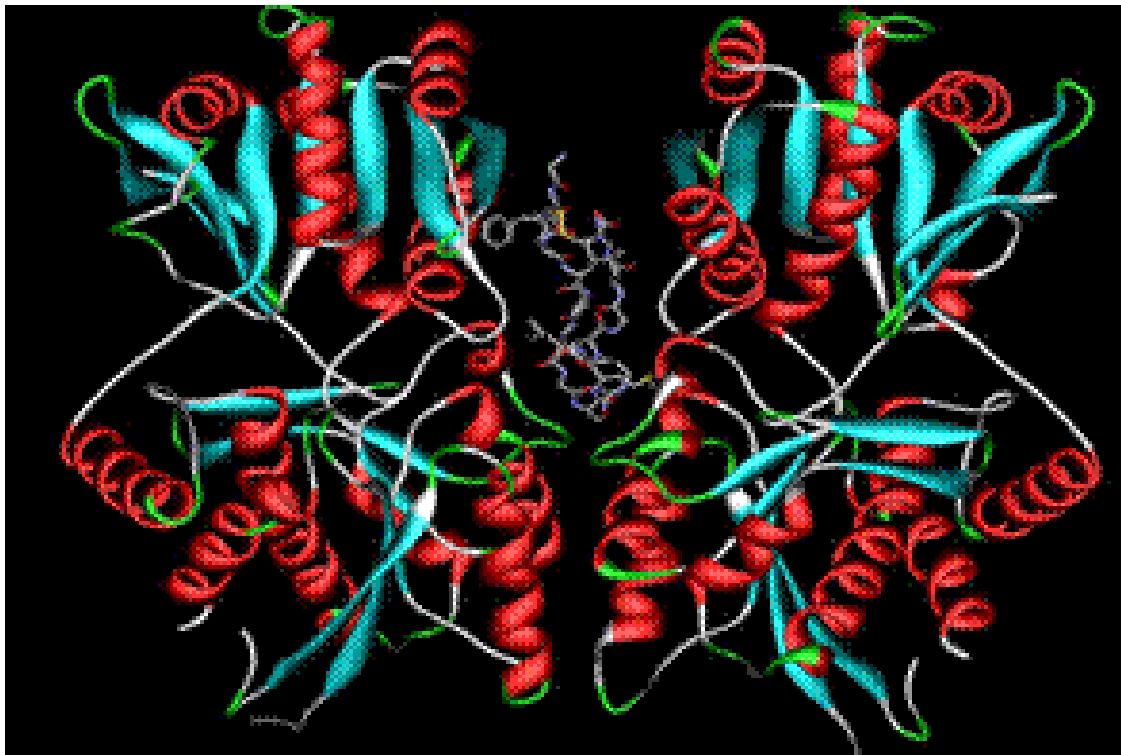


Figura 1. Tomado de: Clerico Aldo, Emdin Michele. *Natriuretic peptides. The Hormones of the Heart.* Ed. Springer.

Las concentraciones fisiológicas intervienen en la homeostasis de líquidos corporales y tono vascular. Esta familia de hormonas, se une a 3 receptores : NPR-A, NPR-B, NPR-C. Estos receptores, excepto NPR-C, son del tipo **guanilil cilcasa** y su actividad esta mediada mediante la acumulación de 3',5'-monofosfato.

Natriuretic Peptides			
NPRs	ANP	BNP	CNP
NPR-A	+++++	++++	
NPR-B			+++++
NPR-C	+++++	+++	+++

Tabla 1. Afinidad del BNP y péptidos relacionados a los distintos tipos de receptores. Tomado de Koller KJ, Goeddel DV. *Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. Circulation 1992; 86:1081-1088.*

La depuración del BNP y péptidos relacionados se produce por endopeptidasas circulantes en fragmentos inactivos **(4)**. En humanos, el BNP es principalmente secretado por los ventrículos. Inicialmente se sintetiza y se almacena en gránulos a nivel de miocito ventricular en la forma del precursor: pro-BNP y posteriormente es convertido en 2 productos a través de proteasas: la forma activa: BNP y NT-pro-BNP, molécula conformada por 76 aminoácidos, biológicamente inactiva. La vida media de ambas moléculas es de 60 a 120 minutos para NT-pro-BNP y de 15 a 20 minutos para el BNP **(5)**.

En sujetos sanos los niveles de BNP varían de acuerdo al sexo y la edad. Las mujeres presentan niveles de BNP más elevados que los hombres y en ambos sexos se ha demostrado el incremento de este marcador con relación a la edad **(6,7)**. **(Tabla 2)**.

Study	Group	Age, yr					
		< 35	35-44	45-54	55-64	65-74	> 74
Redfield et al <sup>13</sup>	Women	NA	NA	18 (10; 32)	27 (15; 43)	29 (19; 52)	67 (28; 89)
	Men	NA	NA	7 (3; 13)	11 (5; 20)	18 (7; 37)	21 (17; 24)
Wieczorek et al <sup>25</sup>	Men and women	7.0 (5; 40)	8.2 (5; 39)	13 (5; 38)	17 (5; 46)	23 (5; 138)	23 (5; 135)

\*Values given as median (25th; 75th percentiles). NA = not available.

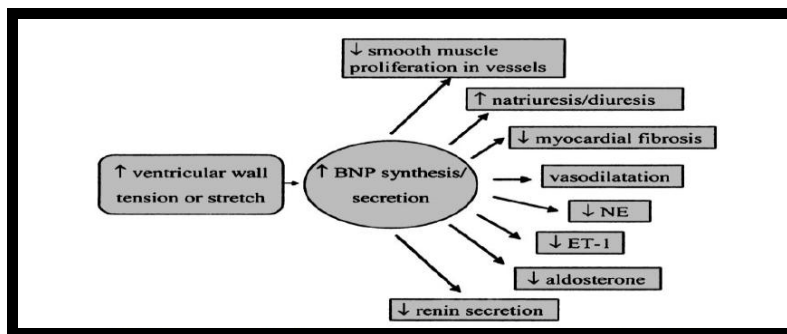
**Tabla 2. Impacto del sexo y edad en los niveles de referencia normales de BNP. Tomado de: Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. Am J Cardiol 2002; 90:254-258**

### FISIOPATOLOGÍA DEL BNP:

El BNP desempeña un papel importante en la insuficiencia cardiaca congestiva como hormona contra-reguladora a la angiotensina-II, norepinefrina y endotelina. Su función es disminuir la síntesis de estas neurohormonas y generar vasodilatación compensadora. Además de sus efectos hemodinámicos, también presenta efectos directos sobre los túbulos renales generando natriuresis. **(8,9)**.

Los niveles de BNP se correlacionan con la presión capilar pulmonar (PCP), con la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) y con la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con disfunción sistólica. **(10,11,12,13)**. Los niveles de BNP se incrementan en relación a la severidad de la enfermedad, en correlación con la clasificación de la New York Heart Association.

**CLASIFICACION TABLA** En cuanto a la presencia de disfunción diastólica e hipertrofia del ventrículo izquierdo, también se han observado alteraciones en los niveles de este marcador. **(14,15)**. Esto indica que el BNP se libera en relación al deterioro de la función del ventrículo izquierdo, generada por incremento en las presiones de llenado y por incremento en el volumen. **(16)**.



**Figura 2. Fisiología del BNP. Al incrementar la tensión o stretch de la pared del ventrículo, se incrementa la síntesis del pro-BNP. Esta molécula es degradada por proteasas en 2 moléculas: NT-pro-BNP y BNP. El BNP, la molécula activa antagoniza los efectos de otras neurohormonas. ET-1: endotelina-1, NE: norepinefrina. Tomado de**

### **PEPTIDO NATRIURÉTICO TIPO B:**

En los servicios de urgencias se ha utilizado este marcador para distinguir disnea de origen cardiogénico y no cardiogénico. (43). Esto ha permitido guiar la terapéutica y disminuir los días de estancia hospitalaria y por tanto los costos médicos. Un valor de BNP menor de 100 pg/ml hace poco probable el diagnóstico de falla cardíaca, sin embargo niveles mayores de 400 pg/ml se asocian a una alta posibilidad de falla cardíaca. Los valores entre 100 y 400 pg/ml, se consideran

indeterminados y pueden deberse a causas de origen cardíaco o no cardíaco. (44). En pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, no se ha podido determinar si el BNP, se relaciona de forma fidedigna con las presiones de llenado de las cavidades izquierdas y por tanto podría utilizarse como guía terapéutica en el manejo de reanimación con líquidos y vasopresores, reemplazando otros métodos invasivos y/o como factor pronóstico. 4,13-15,53,54.

Los estudios de BNP en pacientes de terapia intensiva muestran datos conflictivos.

- Witthaut y cols: demuestran una correlación inversa entre BNP e índice cardíaco, y no se correlaciona con volumen sistólico, índice de trabajo del ventrículo izquierdo, presión capilar pulmonar. Los niveles de BNP se encontraron elevados en pacientes con choque séptico, en comparación con los sujetos control, pero los valores absolutos fueron muy bajos. Esto podría explicarse por el tipo de método de medición del BNP y por que las muestras séricas fueron almacenadas durante años antes de realizarse la medición del marcador. 13.
- Tung y cols. No encontraron correlación entre BNP e índice cardíaco en 49 pacientes con diferentes tipos de choque. El BNP no se correlaciono con la presión capilar pulmonar, pero los valores de BNP menores de 350 pg/ml tuvieron un valor predictivo negativo elevado para el diagnóstico de choque cardiogénico. 15.
- McLean y cols, realizaron 2 estudios con pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos, en donde se midió el BNP a la admisión, permitiendo la identificación en conjunto con ECOT la detección de anomalías cardíacas. En ambos estudios se documentó que estos pacientes presentaban niveles de BNP más elevados que aquellos que no tenían alteraciones cardíacas. Sin embargo la mayoría de pacientes no tenían el diagnóstico de sepsis, por lo cual su valor está limitado. 53,54.



- En un estudio de pacientes con sepsis severa y choque séptico, los niveles de BNP fueron mayores en aquellos que tenían alteraciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo. Esta medición se realizó del día 1 al 4 de estancia en la unidad de cuidados intensivos, y además de lo anterior también se documentó que los niveles de este marcador medidos en los días 2 y 3, eran mayores en aquellos pacientes que no sobrevivían al evento de sepsis. Este estudio determinó que un valor de BNP mayor de 190 pg/ml podía diferenciar entre los pacientes que sobrevivían y los que no sobrevivían, con una especificidad 67% y una sensibilidad 70%. 4.
- En otros estudios que han incluido pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, independientemente del diagnóstico, se ha observado que los niveles de este marcador son predictivos de mortalidad, encontrándose valores más elevados en aquellos que no sobreviven. 14.

### **MECANISMO DE LIBERACIÓN DEL BNP:**

Datos obtenidos en el “the Breathing Not Properly Multinational study” 61. Sugieren que el BNP tienen un valor limitado en diferenciar pacientes con alteraciones de la función sistólica del ventrículo izquierdo de aquellos que no la tienen, por lo cual este marcador no puede dar una estimación de la función sistólica del VI. En adición, las resistencias vasculares sistémicas pueden estar disminuidas en pacientes con sepsis generando disminución de la postcarga del VI, depresión miocárdica medida por índice de trabajo del ventrículo izquierdo aun cuando por medio de ECO la fracción de expulsión del VI este conservada. 61. En contraste a la función sistólica, las alteraciones en la función diastólica (alteraciones de la relajación, patrón de pseudonormalización y patrón restrictivo) sí se han podido correlacionar en pacientes con sepsis. 62.

Algunos estudios han documentado que la sobrecarga de volumen generada durante la reanimación puede también causar la elevación de este marcador sin embargo hasta el momento no se ha comprobado.

Otro dato importante, es que en los pacientes con sepsis, las resistencias vasculares pulmonares pueden estar incrementadas debido al desarrollo de lesión pulmonar aguda o síndrome de dificultad respiratoria aguda.

El 25% de estos pacientes desarrollan Cor pulmonale, el cual puede causar la liberación del BNP. 71.

Otra causa de liberación en BNP, es el uso de vasopresores. El de elección en pacientes con choque séptico es la norepinefrina 74, que actúa predominantemente como alfa agonista, con propiedades vasoconstrictoras a nivel sistémico y pulmonar. 75. Se ha observado que en pacientes sépticos también incrementa el índice cardíaco debido a sus propiedades beta adrenérgicas y esto puede explicar los hallazgos ecocardiográficos en relación a la FEVI, sobreestimando el valor real de este parámetro de función sistólica.

#### **NT-PROBNP:**

Este marcador de disfunción miocárdica, ha sido estudiado por Roch y cols 66. Se ha encontrado su elevación en pacientes con choque séptico y ventilación mecánica, relacionando niveles con sobrevida. Los niveles de este marcador, superiores a 13,600 pg/ml, medidos en las primeras 24 hrs de ingreso a la unidad

de cuidados intensivos, se han relacionado con mortalidad, con sensibilidad 73% y especificidad del 83%.

Los estudios demuestran que este marcador tiene una mayor correlación con el índice de trabajo del ventrículo izquierdo que el BNP.

Una ventaja de este marcador sobre el BNP es su vida media prolongada. (2 hrs vs 20 minutos), con lo cual se pueden demostrar bioquímicamente las alteraciones hemodinámicas e inflamatorias sobre un mayor periodo de tiempo, siendo más representativo de la presencia o ausencia de disfunción miocárdica y como factor pronóstico. 66

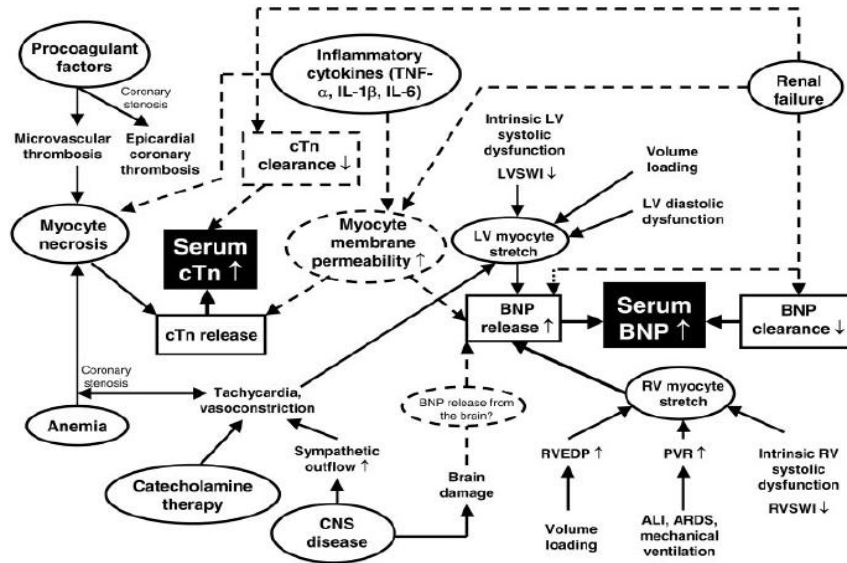


FIGURE 2. Schematic visualization of possible mechanisms leading to elevated cardiac troponin (cTn) and BNP levels in patients with severe sepsis and septic shock. Dashed lines indicate a more speculative nature of the suggested mechanism. ALI = acute lung injury; IL = interleukin; LV = left ventricular; RV = right ventricular; RVEDP = right ventricular end-diastolic pressure; RVSWI = right ventricular stroke work index; TNF = tumor necrosis factor.

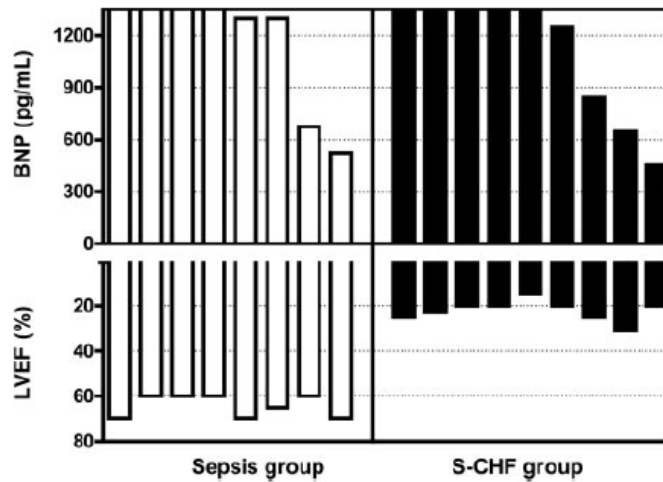


FIGURE 1. Comparison of BNP levels in eight patients with CHF due to severely impaired LVEF (systolic CHF [S-CHF]) and eight patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. S-CHF group: mean LVEF, 23 ± 3.9%. Sepsis group: mean LVEF, 64.4 ± 4.9%; p < 0.0001. Note the very similar BNP levels in the two groups despite a highly significant difference in LVEF. The data are from Maeder et al.<sup>60</sup>

### TROPONINAS:

Las troponinas son proteínas reguladoras de los filamentos delgados de actina, del músculo cardíaco. La lesión del músculo cardíaco produce la liberación de la troponina I y T. ambas difieren de las isoformas del músculo esquelético y son marcadores altamente sensibles y específicos de daño miocárdico. La elevación de estos marcadores, inicia a las 3 – 4 hrs de generarse la lesión y permanecen elevadas por 4 a 10 días.

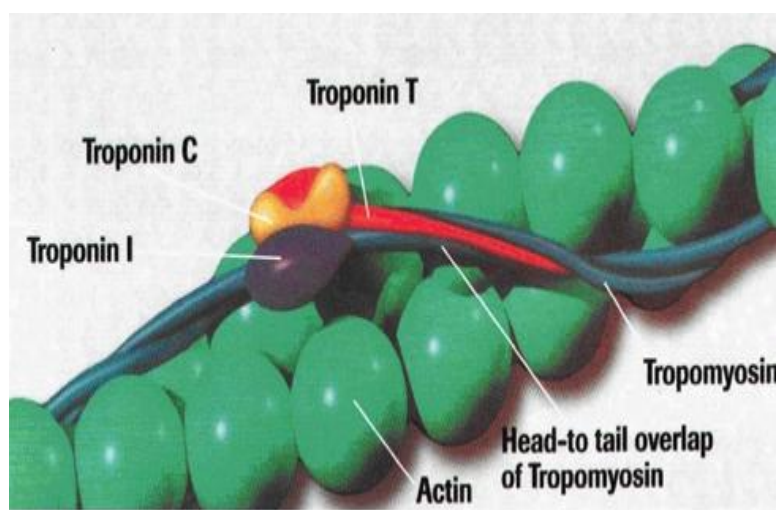


Figura 3. Conformación estructural de troponinas. Tomado de.

Existen otras condiciones a diferencia del síndrome coronario agudo, que pueden elevar estos marcadores, como tromboembolia pulmonar, insuficiencia renal y sepsis. **(28)**.

En pacientes que ingresa a terapia intensiva, en ausencia de enfermedad coronaria, la elevación de troponinas se asocia a incremento en la mortalidad. Generalmente este grupo de pacientes presenta hipotensión, mayor requerimiento de agentes vasoactivos, ventilación mecánica y más días de estancia en la unidad de terapia intensiva. **(29)**.

En pacientes con sepsis, múltiples autores han documentado relación entre elevación de troponina I y T y disfunción del ventrículo izquierdo, diagnosticada por ecocardiografía (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo) o por medio de

catéteres en la arteria pulmonar (índice de trabajo del ventrículo izquierdo). **(31, 32, 33, 34, 35)**. Otros factores que se han relacionado al incremento de troponinas son: duración de hipotensión, el número y dosis máxima de vasopresores y escalas de gravedad como APACHE II y SAPS II. **(31,34)**.

Los resultados de los estudios concluyen que la elevación de los niveles de troponinas en pacientes con sepsis indican mayor gravedad, disfunción miocárdica y por ende, peor pronóstico.

### **MECANISMOS DE LIBERACIÓN DE TROPONINAS EN SEPSIS:**

Los mecanismos de liberación de troponinas en sepsis aún no se han establecido. El flujo coronario medido, no difiere entre pacientes con choque séptico con depresión miocárdica VS sujetos sanos, es más en el primer grupo este se ve elevado cuando la frecuencia cardíaca es mayor de 100 latidos por minuto. **(36,37)**. En cuanto a la elevación de troponinas en este grupo de pacientes, no se ha podido determinar si traducen daño miocárdico reversible o irreversible. **(38)**. En diversos estudios se ha demostrado que la liberación de troponinas no se debe siempre a la necrosis del tejido miocárdico inclusive en pacientes sépticos se ha demostrado la ausencia de enfermedad coronaria por medio de angiografía y autopsias. **(39,40,41)**. Una posible explicación, es que debido a la sepsis, se genera un estado procoagulante que podría generar lesión miocárdica por trombosis microvascular. En base a esto, no podemos excluir que la liberación de troponinas en pacientes sépticos se deba a microinfartos. Otra explicación factible, es que la liberación de troponinas se deba a toxicidad por vasopresores y catecolaminas. (42,24).

Proteína c reactiva

Il-1

Il-6

TNF alfa

Procalcitonina.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La falta de unificación entre los criterios diagnósticos, así como la dificultad y los diagnósticos diferenciales, entre los pacientes de terapia intensiva, que pueden propiciar un mal manejo, con más días de estancia hospitalaria, más costos y mayor morbi-mortalidad, han hecho necesario desde hace muchas décadas, el buscar parámetros objetivos hemodinámicos y bioquímicos, que apoyen y fundamenten las decisiones médicas basadas en el juicio clínico y a su vez proporcionen una herramienta pronóstica.

La disfunción miocárdica por sepsis, es una falla orgánica que puede ser diagnosticada en base a ECOCARDIOGRAFÍA o en base a marcadores bioquímicos, y que debe ser diagnosticada sobre todo como un parámetro terapéutico y pronóstico.

Para fines de este estudio y por la variabilidad en términos de sensibilidad y la diferencia en la información que proporciona cada marcador, ha sido necesario plantearse cual de los marcadores bioquímicos de disfunción miocárdica y otros marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria sistémica, disponibles en este Centro Médico, tienen la mejor relación con la gravedad del paciente, el diagnóstico de disfunción miocárdica por sepsis, los días de estancia hospitalaria, los días de ventilación mecánica y los días en uso de vasopresores e inotrópicos.

#### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

**¿ La disfunción miocárdica, estancia hospitalaria, gravedad y mortalidad por sepsis se correlaciona con niveles elevados de BNP y Pro-BNP y cuál de estos es más sensible?.**

#### **IV. JUSTIFICACIÓN:**

El paciente séptico grave tiene distintos grados de afección orgánica, con comportamientos diferentes en cuanto a requerimientos de reanimación. Tanto hídrica, como presora e inotrópica, lo que condiciona resultados diferentes en cuanto a evolución y mortalidad. Se ha descrito que existen respuestas hormonales, conocidas como respuestas metabólicas al trauma, que dependiendo del grado de las mismas, los pacientes pueden beneficiarse o incluso deteriorar, su evolución y pronóstico. Una de estas, es el incremento del BNP que se ha correlacionado en falla cardíaca. El paciente séptico, presenta en su estado grave distintos grados de afección cardiovascular, por lo que sería importante determinar cuál es el comportamiento del precursor y del BNP, en este tipo de pacientes, estableciendo niveles de corte en base a la gravedad medida por escala de APACHE o SAPS.

## **V. OBJETIVOS:**

### **GENERAL:**

Determinar la relación existente entre BNP y pro-BNP con disfunción cardíaca, mortalidad y días de estancia hospitalaria y comparar los 2 marcadores bioquímicos entre si y contra una escala pronostica bien reconocida (APACHE II).

### **ESPECIFICOS:**

1. Correlacionar los días de estancia hospitalaria con los niveles de Pro-BNP y BNP.
2. Correlacionar mortalidad a los 28 días, con Pro-BNP y BNP.
3. Correlacionar los días de uso en vasopresores, inotrópicos y ventilación mecánica con los niveles de BNP y Pro-BNP.
4. Determinar entre los marcadores bioquímicos de sepsis cual tiene mayor relación con mortalidad.



## **VI.HIPOTESIS:**

### **HIPOTESIS NULA:**

El paciente séptico grave, deberá incrementar los niveles del precursor y del BNP, en base al deterioro de la función cardiovascular, de tal forma que a mayor soporte inotrópico y presor mayores niveles de BNP.

### **HIPOTESIS ALTERNA:**

El paciente séptico grave, no incrementa los niveles de pro-BNP y BNP, en base al deterioro de la función cardiovascular, independientemente del soporte inotrópico y presor.

## VII. DISEÑO DEL ESTUDIO:

**TIPO DE ESTUDIO:** Estudio prospectivo analítico.

### VARIABLES:

**VARIABLES DEPENDIENTES:** Días de estancia hospitalaria, días de ventilación mecánica, días en uso de vasopresores e inotrópicos, escala APACHE II, SOFA.

**VARIABLES INDEPENDIENTES:** Pro-BNP, BNP, Troponina i, PCR, PCT, IL-1, IL-6, TNF alfa, edad, sexo.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### **a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes mayores de 18 años, que ingresan al Centro Médico ABC, con el diagnóstico de sepsis, en sus diferentes estadios, de cualquier origen, de acuerdo al consenso de SCCM/ACCP.

#### **b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Pacientes con falla cardíaca conocida.
- Pacientes con tratamiento inotrópico previo.
- Estatus post-paro cardio-respiratorio.
- Pacientes con cardiopatía isquémica.
- Pacientes con TEP.
- Neumopatías crónicas con HAP.
- HAP primarias.
- IRC.

#### **c) CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Traslado a otro hospital.
- Desarrollo de disfunción ventricular no séptica durante la evolución.
- Pacientes que no completen por lo menos 1 determinación de BNP, Pro BNP a su ingreso y a la semana.
- Pacientes en los que se detecten insuficiencia cardíaca de origen isquémico en el transcurso de su hospitalización.

**METODOLOGIA:**

El proyecto COMPORTAMIENTO Y VALOR PREDICTIVO DEL BNP Y PROBENP EN SEPSIS, será llevado a cabo en el departamento de medicina crítica “Dr. Mario Shapiro” del centro médico ABC, campus observatorio y Sante Fe, en la ciudad de México.

Se revisaran todos los pacientes que ingresen a la unidad de terapia intensiva y terapia intermedia con el diagnóstico de sepsis, durante el periodo abril – agosto 2011. Del total de los pacientes se clasificarán de acuerdo a los criterios de inclusión así como a las definiciones de sepsis, sepsis severa y choque séptico, posteriormente se vaciarán a una base de datos que contiene las siguientes variables: edad, sexo, diagnósticos de ingreso, días de estancia hospitalaria, agentes causales, días de ventilación mecánica, días de vasopresores e inotrópicos.

Se excluirán a los pacientes que no cumplan los criterios de inclusión ya antes descritos y se tomarán parámetros demográficos y escalas de gravedad mediante APACHE y SOFA, al ingreso del paciente y los 7 días con una desviación de 3 a 4 días, tomando el número de días de estancia en la unidad hasta su egreso a otro servicio o su fallecimiento.

Se determinarán los marcadores bioquímicos (PCR, PCT, IL-1, IL-6, TNF alfa, Troponina I y PROBENP y BNP) de los pacientes que hayan ingresado con el diagnóstico de sepsis y cumplan con los criterios de inclusión. A su ingreso y una semana después.

Se valorarán las pruebas de laboratorio que hayan sido tomadas durante la estancia intrahospitalaria de dichos pacientes como son: BH, QS, PFH, ES, EGO, tiempo de coagulación, gasometría arterial, ECG, estudios de imagen y cultivos, al ingreso y a la semana.

Se determinarán los días de estancia hospitalaria, la causa del fallecimiento y se analizarán por medio de la prueba de Spearman y Pearson.

Por último se realizará la discusión y conclusiones de dicha investigación.

## VIII. ASPECTOS ÉTICOS:

### **ASPECTOS ETICOS:**

El presente estudio está clasificado dentro del rubro de los estudios observacionales, por lo tanto no se realizan intervenciones terapéuticas en los pacientes.

Sólo se reduce a los términos de medición de marcadores bioquímicos, que normalmente utilizamos en esta institución en sepsis, observación, elaboración y comprobación de hipótesis.

Por lo tanto los contenidos de este estudio están apegados a los lineamientos éticos.

### **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizará el análisis estadístico de los datos demográficos mediante Chi cuadrada, y la correlación de función cardiovascular y mortalidad se analizará mediante prueba de Pearson.

## **X. RESULTADOS**

### **NT-PRO-PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL**

**TABLA 1.- DIFERENCIA DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICA ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>MASCULINO</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
<b>FEMENINO</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
<b>EDAD</b>	<b>40</b>	<b>60</b>
<b>SEPSIS PULMONAR</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>SEPSIS ABDOMINAL</b>	<b>1</b>	<b>6</b>
<b>NEUROSEPSIS</b>	<b>2</b>	<b>0</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" Hospital ABC

**TABLA 2.- DIFERENCIA EN LOS VALORES DE LABORATORIO AL INGRESO EN LA UTI ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>BNP</b>	<b>80</b>	<b>2500</b>
<b>ProBNP</b>	<b>40</b>	<b>5000</b>
<b>IL-1</b>	<b>3.9</b>	<b>3.9</b>
<b>IL-6</b>	<b>4.3</b>	<b>30</b>
<b>TNF ALFA</b>	<b>5</b>	<b>10.8</b>
<b>TROPONINA I</b>	<b>.1</b>	<b>2</b>
<b>PCT</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
<b>PCR</b>	<b>.5</b>	<b>18</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" Hospital ABC

**TABLA 3.- DIFERENCIA EN LOS VALORES DE LABORATORIO, A LA SEMANA, EN LA UTI ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>BNP</b>	<b>40</b>	<b>60</b>
<b>ProBNP</b>	<b>40</b>	<b>1020</b>
<b>TROPONINA I</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>PCT</b>	<b>.5</b>	<b>1.2</b>
<b>PCR</b>	<b>.45</b>	<b>2</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC

**TABLA 4.- DIFERENCIA ENTRE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD, AL INGRESO EN LA UTI Y A LA SEMANA, ENTRE AMBOS GRUPOS**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>APACHE II: Ingreso</b>	<b>8</b>	<b>15</b>
<b>SOFA: Ingreso</b>	<b>4</b>	<b>10</b>
<b>APACHE II: Semana</b>	<b>5</b>	<b>10</b>
<b>SOFA: Semana</b>	<b>0</b>	<b>4</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 5.- DIFERENCIA EN EL USO DE VASOPRESORES E INOTROPICOS AL INGRESO EN LA UTI, ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>NINGÚNO</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>NOREPINEFRINA</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
<b>VASOPRESINA</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>NOREPINEFRINA Y VASOPRESINA</b>	<b>0</b>	<b>4</b>
<b>DOBUTAMINA</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>LEVOSIMENADAN</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 6.- DIFERENCIA EN EL USO DE VASOPRESORES E INOTROPICOS A LA SEMANA EN LA UTI, ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>NINGÚNO</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>NOREPINEFRINA</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>VASOPRESINA</b>	<b>0</b>	
<b>NOREPINEFRINA Y VASOPRESINA</b>	<b>0</b>	
<b>DOBUTAMINA</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>LEVOSIMENADAN</b>	<b>0</b>	<b>1</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 7.- DIFERENCIA ENTRE LOS DÍAS DE SOPORTE HEMODINAMICO Y VENTILATORIO ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>DIAS DE VASOPRESORES</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
<b>DIAS DE INOTROPICOS</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>DIAS DE VMI</b>	<b>7</b>	<b>20</b>
<b>DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	<b>7</b>	<b>20</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.



**TABLA 8.- DIFERENCIA ENTRE LOS AGENTES ETIOLOGICOS AISLADOS**

<b>CULTIVOS AL INGRESO</b>	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>TIPO DE CULTIVO</b>		
Secreción bronquial	Negativo	Positivo
Líquido abdominal	Negativo	Positivo
Punción lumbar	Negativo	Positivo
Hemocultivos	Negativo	Positivo
<b>NEGATIVOS</b>	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>
<i>S. maltophila</i>	Negativo	Positivo
<i>E. fecalis</i>	Negativo	Positivo
<i>P- auriginosa</i>	Negativo	Positivo
<i>E. coli</i> y <i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo
<i>E. coli</i>	Negativo	Positivo

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 9- DIFERENCIA ENTRE LOS AGENTES ETIOLOGICOS AISLADOS**

<b>CULTIVOS A LA SEMANA</b>	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>TIPO DE CULTIVO</b>		
Secreción bronquial	Negativo	Positivo
Líquido abdominal	Negativo	Positivo
Punción lumbar	Negativo	Positivo
Hemocultivos	Negativo	Positivo
<b>NEGATIVOS</b>	<b>Negativo</b>	<b>Positivo</b>
<i>S. maltophila</i>	Negativo	Positivo
<i>E. fecalis</i>	Negativo	Positivo
<i>P- auriginosa</i>	Negativo	Positivo
<i>E. coli</i> y <i>C. albicans</i>	Negativo	Positivo
<i>E. coli</i>	Negativo	Positivo
<i>E. coli</i> y <i>E. fecalis</i>	Negativo	Positivo
<i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>	Negativo	Positivo
<i>Aspergillus</i>	Negativo	Positivo
PCR: Influenza H1N1	Negativo	Positivo

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 10.- COMPLICACIONES PULMONARES ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>NINGUNA</b>	Ninguno	Todos
<b>NAV</b>		2
<b>SIRPA</b>		8
<b>NAV Y SIRPA</b>		1

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" Hospital ABC

**TABLA 11.- COMPLICACIONES RENALES ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>NINGUNA</b>	Ninguno	
<b>IRA</b>		
<b>IRA CON TRRE</b>		

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" Hospital ABC

**TABLA 12.- COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO Pro-BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO Pro-BNP ELEVADO</b>
<b>NINGUNA</b>	Ninguna	
<b>ENCEFALOPATIA</b>		2
<b>POLMIONEUROPATIA</b>		6
<b>ENCEFALOPATIA Y POLIMIONEUROPATIA</b>		4
<b>NEUROINFECCIÓN</b>		2

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" Hospital ABC

**PEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL**

**TABLA 1.- DIFERENCIA DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICA ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>MASCULINO</b>	3	6
<b>FEMENINO</b>	2	6
<b>EDAD</b>	40	60
<b>SEPSIS PULMONAR</b>	1	4
<b>SEPSIS ABDOMINAL</b>	1	6
<b>NEUROSEPSIS</b>	2	0

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" Hospital ABC

**TABLA 2.- DIFERENCIA EN LOS VALORES DE LABORATORIO AL INGRESO EN LA UTI ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>BNP</b>	50	5000
<b>ProBNP</b>	250	5000
<b>IL-1</b>	3.9	3.9
<b>IL-6</b>	8	10
<b>TNF ALFA</b>	6	8
<b>TROPONINA I</b>	0	2
<b>PCT</b>	.45	1.2
<b>PCR</b>	1.25	5

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva "Dr. Mario Shapiro" Hospital ABC

**TABLA 3.- DIFERENCIA EN LOS VALORES DE LABORATORIO, A LA SEMANA, EN LA UTI ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>BNP</b>	<b>125</b>	<b>480</b>
<b>ProBNP</b>	<b>80</b>	<b>240</b>
<b>TROPONINA I</b>	<b>0.1</b>	<b>2</b>
<b>PCT</b>	<b>.1</b>	<b>2</b>
<b>PCR</b>	<b>1.25</b>	<b>8</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC

**TABLA 4.- DIFERENCIA ENTRE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD, AL INGRESO EN LA UTI Y A LA SEMANA, ENTRE AMBOS GRUPOS**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>APACHE II: Ingreso</b>	<b>4</b>	<b>15</b>
<b>SOFA: Ingreso</b>	<b>0</b>	<b>10</b>
<b>APACHE II: Semana</b>	<b>3</b>	<b>10</b>
<b>SOFA: Semana</b>	<b>0</b>	<b>4</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 5.- DIFERENCIA EN EL USO DE VASOPRESORES E INOTROPICOS AL INGRESO EN LA UTI, ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>NINGÚNO</b>	<b>Todos</b>	
<b>NOREPINEFRINA</b>		<b>8</b>
<b>VASOPRESINA</b>		<b>0</b>
<b>NOREPINEFRINA Y VASOPRESINA</b>		<b>3</b>
<b>DOBUTAMINA</b>		<b>2</b>
<b>LEVOSIMENADAN</b>		<b>1</b>

FUENTE: Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 6.- DIFERENCIA EN EL USO DE VASOPRESORES E INOTROPICOS A LA SEMANA EN LA UTI, ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>NINGÚNO</b>	<b>Todos</b>	<b>8</b>
<b>NOREPINEFRINA</b>		<b>2</b>
<b>VASOPRESINA</b>		<b>0</b>
<b>NOREPINEFRINA Y VASOPRESINA</b>		<b>1</b>
<b>DOBUTAMINA</b>		<b>0</b>
<b>LEVOSIMENADAN</b>		<b>1</b>

**FUENTE:** Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 7.- DIFERENCIA ENTRE LOS DÍAS DE SOPORTE HEMODINAMICO Y VENTILATORIO ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>DIAS DE VASOPRESORES</b>	<b>0</b>	<b>15</b>
<b>DIAS DE INOTROPICOS</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
<b>DIAS DE VMI</b>	<b>7</b>	<b>22</b>
<b>DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA</b>	<b>7</b>	<b>30</b>

**FUENTE:** Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 8.- DIFERENCIA ENTRE LOS AGENTES ETIOLOGICOS AISLADOS**

<b>CULTIVOS AL INGRESO</b>	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>TIPO DE CULTIVO</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Secreción bronquial</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Líquido abdominal</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Punción lumbar</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Hemocultivos</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>NEGATIVOS</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>S. maltophila</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>E. fecalis</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>P- aeuriginosa</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>E. coli y C. albicans</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>E. coli</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>

**FUENTE:** Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 9- DIFERENCIA ENTRE LOS AGENTES ETIOLOGICOS AISLADOS**

<b>CULTIVOS A LA SEMANA</b>	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>TIPO DE CULTIVO</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Secreción bronquial</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Líquido abdominal</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Punción lumbar</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Hemocultivos</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>NEGATIVOS</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>S. maltophila</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>E. fecalis</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>P- aeuriginosa</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>E. coli y C. albicans</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>E. coli</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>E. coli y E. fecalis</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>S. aureus y E. coli</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>Aspergillus</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>
<b>PCR: Influenza H1N1</b>	<b>Negativos</b>	<b>Positivos</b>

**FUENTE:** Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC.

**TABLA 10.- COMPLICACIONES PULMONARES ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>NINGUNA</b>	<b>Todos</b>	
<b>NAV</b>		<b>2</b>
<b>SIRPA</b>		<b>8</b>
<b>NAV Y SIRPA</b>		<b>2</b>

**FUENTE:** Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC

**TABLA 11.- COMPLICACIONES RENALES ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>NINGUNA</b>	<b>Todos</b>	
<b>IRA</b>		<b>1</b>
<b>IRA CON TRRE</b>		<b>3</b>

**FUENTE:** Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC

**TABLA 12.- COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS ENTRE AMBOS GRUPOS.**

	<b>GRUPO BNP NORMAL</b>	<b>GRUPO BNP ELEVADO</b>
<b>NINGUNA</b>	<b>Todos</b>	
<b>ENCEFALOPATIA</b>		<b>2</b>
<b>POLMIONEUROPATIA</b>		<b>8</b>
<b>ENCEFALOPATIA Y POLMIONEUROPATIA</b>		<b>1</b>
<b>NEUROINFECCIÓN</b>		<b>2</b>

**FUENTE:** Departamento de Terapia Intensiva “Dr. Mario Shapiro” Hospital ABC

## **XI. CONCLUSIONES**

La sepsis y el choque séptico son causas de mortalidad elevada y morbilidad en las Unidades de Terapia Intensiva. La disfunción miocárdica se asocia con un incremento en la mortalidad. Diversos estudios clínicos han demostrado relación directa entre el nivel sérico de péptido natriurético (BNP) - Pro- BNP y la mortalidad en los pacientes no sépticos.

En nuestro estudio el nivel de Pro BNP tuvo más sensibilidad que el BNP al ingreso para predecir mortalidad en pacientes con sepsis probablemente asociada disfunción miocárdica. Estos biomarcadores se correlacionaron de una manera estrecha con alteraciones de variables hemodinámicas y su consecuente alteración de la perfusión además tuvieron un comportamiento paralelo como predictor de mortalidad relacionado con escalas de gravedad APACHE II, SOFA.

De tal manera que estos resultados indican que la concentración plasmática de BNP y Pro BNP representa un marcador fiable para la identificación de pacientes que desarrollan con depresión miocárdica por sepsis, por lo que la determinación temprana de estos marcadores es útil para predecir desenlace en estos pacientes. Esta información puede ser útil para instituir tratamientos más agresivos y tempranos en pacientes con sospecha de sepsis y elevación de estos biomarcadores.



## **XII. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA:**

- 1.
2. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332:78–81.
3. Sudoh T, Maekawa K, Kojima M. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159:1427–1434.
4. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86:1081–1088.
5. Nakagawa O, Ogawa Y, Itoh H. Rapid transcriptional activation and early mRNA turnover of brain natriuretic peptide in cardiocyte hypertrophy: evidence for brain natriuretic peptide as an “emergency” cardiac hormone against.
6. Wang TJ, Larson MG, Levy D. Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults. *Am J Cardiol* 2002; 90:254–258.
7. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976–982.
8. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321–328
9. Stein BC, Levin RI. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135:914–923.
10. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87:464–469
11. Yasue H, Obata K, Okumura K. Increased secretion of atrial natriuretic polypeptide from the left ventricle in patients with dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989;83:46–51.
12. Wei CM, Heublein DM, Perrella MA. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88:1004–1009
13. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135:825–832.
14. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Jougasaki M. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988–994
15. Ogawa T, Linz W, Stevenson M. Evidence for load-dependent and load-independent determinants of cardiac natriuretic peptide production. *Circulation* 1996; 93: 2059–2067.
16. Kruger S, Graf J, Kunz D. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:718–722.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
18. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63–78.
19. Charpentier J, Luyt CE, Fulla. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32:660–665.

20. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, et al. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care*.2002; 8:376–388
21. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483–490.
22. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988; 93:903–910.
23. 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.
24. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46:650–657
25. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:553–560.
26. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483–490
27. Micha Maeder, Thomas Fehr, Hans Rickli and Peter Ammann. Sepsis-Associated Myocardial Dysfunction\* Diagnostic and Prognostic Impact of Cardiac Troponins and Natriuretic Peptides. *Chest CHEST / 129 / 5 / MAY, 2006*.
28. Ammann P, Pfisterer M, Fehr T, et al. Raised cardiac troponins. *BMJ* 2004; 328:1028–1029.
29. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG. Myocardial injury in critically ill patients: a frequently unrecognized complication. *JAMA* 1995; 273:1945–1949.
30. Fernandes CJ Jr., Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25:1165–1168.
31. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46:650–657
32. Ammann P, Fehr T, Minder EI, et al. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:965–969.
33. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2004–2009.
34. Metha NJ, Khan IA, Gupta V. Cardiac troponin predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 2004; 95:13–17,
35. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:1775–1780.
36. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73:637–644.
37. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75:533–541.
38. Wu AHB. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression. *Intensive Care Med* 2001; 27:959–961.
39. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2004–2009.
40. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46:650–657

41. Ammann P, Fehr T, Minder EI. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:965–969.
42. Piper HM, Schwartz P, Spahr R. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984; 16:385–388.
43. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709.
44. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161–167.
45. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647–654.