



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Nivel de BNP como Predictor
de Daño Miocárdico en
Pacientes Pediátricos con Choque Séptico

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:
DRA. MARIA TERESA BRAÑA RUIZ

TUTORES

DR. VÍCTOR OLIVAR LÓPEZ

DRA. IRAÍS ROMERO ALVARADO



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO DE 2017



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.

Hoja de Firmas

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Jefa Departamento Enseñanza y Desarrollo Académico



Dr. Víctor Olivax López

Director de Tesis

Jefe de Servicio de Urgencias



Dra. Iraís Romero Alvarado

Tutor metodológico

Médico Adscrito del Servicio de Urgencias

Dedicatorias

A mi mamá y hermanos, por siempre estar a mi lado. A mi compañero, por caminar de mi mano, darme fuerza, amor, respaldo y comprensión. Por siempre retarme a ser mejor.

Índice

Portada	1
Hoja de firmas	2
Dedicatoria	3
Índice	4
Resumen	5
Introducción	5
Marco Teórico	7
Antecedentes	14
Planteamiento del problema	17
Pregunta de investigación	18
Justificación	18
Objetivos	19
Métodos	19
Descripción del estudio	20
Plan de análisis	21
Descripción de variables	22
Resultados	25
Discusión	29
Conclusión	31
Cronograma de actividades	32
Referencias Bibliográficas	32
Limitaciones del estudio	35
Anexos	36

Resumen

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes valorados en el servicio de Urgencias Pediátrica. Angus et al ¹ analizaron 6 millones de pacientes hospitalizados en Estados Unidos, identificando 192,980 casos de sepsis grave. Del 2000 al 2008, según el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos, la hospitalización por sepsis en pacientes pediátricos se duplicó de 326,000 a 727,000, con una mortalidad que oscila entre el 15 al 30%. La incidencia de sepsis en menores de 12 años es de 5.3 por cada 1000 pacientes, siendo ésta responsable del 7% de todas las muertes pediátricas según cifras americanas². En 2007 en Estados Unidos, el costo de hospitalización de pacientes pediátricos con choque séptico se estimó en 24.3 billones de dólares¹. En la actualidad diferentes biomarcadores han sido estudiados en población adulta como predictor de disfunción orgánica en paciente con choque séptico. Se ha determinado el rol del péptido natriurético cerebral o BNP, por sus siglas en inglés, en la evaluación de la función miocárdica en pacientes adultos con sepsis. Los pacientes pediátricos que se presentan con choque séptico, presentan clínicamente patrones hemodinámicos que oscilan drásticamente, representando un reto terapéutico. Pocos biomarcadores se han utilizado con el fin de predecir la disfunción cardíaca en pacientes pediátricos con choque séptico. El objetivo del presente estudio es describir la relación entre los niveles séricos de BNP con la presencia de disfunción miocárdica. Así se pretende evaluar el rol del BNP en la detección precoz de disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con choque séptico admitidos al servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Introducción

La sepsis se define como la presencia, probable o documentada, de una infección acompañada de manifestaciones sistémicas secundarias. Sepsis grave se define como sepsis acompañada de disfunción orgánica o hipoperfusión tisular

inducidos por la presencia de la misma³. La sepsis grave puede rápidamente progresar a choque séptico, el cual es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos valorados en el servicio de Urgencias. Como se ha comentado previamente, del 2000 al 2008, según el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos, la hospitalización por sepsis en pacientes pediátricos se duplicó de 326,000 a 727,000, con una mortalidad que oscila entre el 15 al 30%. La incidencia de sepsis en menores de 12 años es de 5.3 por cada 1000 pacientes, siendo ésta responsable del 7% de todas las muertes pediátricas². Ha sido ampliamente estudiada la importancia de una respuesta e implementación de tratamiento pronto, oportuno y eficaz en los pacientes con choque séptico y se han realizado campañas internacionales como lo es Sobreviviendo a la Sepsis, para así ofrecer un tratamiento oportuno y mejorar el pronóstico de los pacientes. Es de suma relevancia diagnosticar la progresión de un paciente séptico y la falla orgánica relacionada a este, ya que de ello depende el tratamiento que se debe implementar. En la actualidad diferentes biomarcadores, marcadores biológicos que pueden medirse objetivamente y que nos indicaría la presencia de un proceso, han sido estudiados como predictor de disfunción orgánica en paciente con choque séptico, como lo es la procalcitonina. Recientemente la medición del BNP ha cobrado importancia en la predicción y diagnóstico de falla miocárdica en pacientes adultos con choque séptico. Su concentración se relaciona con severidad y pronóstico. El péptido natriurético cerebral es un polipéptido, el cual funciona como una neurohormona liberada por las células miocárdicas con base a la homeostasis hídrica. Los niveles plasmáticos del BNP son un indicador de la disfunción miocárdica, según estudios realizados en pacientes adultos y pediátricos. Actualmente la realización de ecocardiograma es el método de elección en la evaluación de pacientes con falla miocárdica en choque séptico³. Sin embargo dicho estudio requiere de tiempo y es operador dependiente. Otra técnica utilizada actualmente en la valoración de falla miocárdica en paciente sépticos es la medición de presión venosa central, para la cual se requiere de un acceso venoso central. En las guías de Sobreviviendo a la sepsis, se determina que el acceso venoso central se debe de tener colocado en

la primera hora de la identificación del choque séptico, perdiendo minutos valiosos en el manejo del estado de choque. El objetivo del presente estudio es investigar la relación entre los niveles séricos de BNP con parámetros ecocardiográficos o la medición de presión venosa central, para así describir el rol del BNP en detectar disfunción miocárdica en pacientes pediátricos con choque séptico admitidos al servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Marco Teórico

Sepsis y choque Séptico

La sepsis es la causa más común de muerte en lactantes y escolares alrededor del mundo³⁻⁵. La neumonía tiene una incidencia estimada de 0.29 episodios por niño-año en países en vía de desarrollo y 0.05 episodios por niño-año en países desarrollados, siendo así la causa más común de sepsis en la población pediátrica⁵. De los aproximadamente 156 millones de casos de neumonía mundial al año, 151 millones se presentan en países en vías de desarrollo⁵.

La sepsis y choque séptico es una de las principales causas de visita al servicio de urgencias de la población pediátrica⁶. En Estados Unidos, la mortalidad asociada a sepsis severa va del 2 al 10%. La mortalidad intrahospitalaria asociada a sepsis en pacientes previamente sanos es del 2% y del 8% en paciente con patologías crónicas². La detección oportuna e instauración pronta del tratamiento han demostrado ser factores de mejoría en el pronóstico del paciente. El "International Consensus Conference on Pediatric Sepsis"⁸ define la respuesta inflamatoria sistémica y sepsis como se enumera a continuación.

Respuesta inflamatoria sistémica:

La presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, debiendo ser alguno la alteración de la temperatura corporal o de la cuenta leucocitaria.

1. Temperatura central $>38.5^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$ (rectal, vejiga, oral o catéter central).
2. Taquicardia con una frecuencia cardiaca >2 desviaciones estándar por arriba de lo normal para la edad, en ausencia de estímulo externo, estímulo doloroso

o uso crónico de medicamentos. Taquicardia persistente e inexplicable durante 0.5 a 4 horas. Bradicardia con frecuencia cardiaca <10 percentila para la edad en ausencia de estímulo vagal, uso de beta bloqueadores o cardiopatía congénita. Depresión inexplicable de la frecuencia cardiaca durante al menos media hora.

3. Frecuencia respiratoria >2 desviaciones estándar por arriba de lo normal para la edad. Necesidad de ventilación mecánica de forma aguda, sin relacionarse a enfermedad neuromuscular o anestesia general.
4. Cuenta leucocitaria anormal, leucopenia o leucocitosis, o bandemia mayor al 10%.

Infección:

Sospechada o probada por cultivo positivo o reacción en cadena de polimerasa, causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección en el examen clínico, imagen o pruebas de laboratorio.

Sepsis:

La sepsis se define como datos de respuesta inflamatoria sistémica con sospecha o probado por cultivo positivo o reacción en cadena de polimerasa, causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección.

Sepsis grave:

La sepsis severa se define como la presencia de sepsis acompañada de disfunción cardiovascular, distrés respiratorio agudo ($PaO_2/FiO_2 < 300$ mmHg) o falla de dos o más órganos.

Choque séptico:

El choque séptico se define como sepsis severa con falla cardiovascular a pesar de la administración intravenosa de 40ml/Kg en una hora. La falla cardiovascular se presenta como:

- Hipotensión, con cifras tensionales menores a la percentil cinco para la edad o tensión arterial sistólica por debajo de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad.

- Hipotensión a pesar de la administración intravenosa de más de 40ml/Kg de soluciones isotónicas en 1 hora.
- Dos de las siguientes:
 - Acidosis metabólica sin causa aparente, déficit de base mayor a 5mEq/L.
 - Aumento de lactato arterial, mayor a 2 sobre el valor de referencia.
 - Oliguria, con gasto urinario menor a 0.5ml/Kg/hra.
 - Llenado capilar prolongado, mayor a 5 segundos.
 - Temperatura central y periférica con diferencia mayor a 3°C.

La “Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque septicémico, 2012”, determina que para mejorar el pronóstico es de vital importancia administrar antibiótico empírico en la primera hora. De igual forma recomienda el uso precoz de reanimación hídrica y de sustancias vasoactivas de no responder a los fluidos.

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA SECUNDARIA A CHOQUE SÉPTICO

Se ha descrito numerosos mecanismos que contribuyen a la disfunción miocárdica en paciente que presenta choque séptico. En primer lugar, los pacientes con presiones diastólicas muy bajas por alteración del tono vascular presentarán un componente isquémico coronario que condicionará disfunción cardíaca. Un paciente en choque séptico presenta liberación de mediadores de inflamación, como interleucina 1 y factor de necrosis tumoral. Dichas citosinas son depresores de la función miocárdica.

Durante el choque séptico se presenta disminución en el número de receptores alfa1-adrenérgicos y en la actividad de la adenil ciclasa, contribuyendo al empeoramiento de la función miocárdica. La fibra miocárdica durante el choque séptico sufre sensibilidad disminuida al calcio, esto secundario a la fosforilación de troponina I en el sitio donde normalmente se combina con calcio.

La miocardiopatía séptica se encuentra asociada a niveles elevados de óxido nítrico intracelular. Esto condiciona la formación de radicales libres, especialmente peroxinitrito citotóxico, contribuyendo al deterioro funcional cardiaco. Además, el efecto citotóxico del óxido nítrico genera apoptosis, así como la activación de caspasas por parte de las citoquinas liberadas.

La fisiopatología previamente expuesta se traduce clínicamente en presentaciones del choque séptico. Existe una fase precoz, hiperdinámica, y una fase tardía, hipodinámica. La fase hiperdinámica, o choque caliente, se caracteriza por vasodilatación. Clínicamente los pacientes se presentan con vasodilatación, piel caliente, pulsos saltones y llenado capilar acortado. En esta fase el paciente se encuentra en un estado de hipoperfusión, el cual se ve reflejado por la presencia de oliguria, acidosis hiperlactatémica y alteraciones de la conciencia. La fase hipodinámica, choque frío, generalmente aparece a medida que la enfermedad progresa, se produce hipovolemia secundaria a secuestro en el lecho capilar, extravasación por aumento de la permeabilidad del endotelio lesionado. Se produce hipovolemia y aumento de las resistencias vasculares periféricas. Clínicamente los pacientes se presentan con piel fría, moteada, llenado capilar retardado, pulsos débiles y disminución de la presión arterial. La respuesta hemodinámica en los pacientes pediátricos con choque séptico puede variar drásticamente entre un choque frío y caliente, como respuesta a alguna intervención mínima o por progresión del estado de choque. La hipotensión puede ser un signo tardío de choque descompensado. Mientras que en el adulto suele presentar un cuadro hiperdinámico, en la población pediátrica la hipovolemia grave se asocia con buena respuesta a la reposición con volumen. Luego del tratamiento, la respuesta hemodinámica de los niños que no han respondido a la reposición de volumen es variable; predomina un patrón de bajo gasto cardíaco y resistencia periférica alta, pero un porcentaje menor se presenta con otros patrones, difíciles de predecir y tratar⁹.

BNP

En los seres humanos, existen tres tipos de péptidos natriuréticos, el péptido natriurético atrial, ANP por sus siglas en inglés, el péptido natriurético cerebral, BNP por sus siglas en inglés, y el péptido natriurético tipo C, CNP por sus siglas en inglés. El BNP recibió su nombre al ser aislado originalmente en tejido cerebral. Los tres péptidos comparten una estructura en anillo de 17 aminoácidos, y acciones encaminadas a proteger el sistema cardiovascular de los efectos de sobrecarga hídrica. El gen responsable de la codificación del BNP y el ANP se encuentra en el brazo corto del cromosoma 1. El gen responsable de la codificación del CNP se encuentra en el brazo largo del cromosoma 2.

El ANP y BNP son liberados principalmente en el tejido cardiaco, sin embargo funcionan como hormonas circulantes que actúan en varios tejidos induciendo vasodilatación, natriuresis y diuresis. A diferencia del ANP, que se almacena en gránulos y secreta ante estímulos menores como el ejercicio, el BNP es sintetizado y secretado de forma aguda. La expansión de volumen o aumento de presión generan un insulto en la pared del tejido cardiaco, el cual provoca la síntesis de pre-proBNP en el ventrículo. Consecutivamente, el péptido es reducido primero a proBNP1-108, y posteriormente a la sustancia biológicamente activa BNP1-32. La acción biológica de los péptidos natriuréticos está mediada por receptores de membrana, los cuales activan una cascada intracelular dependiente de AMP cíclico. Como resultado de la liberación de BNP, el músculo cardiaco se relaja y disminuye la vasoconstricción. También disminuye la retención de sodio y los efectos antidiuréticos de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El BNP es degradado por la endopeptidasa neutral, que rompe la estructura de anillo que lo conforma, así inactivándolo. Posteriormente es eliminado vía renal, por filtración y excreción pasiva.

El BNP y pro-BNP pueden ser medidos clínicamente. Sus niveles se correlacionan significativamente, pudiéndose utilizar cualquier medición de forma indistinta. La decisión de qué péptido utilizar depende de los recursos disponibles. El BNP tiene una vida media de 20 minutos aproximadamente. El pro-BNP tiene

una vida media de 1 a 2 horas. Los niveles de ambos péptidos se encuentran influidos por la función renal, debido a su eliminación, sin que esto tenga implicación clínica en la determinación en agudo. Los niveles normales de BNP varían en base a patología crónica, se ha establecido que en adultos jóvenes sanos se encontrarán niveles de BNP de 25 pg/ml y pro-BNP de 70 pg/ml. Se han realizado pocos estudios de mediciones basales de BNP en población pediátrica. Un estudio realizado en 434 pacientes pediátricos sanos, se encontró que los niveles normales de BNP son de <12.6pg/ml en pacientes menores de 9 años y de <9.41pg/ml en adolescentes¹⁰.

Los niveles de BNP son útiles en el diagnóstico de falla diastólica aguda en pacientes que se presentan con falla cardiaca. Existen además varios escenarios clínicos que condicionan el incremento de los péptidos natriurético, siendo una buena aplicación clínica la guía de los niveles de BNP para instaurar un tratamiento más agresivo y así reducir el estrés en la pared del miocardio. En estudios en adultos, los niveles de BNP representan un pronóstico importante para muerte, un aumento agudo de 100pg/ml aumenta la mortalidad en un 35%¹¹.

PVC

La presión venosa central es la presión presente en la vena cava superior, a la entrada a la aurícula derecha. Dicho presión se encuentra determinada por el volumen sanguíneo y la resistencia ejercida por la pared del vaso. El volumen medido a través de la PVC refleja la presión de llenado de la aurícula derecha y posteriormente del ventrículo derecho, determinando la precarga ventricular. En caso de que el volumen del retorno venoso se encuentre elevado, la precarga ventricular aumentaría y las fibras del miocardio sufrirían distensión. Si se cuenta con una función miocárdica adecuada, el volumen sistólico eyectado también aumentaría. Lo contrario sucedería ante la presencia de hipovolemia, condicionando hipoperfusión tisular.

La medición de la PVC pretende conseguir un parámetro hemodinámico que permita monitorizar la volemia, y de manera secundaria, el requerimiento de la administración de fluidos intravenosos para mantener una volemia adecuada. La PVC se mide de forma estándar en milímetros de mercurio o en centímetros de agua, en la cual un centímetro de agua equivale a 1.36 milímetros de mercurio. Los valores normales de la PVC en pacientes pediátricos oscilan entre 3 a 12mmHg¹². Esta se encuentra determinada por:

- Gasto cardíaco: volumen de eyección sistólica dividido entre la frecuencia cardíaca.
- Actividad respiratoria: las presiones en la vena cava y aurícula dependen de la presión intrapleurales, modificada por la inspiración y espiración.
- Contracción muscular de abdomen y piernas.
- Tono simpático de los vasos.
- Gravedad.

La medición de la presión venosa central requiere de la colocación de un catéter venoso central. La PVC baja nos traduce hipovolemia, vasodilatación o trombosis distales. La PVC elevada nos traduce hipervolemia, insuficiencia cardíaca congestiva, vasoconstricción excesiva e incluso puede sugerir taponamiento cardíaco.

La medición de la PVC es una herramienta importante en paciente que se presentan con daño miocárdico secundario a choque séptico. Sin embargo su medición se puede ver retrasada secundario a la colocación del catéter venoso central, impidiendo un manejo pronto y reanimación específica del estado de choque. Las guías de Sobreviviendo a la sepsis determinan que en un paciente con choque séptico se debe obtener una vía venosa central en la primera hora posterior a la identificación del mismo.

ECOCARDIOGRAFÍA Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La ecocardiografía es una técnica de estudio anatomofuncional del corazón y los grandes vasos mediante ultrasonido. La ecocardiografía es el método de referencia para evidenciar la disfunción miocárdica en el contexto de paciente séptico¹³. Un parámetro que se puede utilizar para estimar la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) es la fracción de eyección (FE).

$$FE: (\text{diámetro diastólico VI})^3 - (\text{diámetro sistólico VI})^3 / (\text{diámetro diastólico VI})^3$$

La fracción de eyección nos traduce la cantidad de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo con cada contracción cardiaca.

Como se ha mencionado ya en definiciones previas, la disfunción cardiaca es una de las disfunciones orgánicas propias de la sepsis. La disfunción cardiaca en paciente sépticos fue descrita de manera inicial de forma clínica y de acuerdo a los patrones de presentación de choque frío y choque caliente.

Antecedentes

Durante años se había sospechado la influencia neuroendocrina en la regulación hídrica, sin embargo en 1981 se describió la presencia de péptidos natriuréticos como reguladores de la homeostasis hídrica. En 1985 se describió el péptido natriurético atrial. A partir de este momento se han realizado múltiples estudios internacionales, determinando el rol del BNP en la evaluación de la función miocárdica.

A partir del año 2000, el uso de BNP como marcaje de falla cardiaca, en pacientes adultos no sépticos, se correlacionó con la clase funcional y se utilizó de forma estandarizada para estimar severidad y como predictor de sobrevida. En el 2010 Karakılıç et al realizaron un estudio prospectivo en 34 pacientes adultos que se presentaron al servicio de Urgencias con falla cardiaca. Se realizó medición de BNP en la primera hora de ingreso y posteriormente medición de función miocárdica con ecocardiografía. Los resultados evidenciaron la correlación entre los niveles de BNP y disminución de la fracción de eyección. Los pacientes con

niveles de BNP mayores a 500pg/mL presentaron una FEVI menor a 50%. En dicho estudio se encontró como limitante lo operador dependiente del ecocardiograma. Sin embargo, con resultados concluyentes, este estudio y sus homólogos abrieron paso a nuevas investigaciones respecto a la aplicación de la medición de BNP.

Posteriormente se inició el empleo de medición de BNP en pacientes pediátricos con falla cardiaca. Price et al, en el 2010, demostraron que los niveles de BNP predicen la sobrevida en pacientes pediátricos que se presentan con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Scott et al, en el 2010, realizaron medición de BNP en 138 pacientes con cardiomegalia y cardiopatía congénita. Encontraron que los niveles de BNP se correlacionan moderadamente con la fracción de eyección, se determinó una sensibilidad de 71% y especificidad de 63% en pacientes con niveles de BNP mayores a 140pg/mL.

Como se ha mencionado anteriormente, internacionalmente la sepsis es una de las causas principalmente de morbilidad y mortalidad. Los pacientes, tanto adultos como pediátricos que desarrollan choque séptico se encuentran en un alto riesgo de presentar daño multiorgánico irreversible, que lleve a la muerte. Incluso en los pacientes que no sufren un desenlace fatal, la calidad de vida se ve disminuida secundario a las secuelas de la falla orgánica secundaria a sepsis. Aunado a esto, el manejo del paciente en choque séptico y sus complicaciones representa una carga económica importante a la sociedad. Una vez empleado el BNP en falla cardiaca, se inició el abordaje de medición de BNP en el contexto de paciente adulto con daño miocárdico secundario a sepsis. La depresión miocárdica se encuentra ampliamente reconocida como una alteración temprana en el choque séptico, causante de la hipoxia tisular, falla multiorgánica y muerte.

En el 2014, Mina et al, realizaron medición de BNP en 340 pacientes adultos con diagnóstico clínico de sepsis, posteriormente corroborado con niveles de procalcitonina. El objetivo de dicho estudio fue investigar la utilidad pronóstica y diagnóstica del BNP y otros biomarcadores. En dicho estudio se encontró que el

diagnóstico clínico de sepsis no siempre se corroboró con el diagnóstico de sepsis mediante procalcitonina. Los niveles de BNP se mostraron elevados en los pacientes en los que contaban con diagnóstico corroborado por niveles de procalcitonina, y no así en los pacientes que contaban con diagnóstico únicamente clínico. También se determinó que los niveles de BNP se elevaban significativamente en el grupo de pacientes que no sobrevivió. Se concluyó que el diagnóstico de sepsis a través del uso de procalcitonina es más confiable que el diagnóstico clínico, encontrándose como limitante la experiencia del médico o residente en turno para el análisis clínico. El uso de biomarcadores otorga información de diagnóstico, estadificación y pronóstico en pacientes con choque séptico. El contar con la medición de BNP de forma temprana, al identificar estado de choque en pacientes pediátricos, nos permitiría implementar un tratamiento agresivo que mejore la sobrevida.

Papanikolau, et al, también estudiaron pacientes adultos con choque séptico y determinaron niveles de BNP. El objetivo era describir elevación de BNP en pacientes con choque séptico y el valor pronóstico de estos. En dicho estudio prospectivo incluyeron 42 pacientes con choque séptico bajo intubación mecánica invasiva. Los niveles de BNP en plasma se midieron durante 5 días consecutivos y la función miocárdica se estimó por fracción de eyección mediante ecocardiografía. La sobrevida de los pacientes se siguió durante 28 días. De los pacientes incluidos 12 presentaron sepsis grave y 30 choque séptico. Los niveles diario de BNP se encontraron elevados en los pacientes con choque séptico, no así en los pacientes con sepsis grave. El requerimiento de apoyo aminérgico y la dosis empleada en los pacientes con choque séptico no se correlacionó con los niveles de BNP. La fracción de eyección se vio alterada en los pacientes con choque séptico y niveles de BNP significativamente elevados, más de 800pg/mL. La mortalidad fue de 47.6% a 28 días. Las mediciones seriadas de BNP no se relacionaron con la mortalidad, sin embargo la medición de BNP al ingreso mayor a 800pg/mL predijo la mortalidad. En lo pacientes con sepsis grave el BNP disminuyó más rápidamente que en los pacientes con choque séptico. En este

estudio se concluyó que el BNP sirve como marcador de severidad, más que como marcador de cardiopatía. El valor pronóstico a 28 días no fue significativo, sin embargo si el descenso rápido del BNP para una resolución favorable.

Un estudio similar realizado por Amr, et al en el 2014 enroló a 30 pacientes admitidos a terapia intensiva con diagnóstico de sepsis grave y choque séptico, teniendo como objetivo investigar los cambios en los niveles de BNP y su relación con la severidad y pronóstico del paciente. Los niveles de BNP y función miocárdica, mediante ecocardiografía, se midieron al ingreso y el cuarto y séptimo día de internamiento. Se admitieron 20 pacientes con sepsis grave y 10 con choque séptico. Los niveles de BNP al ingreso fueron más elevados en los pacientes que fallecieron que en los sobrevivientes, con mediciones de 1123pn/mL y 592pg/mL respectivamente. También se identificó que los niveles de BNP eran mayores en los pacientes con choque séptico que en los que presentaban sepsis grave. Nuevamente se concluye que los niveles de BNP son útiles como predictivos de sobrevida.

El BNP es una medición relativamente sencilla y económica, accesible ampliamente en el contexto clínico a nivel internacional, que probablemente permitirá diagnóstico precoz y manejo oportuno de falla miocárdica en pacientes pediátricos con choque séptico. Como se puede observar en los estudios con los que se cuenta, los niveles de BNP al ingreso correlacionan con al sobrevida en pacientes adultos con choque séptico. No se cuentan con estudios en pacientes pediátricos que correlacionen los niveles de BNP con la falla cardiaca secundaria a sepsis. Es por ello la importancia de determinar el rol de BNP en pacientes pediátricos con daño miocárdico inducido por choque séptico y su correlación con el manejo de estos.

Planteamiento del Problema

Los pacientes pediátricos que se presentan con choque séptico, presentan clínicamente patrones hemodinámicos que oscilan drásticamente, entre choque frío y choque caliente. Las recomendaciones actuales hacen referencia a iniciar la terapia con fármacos vasoactivos de acuerdo a parámetros clínicos y/o funcionales. Pocos biomarcadores se han utilizado con el fin de predecir la disfunción cardíaca en pacientes pediátricos con choque séptico, por lo que el diagnóstico temprano podría ofrecer una terapia más dirigida y efectiva, que mejore la morbilidad y mortalidad asociada a choque séptico.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los niveles de BNP en pacientes pediátricos con choque séptico y disfunción cardíaca?

Justificación

La sepsis y choque séptico es una de las principales causas de visita al Servicio de Urgencias. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, la sepsis es responsable por el 60 a 80% de las defunciones por año en pacientes pediátricos. Se estima que es responsable de aproximadamente 20% de los ingresos a Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica, y continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en las mismas. Las guías de Sobreviviendo a la Sepsis estiman una mortalidad del 34.8%. En el 2002, el American College of Critical Care Medicine, publicó por primera vez parámetros clínicos para el soporte hemodinámico de pacientes pediátricos y neonatos con choque séptico, haciendo énfasis en la importancia en un reconocimiento temprano de choque séptico y una terapéutica agresiva. Actualmente se utilizan parámetros clínicos y funcionales para iniciar tratamiento, lo cual implica un reto debido al cambio hemodinámico constante en pacientes pediátricos, de choque frío o choque caliente. Actualmente se utiliza el BNP como marcador de daño miocárdico en pacientes adultos con choque séptico, sin embargo no se ha estudiado en pacientes pediátricos.

Describir el valor de BNP que determina la presencia de daño miocárdico en paciente pediátricos en choque séptico permitirá una mejor elección de tratamiento y disminuir la morbimortalidad, los días de estancia intrahospitalarios y el costo al sistema nacional de salud.

Objetivos del Estudio

General:

Describir nivel de BNP que predice mejor la disfunción cardiaca en paciente pediátrico al momento del diagnóstico de choque séptico.

Específicos:

- Describir el patrón clínico de estado de choque con los niveles séricos de BNP.
- Describir los hallazgos ecocardiográficos con el nivel de BNP en paciente pediátrico al momento del diagnóstico de choque séptico.

Métodos

Diseño del estudio: serie de casos, estudio observacional, longitudinal descriptivo. Recolección de datos de marzo 2014 a junio de 2016.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 2 meses a 18 años que ingresaron a Urgencias Pediátricas del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Diagnóstico de choque séptico con base a los criterios del "International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (ICCPs)". Los cuales se desglosan a continuación:

Choque séptico:

El choque séptico se define como sepsis severa con falla cardiovascular a pesar de la administración intravenosa de 40ml/Kg en una hora. La falla cardiovascular se presenta como:

- Hipotensión, con cifras tensionales menores a la percentil cinco para la edad o tensión arterial sistólica por debajo de dos desviaciones estándar de lo normal para la edad.
 - Hipotensión a pesar de la administración intravenosa de más de 40ml/Kg de soluciones isotónicas en 1 hora.
 - Dos de las siguientes:
 - Acidosis metabólica sin causa aparente, déficit de base mayor a 5mEq/L.
 - Aumento de lactato arterial, mayor a 2 sobre el valor de referencia.
 - Oliguria, con gasto urinario menor a 0.5ml/Kg/hra.
 - Llenado capilar prolongado, mayor a 5 segundos.
 - Temperatura central y periférica con diferencia mayor a 3°C.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Cardiopatía conocida.
- Uso de antracíclicos a dosis cardiotóxicas.
- Paro cardiorrespiratorio en la semana previa al evento.

Descripción del estudio

Los pacientes que ingresaron a Urgencias Pediátricas y fueron diagnosticados con choque séptico con base a los criterios del "International Consensus Conference on Pediatric Sepsis (ICCPs)", previamente citados, se les invitó a participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado. Se les realizó medición de BNP en muestra arterial o venosa con 0.1ml de sangre. La medición se realizó al momento del diagnóstico de choque séptico, en el equipo Triage MeterPro, de Alere, el cual realiza la medición mediante inmunoensayo. La muestra fue vertida en el dispositivo de filtro, Alere Triage Cardíaca Panel, y colocada en el equipo. Se obtuvo la medición de BNP en 10 minutos. En las

siguientes cuatro horas se realizó evaluación de la función miocárdica mediante la medición de fracción de eyección por ecocardiograma. La medición se realizó por el residente de cardiología en turno, de cuarto o quinto año. Se realizó la medición con el equipo Philips 2, mediante la técnica de Simpson y Teicholz.

Se registraron las constantes vitales del paciente y las muestras arteriales, que el médico a cargo consideró conveniente tomar, durante las primeras cuatro horas de internamiento. Se registró también el requerimiento de apoyo aminérgico, el tipo de amina, dosis inicial y dosis máxima. Se registró la necesidad de apoyo ventilatorio, y si este fue invasivo o no. Se registró si el paciente requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y el tiempo de estancia intrahospitalaria. Se concluyó el seguimiento a los 28 días de la medición del BNP, registrando si el paciente sobrevivió al evento séptico.

Plan de análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante descripción de las variables. Se utilizó el programa STATA 23 para la estadística descriptiva y analítica. Para las variables cuantitativas se utilizaron estadísticos de tendencia central (media y mediana), de dispersión (desviación estándar y variancia) y de distribución (asimetría y curtosis). Las variables cualitativas se resumieron en porcentajes y conteos.

Descripción de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Frecuencia cardiaca	Número de contracciones de fibra miocárdica por unidad de tiempo.	Registro electrónico por monitoreo por electrocardiograma.	Cuantitativa discreta	100 - 250	Latidos por minuto
Frecuencia respiratoria	Movimiento rítmico entre inspiración y espiración por unidad de tiempo.	Registro electrónico por monitoreo con contracciones torácicas.	Cuantitativa continua	18 - 80	Respiraciones por minuto
Tensión arterial	Presión ejercida por la sangre a su paso por las paredes arteriales. Determinada por el gasto cardiaco y las resistencias vasculares periféricas.	Registro electrónico por manguito neumático conectado a aparato osilométrico.	Cuantitativa continua	130/90 - 60/30	Milímetros de mercurio
Temperatura	Equilibrio entre la producción de calor por el cuerpo y su pérdida.	Registro manual mediante termómetro digital.	Cuantitativa discreta	36.2 – 38	Grados centígrados
Saturación capilar de oxígeno	Porcentaje de saturación de oxígeno de la hemoglobina en sangre.	Registro electrónico por pulsioxímetro mediante medición de absorción de longitud de onda causada por la sangre arterial pulsátil.	Cuantitativa discreta	0 - 100	Porcentaje
Llenado capilar	Tiempo en que demora un lecho capilar en recuperar su color luego de ser comprimido, traduciendo perfusión periférica.	Registro manual al comprimir y tomar tiempo de llenado.	Cuantitativa discreta	0 - 2	Segundos
pH	Logaritmo negativo de la actividad de los iones hidrógeno, que traduce la acidez o alcalinidad de una disolución.	Registro mediante gasometría arterial o venosa.	Cuantitativa discreta	7.35 – 7.45	iones de hidrógeno
PaO ₂	Presión que ejercen las moléculas de oxígeno disueltas en la sangre.	Registro mediante gasometría arterial o venosa.	Cuantitativa discreta	83 - 108	Milímetros de mercurio
Concentración de lactato	Cantidad de ácido láctico en sangre, que se produce por el metabolismo anaeróbico.	Registro mediante gasometría arterial o venosa.	Cuantitativa Discreta	0.5 - 7	Milimoles por litro

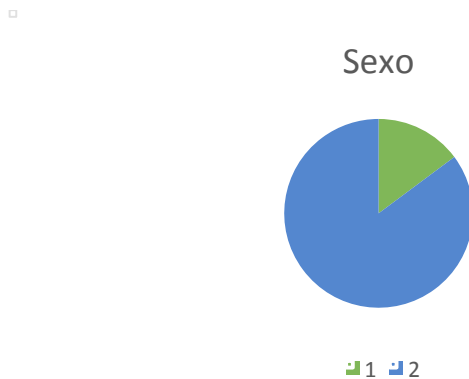
Concentración de bicarbonato	Cantidad de ion bicarbonato en sangre.	Registro mediante gasometría arterial o venosa.	Cuantitativa discreta	19 - 25	Milimoles por litro
BNP	Neuropéptido producido por la aurícula en función de la volemia.	Medición mediante inmunoensayo en el equipo Triage MeterPro, de Alere, con uso de filtro, Alere Triage Cardiaca Panel.	Cuantitativa discreta	9 – 12	picogramos por mililitro
CPK-MB	Isoenzima de la familia de las creatina quinazas que se encuentra en tejido cardíaco y que aumenta en condiciones de estrés del músculo liso cardíaco.	Medición mediante inmunoensayo en el equipo Triage MeterPro, de Alere, con uso de filtro, Alere Triage Cardiaca Panel.	Cuantitativa discreta	<5	nanogramos por mililitro
Dímero D	Producto de degradación de la fibrina.	Medición mediante inmunoensayo en el equipo Triage MeterPro, de Alere, con uso de filtro, Alere Triage Cardiaca Panel.	Cuantitativa discreta	<25	nanogramos por mililitro
Troponina I	Proteína muscular liberada en condiciones de estrés del músculo liso cardíaco.	Medición mediante inmunoensayo en el equipo Triage MeterPro, de Alere, con uso de filtro, Alere Triage Cardiaca Panel.	Cuantitativa discreta	0.1	nanogramos por mililitro
Mioglobina	Proteína cuya función es transportar oxígeno a los músculos, la cual se eleva ante mayor requerimiento de oxígeno del músculo liso cardíaco.	Medición mediante inmunoensayo en el equipo Triage MeterPro, de Alere, con uso de filtro, Alere Triage Cardiaca Panel.	Cuantitativa discreta	0 a 85	nanogramos por mililitro
FEVI	Cantidad de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo con cada contracción cardíaca.	Medición manual por residente de cardiología en turno, con equipo ecocardiográfico Philips 2, mediante la técnica de Simpson y Teicholz.	Cuantitativa discreta	>50	Porcentaje
PVC	Presión en la vena cava superior, a la entrada a la aurícula derecha, determinada por el volumen sanguíneo y la resistencia ejercida por la pared del vaso.	Medición manual mediante sistema de presión venosa central, a la colocación de catéter venoso central con escala graduada.	Cuantitativa discreta	3 - 12	Milímetros de agua
Dobutamina	Catecolamina sintética con efecto beta	Registro en hoja de enfermería.	Cualitativa dicotómica	Requerimiento	Si/No

	adrenérgica.				
Dosis inicial dobutamina	Dosis inicial administrada de dobutamina.	Registro en hoja de enfermería.	Cuantitativa discreta	5	Microgramos kilogramo minuto
Dosis máxima dobutamina	Dosis máxima administrada de dobutamina.	Registro en hoja de enfermería.	Cuantitativa discreta	5 - 10	Microgramos kilogramo minuto
Adrenalina	Catecolamina endógena con efecto alfa y beta adrenérgico.	Registro en hoja de enfermería.	Cualitativa dicotómica	Requerimiento	Si/No
Dosis inicial adrenalina	Dosis inicial administrada de adrenalina.	Registro en hoja de enfermería.	Cuantitativa discreta	0.1 a 1	Microgramos kilogramo minuto
Dosis máxima adrenalina	Dosis máxima administrada de adrenalina.	Registro en hoja de enfermería.	Cuantitativa discreta	0.1 a 1	Microgramos kilogramo minuto
Norepinefrina	Catecolamina endógena efecto alfa y beta adrenérgico.	Registro en hoja de enfermería.	Cualitativa dicotómica	Requerimiento	Si/No
Dosis inicial norepinefrina	Dosis inicial administrada de norepinefrina.	Registro en hoja de enfermería.	Cuantitativa discreta	0.1 a 1	Microgramos kilogramo minuto
Dosis máxima norepinefrina	Dosis máxima administrada de norepinefrina.	Registro en hoja de enfermería.	Cuantitativa discreta	0.1 a 1	Microgramos kilogramo minuto
Ingreso UTIP	Requerimiento de manejo en unidad intensiva.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa dicotómica	Requerimiento	Si/No
Estancia hospitalaria	Días de estancia intrahospitalaria por evento séptico.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa	1 - 100	Días
Sobrevida	Sobrevida a 28 días.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa dicotómica	A 28 días	Si/No
Edad	Edad del paciente al momento del ingreso en meses.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa	2 - 216	Meses
Sexo	Sexo del paciente.	Registro en expediente de paciente.	Cualitativa dicotómica	Género	Femenino Masculino

Resultados

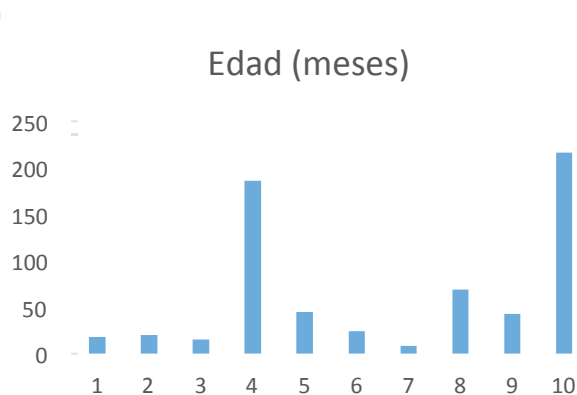
La muestra constó de diez pacientes con diagnóstico de choque séptico que ingresaron al servicio de urgencias. Se utilizó el programa STATA 23 para la estadística descriptiva y analítica.

Resultados descriptivos: Las tablas de resultados descriptivos se encuentran en Anexo 3 y Anexo 4. El 60% de los pacientes enrolados en el estudio fueron de sexo masculino y el 40% de sexo femenino.



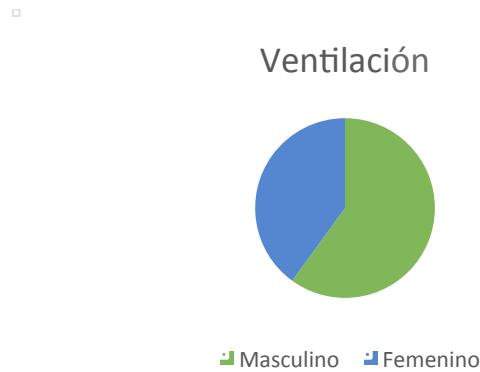
Gráfica 1. Porcentaje Sexo

Los pacientes enrolados en el estudio tuvieron un promedio de edad de 64.4 meses, con una desviación estándar de 75.53. La percentila 25 fue de 18 meses, la 50 de 33.5 meses y la percentila 70 de 69 meses.



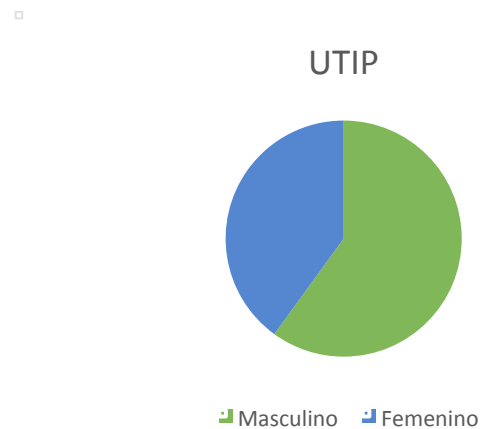
Gráfica 2. Edad de pacientes en meses

El 80% de los pacientes requirió de apoyo ventilatorio invasivo. El 20% de los pacientes recibió oxígeno complementario a través de un método no invasivo.



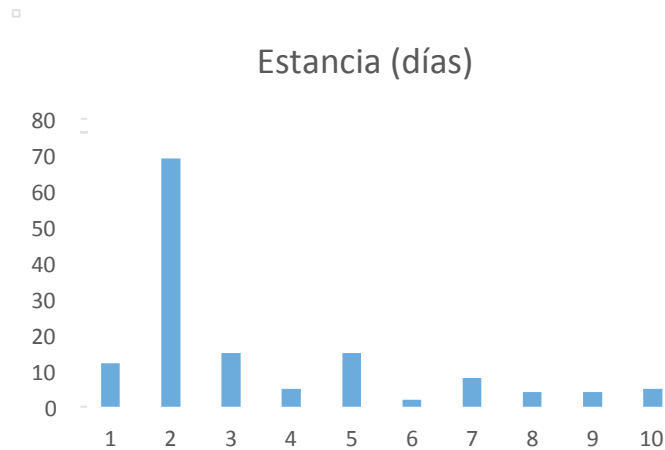
Gráfica 3. Manejo ventilatorio

Los pacientes enrolados en el estudio se admitieron al servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de choque séptico. Una vez iniciado el manejo, el 80% de los pacientes continuaron su manejo en la unidad de terapia intensiva pediátrica.



Gráfica 4. Ingreso a Terapia Intensiva

Se registró el tiempo de estancia hospitalaria en días. El paciente que permaneció más días hospitalizado tuvo una estancia de 69 días. El paciente que permaneció menos tiempo hospitalizado permaneció 2 días por fallecimiento.



Gráfica 5. Estancia intrahospitalaria

Resultados analíticos: dado que las variables de interés BNP, PVC y FEVI, no mostraron seguir distribución normal (asimetría, curtosis e histograma, ver gráficos 6 y 7), se eligió realizar correlación como variables cuantitativas.

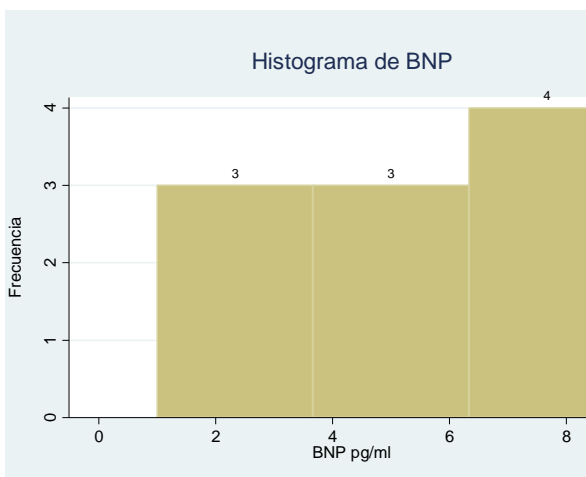


Gráfico 6. Histograma BNP

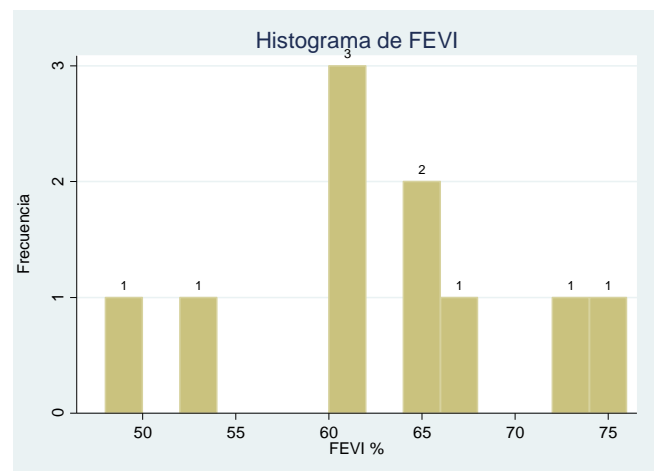
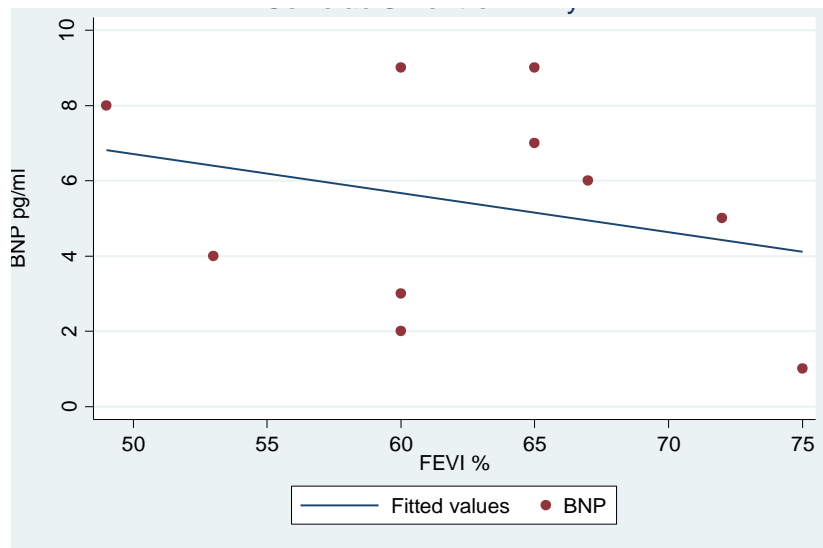


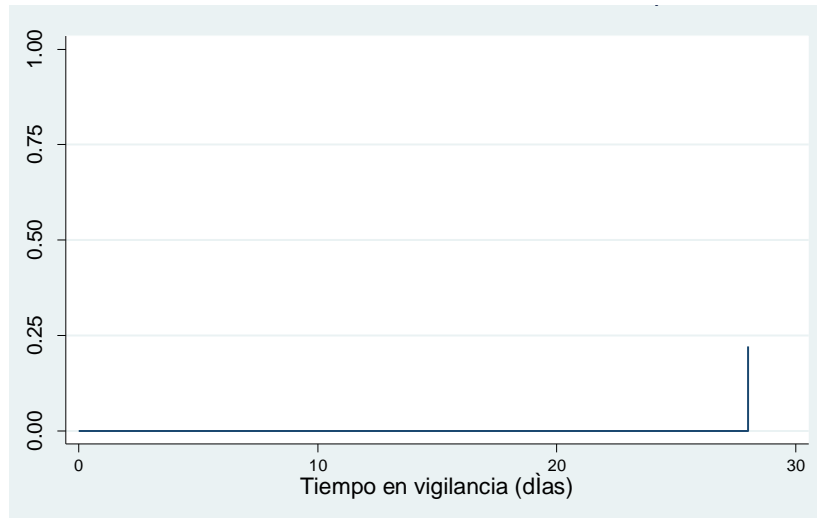
Gráfico 7. Histograma FEVI

Por el tamaño de la muestra y datos no paramétricos se utilizó la correlación de Spearman para BNP, FEVI y PVC. Para FEVI y PVC ($\rho = 1$), el coeficiente nos indica que por cada unidad que incrementa la PVC, la FEVI aumenta 0.377 unidades (%), ($P=0.84$) no es estadísticamente significativo. Para FEVI y BNP hay una relación inversa, ($\rho = -1$). Por cada unidad que aumenta BNP, la FEVI disminuye 0.2253 unidades, ($P=1$) no es estadísticamente significativo.



Gráfica 8. Correlación de BNP y FEVI. $\rho=-0.2253$ $p=1.00$

Se analizó la mortalidad a 28 días con estimación con Kaplan-Meier. La mortalidad a 28 días fue de 20%.



Gráfica 9. Estimación de fallecimiento Kaplan-Meier.

Discusión

En el presente protocolo de tesis se pretendió describir los niveles de BNP que predicen mejor la disfunción cardíaca en pacientes pediátricos al momento del diagnóstico de choque séptico, debido a que se cuenta con una muestra pequeña no se logró describir el nivel. Sin embargo se encontró una relación inversamente proporcional entre los niveles de BNP y la FEVI. Además se encontró una relación directamente proporcional entre niveles de PVC y BNP. Existe una relación entre los niveles de BNP y el daño miocárdico en pacientes al momento del diagnóstico de choque séptico. A mayor BNP menor fracción de eyección.

Además de la medición de las variables previamente mencionadas, se realizó correlación entre BNP y todas las variables descritas en el cuadro de variables. La tabla de resultados descriptivos se encuentran como cuarto y quinto anexo. La media de edad de los pacientes enrolados en el estudio fue de 33 meses. En estudios previos se ha encontrado que el nivel normal de BNP es de menos de 9pg/ml en escolares y menos de 12pg/ml en adolescentes. El paciente que presentó mayor nivel de BNP, 753pg/ml, es una adolescente de 15 años de edad, sin embargo el paciente enrolado de 18 años de edad presentó un nivel de BNP de 33pg/ml. No se encontró una relación entre la edad y el nivel de BNP.

Respecto al sexo, el 60% de los pacientes participantes fueron masculinos. Los pacientes masculinos presentaron mayores niveles de BNP al momento de diagnóstico de choque séptico. Debido al tamaño de la muestra no es estadísticamente significativo.

La presencia de acidosis metabólica hiperlactatémica conforma parte de la fisiopatología del choque séptico, que además condiciona hipoperfusión tisular y contribuye al daño miocárdico. El paciente con un menor nivel de pH, 7.03, presentó el mayor nivel de BNP. Sin embargo no hay una correlación con el resto de la muestra. No se encontró una relación entre el nivel de lactato y la elevación del BNP.

En la actualidad el manejo del choque séptico es de un inicio con reanimación hídrica y dependiendo de la respuesta a la misma se inicia apoyo aminérgico. El 100% de los pacientes recibieron reanimación hídrica y posteriormente requirieron de apoyo aminérgico. La reanimación se administró en dosis desde 40ml/Kg a 120ml/Kg. Dicha dosis no se correlaciona con los niveles de BNP. Como se comentó previamente, los pacientes pediátricos con choque séptico pueden presentar cambios drásticos en el patrón hemodinámico, variando entre choque frío y choque caliente. El 10% de los pacientes recibió manejo con dobutamina, el 30% con norepinefrina y el 10% con adrenalina. El 40% de los pacientes enrolados requirió de doble apoyo aminérgico y el 10% de triple apoyo. Los pacientes que recibieron monoterapia con dobutamina o adrenalina presentan los niveles más bajos de BNP, además de haber requerido de administración de dicho manejo durante menor tiempo. La dosis máxima administrada de aminos no se correlacionó con los niveles de BNP.

Los pacientes enrolados presentaron diagnóstico de choque séptico, los pacientes en los que se encontró el origen de dicha sepsis a nivel pulmonar presentaron mayores niveles de BNP, mientras que los pacientes en quienes se integró choque séptico con origen abdominal presentaron menores niveles de

BNP. Se requiere de un mayor número de pacientes para encontrar la significancia estadística de dicha relación.

El paciente con mayor nivel de BNP presentó también un mayor aumento en dímero D, mayor a 5000. Sin embargo para el 90% de la muestra los mayores niveles de dímero D se relacionaron con menores niveles de BNP. Los niveles de troponina I, CPK-MB y mioglobina no se relacionaron con el estado de choque, el estado hemodinámico del paciente o los niveles de BNP. Dichos hallazgos requiere mayor estudio para encontrar la relevancia estadística y clínica.

No se encontró una relación entre los pacientes que requirieron de ventilación mecánica invasiva, el día de estancia hospitalaria y el requerimiento de manejo en terapia intensiva con los niveles de BNP.

El 20% de los pacientes enrolados en el estudio fallecieron, de los cuales uno de ellos presentó el nivel más alto de BNP. Los niveles de BNP se relacionan con el pronóstico y mortalidad del paciente.

Conclusión

Los niveles de BNP en el paciente pediátrico al momento de diagnóstico de choque séptico se relacionan con miocardiopatía séptica identificada a través de medición de fracción de eyección por ecocardiograma. Se requiere de una mayor muestra para que dicho resultado se compruebe como estadísticamente significativo.

Los niveles de BNP se relacionan con mortalidad. Es una herramienta relativamente económica, sencilla y al alcance clínico para predecir el pronóstico de los pacientes pediátricos con choque séptico.

El presente estudio da pie a la investigación de la relación entre BNP y otras variables analizadas en el presente, así como su impacto estadístico y clínico. Se requieren realizar nuevos protocolos que cumplan como objetivo encontrar la relación entre paciente con sexo masculino y mayor elevación de niveles de BNP; pacientes adolescentes y niveles de BNP en choque séptico; choque caliente, manejo aminérgico y los niveles de BNP; la elevación de dímero D y niveles bajos de BNP en pacientes pediátricos con choque séptico.

Cronograma de actividades

<u>Fecha</u>	<u>Actividad</u>
Octubre – Diciembre 2014	Planteamiento de proyecto de tesis y metodología
Marzo 2014 – Junio 2016	Recolección de datos
Tercer trimestre 2016	Análisis de datos
Tercer trimestre 2016	Planteamiento de resultados y conclusiones
Tercer trimestre 2016	Entrega de Tesis

Referencias bibliográficas

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29:1303–1310.
2. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the Incidence and Mortality of Severe Sepsis in the United States. Crit Care Med 2013;41:1167–1174.
3. Bahl R, Martines J, Ali N, Bhan MK, Carlo W, Chan KY, Darmstadt GL, Hamer DH, Lawn JE, McMillan DD, et al. Research priorities to reduce global mortality from newborn infections by 2015. Pediatr Infect Dis J 2009; 28(Suppl):S43-8;

PMID:19106763; <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31819588d7>

4. Carcillo JA. Reducing the global burden of sepsis in infants and children: a clinical practice research agenda. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6(Suppl):S157-64; PMID:15857551; <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000161574.36857.CA>
5. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:695-701; PMID:12433670; <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200207-682OC>
6. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL. Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487-94; PMID:17332201; <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-2353>
7. Kissoon N, Argent A, Devictor D, Madden MA, Singhi S, van der Voort E, et al. World federation of pediatric intensive and critical care societies-its global agenda. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10:597–600.
8. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2-8; PMID:15636651; <http://dx.doi.org/10.1097/01.PCC.0000149131.72248.E6>.
9. Carcillo JA, Fields AI. Task Force Comité Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30(6):1365-1378.
10. Mir TS, Flato M, Falkenber J, et al. Plasma concentrations of N-terminal brain natriuretic peptide in healthy children, adolescents, and young adults: effect of age and gender. *Pediatr Cardiol*, Volumen 27, 2006, pp 73-77.
11. Hur et al.: Diagnostic and prognostic utilities of multimarkers approach using procalcitonin, B-type natriuretic peptide, and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients with suspected sepsis. *BMC Infectious Disease* 2014 14:224.
12. Gregory, G. *Pediatric Anesthesia*. 4th Edition. New York. Ed Churchill-Livingstone, 2002.
13. Adrienne G, Randolph I, and Russell J. Important considerations for diagnosing and managing severe infections in infants, children, and adolescents. Pediatric sepsis. Harvard Medical School; Boston, MA USA; Department of Anesthesia, Perioperative and Pain Medicine; Boston Children's Hospital; Boston, MA USA; 3Children's Mercy Hospital; Kansas City, MO USA. *Virulence* 5:1, 179–189; January 1, 2014; © 2014 Landes Bioscience.

14. Daniels, L., Maisel, A. Natriuretic Peptides. *Journal of the American College of Cardiology* Vol. 50, No. 25, 2007 © 2007 by the American College of Cardiology Foundation ISSN 0735-1097/07/\$32.00 Published by Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.02.
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/ SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256.
16. Emmert, R., Ludman, A., Dworzynski, K., et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910doi:10.1136/bmj.h910.
17. Karakılıç et al. The relationship between B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in patients with heart failure admitted to the emergency department. *Natriuretic peptide and echocardiography. Department of Emergency Medicine, Ankara Education and Research Hospital, Ankara, Turkey* 2010; 10: 143-9144.
18. Kohn G. Soporte hemodinámico precoz en el choque séptico. *Pediatría práctica Arch Argent Pediatr* 2010;108(3):249-254.
19. Madriago, E. Silberbach, M. Heart Failure in Infants and Children. *Pediatrics in Review.* 2010; 31; 4. DOI: 10.1542/pir.31-1-4.
20. Manual de Normas y Procedimientos: Procedimientos de monitorización hemodinámica. Hospital universitario de Fuenlabrada. Marzo de 2004.
21. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494.
22. Omar AS, ur Rahman M, Dhatt GS, Salami GO, Abuhasna S. Dynamics of brain natriuretic peptide in critically ill patients with severe sepsis and septic shock. *Saudi J Anaesth* 2013;7:270-6.
23. Papanikolaou et al.: New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Critical Care* 2014 18:R94.
24. Samransamruajkit R, Uppala R, Pongsanon K, Deelodejanawong J, Sritippayawan S, Prapphal N. Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP. *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine.* 2014;18(2):70-76. doi:10.4103/0972-5229.126075.

25. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *CritCareMed*, 2009, 37 : 96-104. 2013.

26. Song,W., etal., Atrial natriuretic peptide in cardiovascular biology and disease (NPPA), *Gene*(2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.06.029>.

Limitación del estudio

En el presente estudio se ha presentado como limitante el contar con reactivo para BNP en todo momento. Dicho factor no solamente limita el número de la muestra sino también la interpretación de resultados.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra también el momento de la toma de BNP en relación con el inicio de la terapéutica. Al estar enfrentándonos a pacientes pediátricos con choque séptico en estado crítico, las medidas terapéuticas se realizaron de urgencia. Es por ello que en algunos casos la muestra de BNP se obtuvo posterior a la administración de reanimación hídrica.

Finalmente, la medición de fracción de eyección mediante ecocardiografía se realizó por el residente en turno de Cardiología. Al ser una técnica operador dependiente esta es otra limitante del estudio.

Anexo 1

Consentimiento informado



HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
SECRETARIA DE SALUD

MÉXICO, D.F. a: _____

NOMBRE DEL PACIENTE _____
REGISTRO _____

Por medio de la presente y en plena capacidad de mis facultades como responsable del paciente arriba señalado autorizó que participe en el protocolo: **BNP como Predictor de Daño Miocárdico en Pacientes Pediátricos con Choque Séptico.**

Se me ha explicado que dicha participación consiste en medición de BNP en sangre, así como registro y análisis de signos vitales y parámetros clínicos. Dichas mediciones tiene como objetivo obtención de nueva información clínica, que permita avance en el manejo del choque séptico en pediatría.

Le doy total capacidad legal a los médicos titulares de dicho protocolo para que utilicen la información obtenida con fines de investigación.

Autoriza: _____

Testigo: _____

Testigo: _____

Anexo 2

Hoja de recolección de datos

**BNP COMO PREDICTOR DE DAÑO MIOCÁRDICO EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CHOQUE SÉPTICO
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

4

Nombre _____ Registro _____ Folio _____
 Edad _____ meses Sexo: Masc(1) ___ Fem(2) ___ Ingreso: Fecha _____, Hora _____
 Diagnóstico de base _____
 Diagnóstico de ingreso _____

VARIABLES

		Basal	60 minutos	120 minutos	240 minutos
HORA					
Frecuencia Cardíaca					
Frecuencia Respiratoria					
Tensión Arterial (S/D (M))		/ ()	/ ()	/ ()	/ ()
Temperatura					
Saturación O ₂					
Llenado capilar					
Gasometría arterial	pH				
	paO ₂				
	Lactato/ HCO ₃				
	SatO ₂				
Gasometría venosa central	pvO ₂				
	SatvO ₂				
BNP					
CK-MB					
Dímero D					
Tropinina 1					
Mioglobina					
Fracción de Eyección Ventrículo Izq.*					
Fracción de acortamiento*					
PVC (anotar: cmH ₂ O ó mmHg)					

* Esta determinación es en una sola ocasión. Anotar la medición

TRATAMIENTO

	Dosis Inicial	Hora	Dosis Máxima	Hora	Total
Carga rápida (Cristaloide __ Coloide __)					
Dobutamina					
Milrinona					
Adrenalina					
Norepinefrina					
Glóbulos Rojos Empaquetados					
Ventilación Mecánica Invasiva					
Ventilación Mecánica No Invasiva					

DESTINO INMEDIATO

Urgencias (1)		UTIP (2)		Piso (3)		Defunción (4)	
---------------	--	----------	--	----------	--	---------------	--

DESTINO MEDIATO

Sobrevida a 28 días: Si __, No __

Días de estancia hospitalaria: __ días

Días estancia UTIP: __ días

Elaboró: _____

Anexo 3

Descripción de casos

No	Edad	Sexo	m/kg	Dobutamina	Dosis inicial	Dosis máxima	Norepinefrina	Dosis inicial	Dosis máxima	Adenalina	Dosis inicial	Dosis máxima	Ventilación	UTIP	Estancia (días)
1	18	Masculino	60	No	0	0	Si	0.1	0.25	No	0	0	Invasiva	No	12
2	20	Masculino	60	No	0	0	Si	0.1	0.2	No	0	0	Invasiva	No	69
3	15	Femenino	60	No	0	0	Si	0.1	0.2	No	0	0	Invasiva	Si	15
4	186	Masculino	40	Si	5	5	Si	0.1	0.1	No	0	0	Invasiva	Si	5
5	45	Femenino	40	Si	5	5	Si	0.1	0.13	No	0	0	No invasiva	Si	15
6	24	Masculino	60	Si	5	5	No	0	0	No	0	0	Invasiva	Si	2
7	8	Masculino	120	No	0	0	No	0	0	Si	0.1	0.1	Invasiva	Si	8
8	69	Femenino	40	No	0	0	Si	0.1	0.1	Si	0.1	0.1	Invasiva	Si	4
9	43	Masculino	60	Si	5	5	Si	0.1	0.2	No	0	0	No invasiva	Si	4
10	216	Femenino	60	Si	5	5	Si	0.1	0.25	Si	0.1	0.4	Invasiva	Si	5

Anexo 4

Resultados

Folio	pH	Lactato	BNP	CK-MB	Dímero D	Troponina	Mioglobina	FEVI	PVC
1	7.29	2.3	42.8	<1	<100	<0.05	25.5	72	10
2	7.39	5.1	343	13.2	258	0.12	21.2	60	8
3	7.47	2	216	2.9	<100	<0.05	28.5	75	6
4	7.03	3.9	753	5.7	>5000	0.18	35.3	65	12
5	7.24	3.1	39.4	1	696	<0.05	30.8	53	5
6	7.26	2.5	<5	<1	1080	<0.05	9.2	60	4
7	7.09	3.7	<5	12.6	1670	0.08	454	65	4
8	7.16	5	8.7	42.1	966	<0.05	95.8	49	3
9	7.27	6.4	46.1	<1	<100	<0.05	71.9	67	7
10	7.27	6	33.9	<1	192	<0.05	109	60	12

Anexo 5

Estadística descriptiva

Variables	Media	Desviación estándar	Simetría	Curtosis	25%	50%	75%
pH	7.247	0.13	-0.0332	2.4806	7.16	7.26	7.29
Lactato	4	1.56	0.2175	1.68	2.5	3.8	5.1
Mioglobina	88.12	132.86	2.3668	7.1408	25.5	33.05	95.8
FEVI	62.6	7.96	-0.1399	2.2969	60	62.5	67
PVC	7.1	3.31	0.39	1.7508	4	65	10
Renimación hídrica	60	23.094	1.8257	5.83	40	60	60
Dosis inicial dobutamina	2.5	2.63	0	1	0	2.5	5
Dosis máxima dobutamina	2.5	2.63	6.94	1	0	2.5	5
Dosis inicial norepinefrina	0.08	0.42	-1.5	3.25	0.1	0.1	0.1
Dosis máxima norepinefrina	0.143	0.092	-0.4410	1.89	0.1	0.165	0.2
Dosis inicial adrenalina	0.03	0.048	0.87	1.76	0	0	0.1
Dosis máxima adrenalina	0.06	0.12	2.19	6.49	0	0	0.1
Estancia días	13.9	19.92	2.39	7.26	4	6.5	15
Troponina I	3.4	1.07	-1.42	3.5	3	4	4
CPK-MB	4.9	2.28	-0.52	1.79	3	5.5	7
Dímero D	5	2.4	-0.4	1.78	3	5.5	7
BNP	185.36	239.94	1.89	3.49	35.27	46.1	239.94