



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

***“Antígeno carbohidrato CA-125 como marcador de
severidad en pacientes hospitalizados con sepsis,
sepsis grave y choque séptico del hospital general de
México”.***

TESIS

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. JOSÉ EDUARDO GUTIÉRREZ AGUILAR

DIRECTOR DE TESIS:
M. en C. ROGELIO ZAPATA ARENAS

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2017



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.

CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| AGRADECIMIENTOS | 4 |
| ABREVIATURAS | 5 |
| RESUMEN | 6 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES | 8 |
| JUSTIFICACIÓN | 29 |
| OBJETIVOS | 30 |
| OBJETIVO GENERAL | 30 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 30 |
| HIPÓTESIS | 31 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 32 |
| TIPO DE ESTUDIO | 32 |
| POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA | 32 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN | 32 |
| VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN | 33 |
| RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS | 35 |
| IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO | 35 |
| RESULTADOS | 36 |
| DISCUSIÓN | 43 |
| CONCLUSIONES | 45 |
| REFERENCIAS | 46 |
| ANEXOS | 49 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 1.- Expresión normal y benigna de la proteína MUC-16 en el cuerpo humano..... | 16 |
| Tabla 2. | 22 |
| <i>Comparación de los niveles séricos de citosinas inflamatorias y marcadores tumorales en pacientes sanos y pacientes con insuficiencia cardiaca de acuerdo a la clase de NYHA</i> | |
| Tabla 3. | 36 |
| <i>Categorización de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 4. | 37 |
| <i>Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 5. | 38 |
| <i>Caracterización clínica y evolución de los de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 6. | 39 |
| <i>Características antropométricas y de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 7. | 39 |
| <i>Características Bioquímicas de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 8. | 40 |
| <i>Características de citometría hemática de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 9. | 40 |
| <i>Escalas de gravedad de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 10. | 41 |
| <i>Relación de las características clínicas y bioquímicas con el desarrollo de choque séptico de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Tabla 11. | 42 |
| <i>Relación de las características clínicas y bioquímicas con mortalidad de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |

LISTA DE FIGURAS Y GRAFICOS

| | |
|---|----|
| Figura 1.- Procesos fisiopatológicos implicados en la sepsis..... | 12 |
| Figura 2.- Factores moleculares implicados en la depresión miocárdica durante la sepsis..... | 22 |
| Figura 3.- Nivel de CA-125 y la actividad inmunoinflamatoria..... | 26 |
| Figura 4.- Utilidad de los niveles séricos de antígeno carbohidrato 125 (CA-125) en la estratificación de la falla cardiaca..... | 27 |
| Grafico 1.- | 36 |
| <i>Categorización de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Grafico 2.- | 37 |
| <i>Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.</i> | |
| Grafico 3.- | 38 |
| <i>Caracterización clínica y evolución de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México</i> | |
| Gráfico 4: | 41 |
| <i>Curva ROC que compara las áreas bajo de la curva de CA 125 y BNP y la probabilidad de desarrollar choque séptico</i> | |
| Gráfico 5: | 42 |
| <i>Curva ROC que compara las áreas bajo de la curva de CA 125 y BNP y la probabilidad de mortalidad a los 30 días</i> | |

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, ya que por su apoyo y dedicación incondicional hacia mi carrera me han impulsado a siempre querer superarme y llegar más alto; por estar ahí presente para levantarme cuando me he sentido derrotado a pesar de la enorme distancia, y enseñarme que un pequeño mal momento no es el fin del camino. En especial a mi tata José, quien tenía la esperanza de verme cumplir este logro y que lamentablemente ya no podrá estar conmigo para compartirlo.

A mi amigo Iván y a su maravillosa esposa, con quienes pasé momentos muy placenteros y significativos, y que, además, me hicieron prácticamente parte de su familia, por no dejar que me sintiera solo en esta enorme ciudad, y por hacer menos pesada mi travesía por la especialidad.

Al Doctor "Z", mi tutor de tesis, quien desde mi R1 me inculcó el amor por la estadística y por la medicina basada en evidencia, por siempre tener tiempo para atenderme a pesar de que ni siquiera lo tuviera para atenderse él, por servir como desahogo cuando la desesperación se apoderaba de mí, y sobre todo por seguir dándole valor e importancia al residente, a pesar de que él ya es adscrito.

A mis compañeros de generación, con quienes pasé momentos frustrantes y al mismo tiempo divertidos.

A la cuna de la medicina en México, el Hospital General de México, por quien tengo un enorme cariño y agradecimiento, ya que con sus pacientes me inculcó como principio siempre querer estar a la vanguardia en el cuidado de la vida, y que, en muchas ocasiones, yo fui su mejor opción.

ABREVIATURAS

TAS: Tensión arterial Sistólica
TAD: Tensión arterial Diastólica
TAM: Tensión arterial media
FC: Frecuencia cardiaca
FR: Frecuencia respiratoria
°T: Temperatura
IMC: Índice de masa corporal
CA-125: Antígeno carbohidrato 125
BNP: péptido natriurético auricular
PT: Proteínas Totales
TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética
TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica
LDH: Lactato Deshidrogenasa
FA: Fosfatasa alcalina
GGT: Gamaglutamil transferasa
BT: Bilirrubina total,
BD: Bilirrubina directa,
BI: Bilirrubina indirecta
TP, Tiempo de Protrombina
INR, Índice internacional normalizado
TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada
TT: Tiempo de trombina
LEU: Leucocitos totales
NEU: Neutrófilos totales
LINF: Linfocitos totales
MON: Monocitos totales
EOS: Eosinófilos totales
GR: Glóbulos rojos
Hgb: Hemoglobina
Hto: Hematocrito
VCM: Volumen corpuscular medio,
HCM: Hemoglobina corpuscular media,
CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular,
PLAQ: Plaquetas totales
pH: potencial de hidrogeniones
PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono
PaO₂: Presión arterial de oxígeno.
IK: Índice de Kirby
HCO₃: Bicarbonato sérico
ECG: Escala de coma de Glasgow
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
NYHA: New York Heart Association
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
HGM: Hospital General de México

RESUMEN

ANTECEDENTES.- Los procesos infecciosos son causa frecuente de ingreso hospitalario. Cuando la infección es muy grave o se encuentra muy avanzada, la mortalidad se incrementa de forma importante, sobre todo cuando existe afección orgánica. Dentro de estas afecciones, adquiere mayor importancia las alteraciones en la función cardíaca ya que su desarrollo confiere mayor riesgo de complicaciones orgánicas, mayor estancia intrahospitalaria y mayores costos. Ya se ha descrito que existe una relación positiva del CA-125 y otros marcadores de insuficiencia cardíaca, así como, con el pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y crónica; sin embargo, no se ha descrito su comportamiento en pacientes sépticos con disfunción cardiovascular.

OBJETIVOS.- Determinar la utilidad clínica del CA-125 como factor de pronóstico y de gravedad en sujetos con sepsis. Como objetivos secundarios comparar la media del nivel de CA-125 al momento del diagnóstico entre los sujetos con sepsis, sepsis grave y choque séptico, comparar la diferencia entre las medias del nivel sérico de CA-125 al momento del diagnóstico de los sujetos que desarrollaron choque séptico y los que no desarrollaron choque séptico, calcular la curva ROC entre los niveles séricos de CA-125 al momento del diagnóstico entre los sujetos que desarrollaron choque séptico y los que no desarrollaron, comparar la diferencia entre las medias del nivel de CA-125 al momento del diagnóstico de los sujetos que murieron y los que no murieron, calcular la curva ROC entre los niveles séricos de CA-125 al momento del diagnóstico de los sujetos que murieron y los que no murieron.

METODOLOGIA.- Estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, monocentrico. Se reclutaron pacientes de 18-65 años, hospitalizados con diagnóstico de proceso infeccioso en los servicios de urgencias, medicina interna o terapia intensiva del HGM. Una vez establecido el diagnóstico se categorizaron en uno de los grupos sepsis, sepsis grave o choque séptico y se realizó la determinación de las variables de interés.

RESULTADOS.- Se incluyeron 44 sujetos durante septiembre a diciembre del 2016, quienes cumplían los criterios de inclusión y aceptaron, de forma directa o indirecta, participar en el estudio. Se eliminó un sujeto por diagnosticársele durante su evaluación cáncer abdominal. Se seleccionaron 43 sujetos con diagnóstico de proceso infeccioso, los cuales fueron categorizados en sepsis, sepsis grave y choque séptico

al momento de su inclusión al estudio. De ellos el 53.5% (23 casos) correspondieron al sexo femenino, y el 65% cursaban con diabetes tipo 2. El 65.2% de los sujetos presentó una clase funcional por NYHA 1 y 2 al momento de la inclusión al estudio. Comparamos la media de los parámetros clínicos y bioquímicos de los sujetos que desarrollaron choque séptico versus los que no lo desarrollaron, donde observamos que la media del valor sérico CA-125 al momento de la inclusión al estudio fue significativamente mayor en el grupo de sujetos que desarrolló choque séptico versus los que no desarrollaron ($P= 0.017$), así como la tensión arterial sistólica ($P=0.033$), tensión arterial diastólica ($P=0.004$), tensión arterial media ($P=0.007$), escala de coma de Glasgow ($P=0.020$), puntaje de SOFA ($P<0.001$) y APACHE II ($P<0.001$). Se calculó un área bajo la curva para determinar la posibilidad de desarrollar choque séptico, obteniéndose un área bajo de la curva de 0.826 ($p<0.001$) para CA125, calculándose mediante índice de Youden un valor de 20.2 (sensibilidad de 89.5%, especificidad de 67%) y 0.816 ($p=0.001$) para BNP. Comparamos la media de los parámetros clínicos y bioquímicos de los sujetos que fallecieron versus los que sobrevivieron en un periodo de 30 días donde observamos que la media de CA-125 fue mayor en el grupo que falleció, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.071$) con una delta de Cohen de 0.95; se encontró que la media de puntaje de las escalas SOFA y APACHE II fue mayor en el grupo de sujetos que fallecieron versus los que sobrevivieron ($P=0.030$ y 0.013 , respectivamente). Respecto a la mortalidad se obtuvo un área bajo de la curva de 0,801 ($p=0.013$) para CA125, obteniéndose mediante índice de Youden un valor de 53.85

CONCLUSIONES.- El antígeno carbohidrato CA-125 es un marcador sérico con potencial para predecir la gravedad, progresión de la enfermedad, y mortalidad en pacientes sépticos

INTRODUCCIÓN

Epidemiología de la sepsis

La sepsis es una enfermedad que se caracteriza en la mayoría de las veces por un estado de inflamación sistémica importante, la cual llega a tener altas tasas de morbi-mortalidad dependiendo del grado de severidad¹. En Estados Unidos se ha asociado con más de 750,000 hospitalizaciones por año, 572000 visitas al servicio de urgencias y más de 200,000 muertes, siendo la sepsis la enfermedad con mas altos costos reportados (más de 20 billones de dólares por año)².

La mayoría de la información sobre la epidemiología, causas, manejo y pronóstico proviene de estudios realizados en unidades de cuidados intensivos, reportándose una mortalidad general entre 20-50%³ (aunque se ha descrito que la mortalidad intrahospitalaria en la UCI ha descendido hasta un 18%⁴), una incidencia de 3.0 casos por cada 1000 habitantes, y costos por cada caso que exceden los 20,000 dólares por cada hospitalización⁵.

Se ha reportado en un estudio que se realizó en Italia¹, una proporción significativa de casos de sepsis los cuales ingresan al servicio de medicina interna y no son trasladados a la terapia intensiva, reportándose hasta 1.78% del total de los ingresos al servicio de medicina interna (533 casos en un periodo de 10 meses); de estos el 59.3% tuvieron sepsis grave y 3.2% choque séptico, siendo los focos más comunes el urinario (30.8%), respiratorio (26.5%) y gastrointestinal (18.9%). La mortalidad en los pacientes sólo con sepsis fue de 5.5% (95% CI 3.1, 9.6%) y de 20.1% (95% CI 16.2, 28.8%) en pacientes con sepsis grave o choque séptico¹. Los factores de riesgo que ellos encontraron con mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria fueron: presentación clínica como sepsis grave o choque séptico (OR 4.41 95% CI 1.93, 10.05), inmunocompromiso (OR 2.10, 95% CI 1.12, 3.94), la presencia de cáncer solido activo (OR 2.14, 95% CI 1.16, 3.94) y tener edad geriátrica (OR 1.03 por año, 95% CI 1.01, 1.06)¹.

Definición de casos segun las guias de sobreviviendo a la sepsis

La campaña “Sobreviviendo a la sepsis” (SSC por sus siglas en inglés) define **sepsis** como la presencia (sospechada o documentada) de infección junto con manifestaciones sistémicas de la misma. Entre estas se encuentran las variables generales, que incluyen el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, alteración del estado mental, balance hídrico positivo o edema significativo, e hiperglicemia (> 140 mg/dl)

en ausencia de diabetes mellitus.⁶ La definición de **sepsis grave** incluye la presencia de sepsis más disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular (hipotensión inducida por infección, lactato elevado u oliguria)⁶, los cuales incluyen cualquiera de los siguientes:

- Hipotensión inducida por sepsis (PAS < 90 mmHg, TAM < 70 mmHg o disminución de PAS > 40 mmHg o menos de 2 desviaciones estándar por debajo de lo normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión)
- Lactato por encima de los límites máximos normales de laboratorio
- Diuresis < 0,5 ml/kg/h durante más de 2 h a pesar de una reanimación adecuada con fluidos
- Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ < 250 con ausencia de neumonía como foco de infección
- Lesión pulmonar aguda con PaO₂/FiO₂ < 200 por neumonía como foco de infección
- Creatinina > 2,0 mg/dL (176,8 μmol/L)
- Bilirrubina > 2 mg/dL (34,2 μmol/L)
- Recuento de plaquetas < 100 000 μL
- Coagulopatía (razón internacional normalizada > 1.5)

La SSC define la presencia de choque séptico cuando existe hipotensión inducida por sepsis que persiste a pesar de la reanimación adecuada con fluidos⁶. Sin embargo ahora se sabe que la sepsis involucra la activación temprana de ambas respuestas, tanto inflamatoria como antiinflamatoria, junto con modificaciones importantes en vías no inmunológicas, tales como cardiovasculares, nerviosas, autonómicas, hormonales, bioenergéticas, metabólicas y de la coagulación⁷.

Debido a que los términos de sepsis, sepsis grave (la cual incluye el término de disfunción orgánica) y choque séptico se han mantenido relativamente sin cambios por más de 2 décadas, y dado que ahora se conoce más sobre la fisiopatología que envuelve a la sepsis como tal (aunque aún no de forma completa) es que se han propuesto algunos cambios en cuanto a la terminología usada en sepsis. Recientemente el tercer consenso internacional para definir sepsis y choque séptico define sepsis como:

“Un síndrome conformado por factores del patógeno y factores del huésped (por ejemplo sexo, raza y otros determinantes genéticos, edad, comorbilidades, ambiente) caracterizado por la presencia de

disfunción orgánica que amenaza la vida secundaria a una respuesta del huésped desregulada (no homeostática) en respuesta a una infección”⁷. Dicha disfunción orgánica puede ser identificada mediante un puntaje ≥ 2 de la escala SOFA en pacientes que no presentan daño orgánico previo, o un cambio ≥ 2 puntos en la escala SOFA en quienes ya presentaban daño orgánico. En cuanto a choque séptico, lo definen como “Un subtipo de sepsis en el cual las anormalidades circulatorias y celulares-metabólicas son lo suficientemente importante como para incrementar sustancialmente la mortalidad. Dichos pacientes pueden identificarse bajo el concepto de sepsis con hipotensión persistente que requiere el uso de vasopresores para mantener una PAM > 65 mmHg y nivel sérico de lactato > 2 mmol/L (18 mg/dl) a pesar de una reanimación hídrica adecuada⁷.”

Respuesta inflamatoria en sepsis

Mucho es lo que se sabe ahora sobre los eventos fisiopatológicos que ocurren durante un proceso séptico, así como su efecto a nivel molecular, celular y tisular. La respuesta inflamatoria ante un proceso séptico es una cadena de eventos extremadamente compleja, que involucra procesos inflamatorios y antiinflamatorios, respuestas celulares y humorales, y cambios circulatorios. Cuando ocurre un daño infeccioso, inicia una serie de eventos que terminan en la liberación de mediadores inflamatorios, la cual involucra tanto una respuesta local como sistémica, y que puede tener efectos en la función de múltiples órganos⁸. La sepsis genera la producción de una gama diversa de citocinas las cuales son pro inflamatorias y antiinflamatorias. Las citocinas son compuestos de bajo peso molecular considerados como potentes reguladores positivos y negativos de la inflamación. Algunas citocinas poseen efectos pro inflamatorios tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 8 (IL-8); mientras que otras tienen actividades pro y antiinflamatorias como la interleucina 6 (IL-6) por ejemplo. Las citocinas pro inflamatorias generan una respuesta benéfica, tal como incremento local de la coagulación, limitación del daño tisular y eliminación del patógeno causal. Sin embargo, la producción excesiva de estas citocinas pro inflamatorias puede ser muy dañina, dado que destruyen la regulación normal de sistema inmunológico e inducen trastornos inflamatorios patológicos, tales como fuga capilar, lesión tisular y falla orgánica. De forma similar, las citocinas antiinflamatorias juegan un papel crítico en la regulación general

de la respuesta inmune, el establecimiento de la homeostasis, y en la resolución de la inflamación y en la recuperación tisular. Por lo tanto, su desregulación puede inducir también daño, ya que se ha descrito que una respuesta antiinflamatoria intensa puede inducir a un estado de inmunosupresión en los pacientes con sepsis. Cuando dicha respuesta antiinflamatoria predomina, los monocitos se desactivan. Esto resulta en disminución de la presentación antigénica, llevando a la persistencia del patógeno y del sustrato para el proceso inflamatorio. Para que se pueda eliminar al patógeno causal y se pueda limitar el daño tisular, es necesario que exista un balance muy estrecho entre estos 2 tipos de respuestas: pro inflamatoria y antiinflamatoria. Cuanto existe un estímulo infeccioso, los receptores de reconocimiento de patrones (PPRs por sus siglas en inglés, los cuales se expresan en las barreras epiteliales así como en las células inmunes como células dendríticas y macrófagos) detectan a los microorganismos invasores. Una familia específica de PPRs llamados receptores tipo Toll (TLRs por sus siglas en inglés) reconocen motivos macromoleculares conservados en los microorganismos, llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs en inglés, por ejemplo, componentes bacterianos, fúngicos y virales como endotoxinas y β -glucanos) y patrones moleculares asociados a daño (del inglés DAMPs, como ATP, ADN mitocondrial y HGMB1).

La estimulación de los receptores TLRs o de los NOD-like (nucleotide oligomerization domain) resulta en el desencadenamiento de cascadas de señalización. Dependiendo del receptor particular que se estimule, este proceso lleva a la activación de una respuesta transcripcional que incluye al factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) seguido de la producción y secreción de citocinas pro inflamatorias (por ejemplo, interferón tipo 1, IL-6, IL-1 β , IL-18), quimiocinas y óxido nítrico. Las citocinas se unen a sus receptores específicos, induciendo vías de señalización, de tal forma que regulan la respuesta inmune y otras funciones celulares, como inducir muerte celular por inflamación mediado por caspasas (pyroptosis)^{4,8}. Las citocinas pro inflamatorias generan⁴: (véase figura 1)

- Aumento el número, vida media y activación de las células de inmunidad innata.
- Incremento en la expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas por las células endoteliales.
- Inducción de la producción de reactantes de fase aguda como complemento y fibrinógeno.

- Causan que los neutrófilos liberen sus trampas extracelulares (NETs, redes de material genético pro coagulante, proteínas antimicrobianas y enzimas que generan una estructura para la activación plaquetaria).
- Causan la liberación (por las plaquetas activadas, células endoteliales y leucocitos) de micro partículas/vesículas que nacen de la membrana plasmática y que contienen lípidos pro inflamatorios, pro coagulantes y pro oxidantes, además de proteínas como factor tisular, angiopoyetina-2, y multímetros de factor de von Willebrand.
- Regulan al alza la expresión de factor tisular por los monocitos. En combinación con la liberación de NETs y micro vesículas la expresión intravascular de factor tisular conduce a una inmunotrombosis, con lo cual los microorganismos atrapados generan mayor atracción y activación leucocitaria.

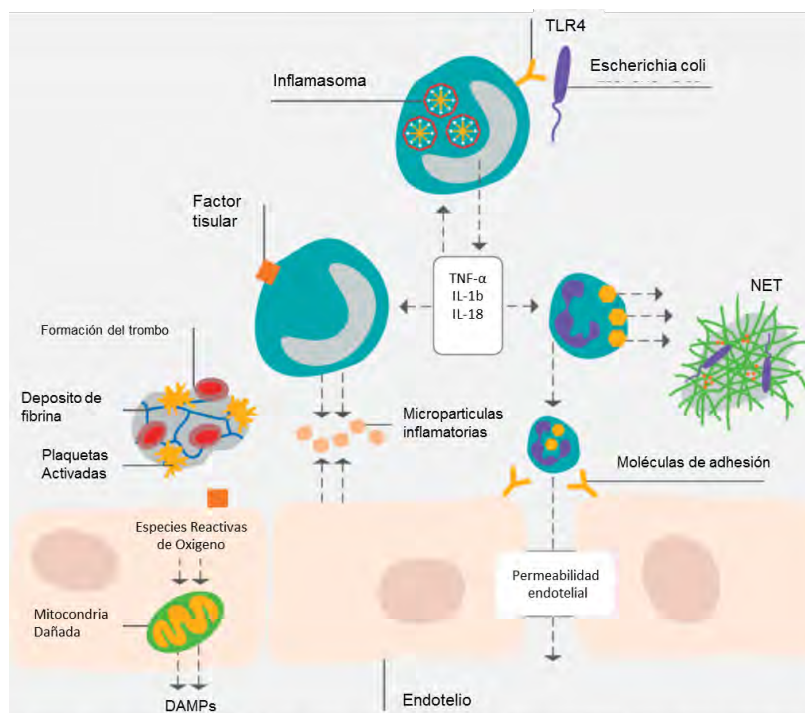


Figura 1. Procesos fisiopatológicos implicados en la sepsis. Tomado y modificado de referencia 4.

La respuesta inflamatoria inicial es un sistema evolutivamente conservado que logra un control rápido de infecciones leves y localizadas. Sin embargo, cuando la respuesta inflamatoria sobrepasa cierto límite, sucede el daño tisular:

- Las especies reactivas de oxígeno (EROs) tales como el radical hidroxilo y el óxido nítrico pueden dañar proteínas celulares, lípidos, ADN y alterar la función mitocondrial.
- La activación del complemento (específicamente C5a) promueve la generación de EROs, liberación de los gránulos enzimáticos, aumento en la permeabilidad endotelial, expresión de factor tisular y puede causar la muerte de las células de la medula suprarrenal.
- La inmutrombosis extendida puede terminar en coagulación intravascular diseminada, con la disfunción micro vascular resultante y daño orgánico, perpetuando las vías de inflamación.

A nivel metabólico, el ADN y proteínas mitocondriales son dañadas por los altos niveles de EROs, haciendo que los pacientes con sepsis tengan mitocondrias dañadas y disfuncionales. Los niveles de ATP disminuyen (potencialmente exacerbado por los efectos de los antibióticos a nivel mitocondrial), y para prevenir que el ATP llegue a un nivel letal, las células entran en un estado similar a la hibernación. Dicha disminución del gasto energético a nivel celular concuerda con la menor utilización de oxígeno a nivel tisular, lo cual exagera la disfunción orgánica debido a que las células viables reducen su función. Esto conduce o exagera la lesión renal aguda, depresión miocárdica, disfunción hepática, encefalopatía, lesión pulmonar aguda con incremento en la permeabilidad endotelial y epitelial pulmonar a las proteínas, y disminución en las funciones de transporte y barrera del tracto gastrointestinal, promoviendo la translocación bacteriana⁴.

A medida que la sepsis progresa de una infección localizada a una infección sistémica leve y posteriormente a choque séptico, el sistema cardiovascular sufre varias modificaciones. La mayoría de los pacientes con sepsis tienen un gasto cardíaco normal o elevado con resistencias vasculares sistémicas bajas. El gasto cardíaco se mantiene conservado o elevado a pesar de que cursen con disfunción biventricular que puede durar más de 1 semana⁴. El endotelio puede verse como un órgano que cubre un área cerca de 1000 m² y tiene papeles importantes en la regulación del tono vasomotor, el movimiento de células y nutrientes hacia y desde los tejidos, el sistema de la coagulación, y el balance entre las señales

pro inflamatorias y antiinflamatorias. Durante un proceso séptico, ocurren alteraciones importantes en cuanto a su función: incremento en la adhesión leucocitaria, cambio hacia un estado pro inflamatorio, vasodilatación y pérdida de su función como barrera, que en conjunto conducen al edema tisular. Dentro de las alteraciones micro vasculares se encuentran respuesta alterada ante estímulos locales, micro trombosis de los capilares debido a la sobreexpresión de factor tisular, depósito de fibrina, pérdida de los mecanismos anticoagulantes, lo cual puede producir coagulación intravascular diseminada, que se asocia a mayor disfunción orgánica, sangrado (por consumo plaquetario y de factores de coagulación) y mayor mortalidad. Finalmente, el estado pro inflamatorio que ocurre de forma temprana en los casos de sepsis grave a menudo evoluciona hacia un estado tardío y prolongado de disfunción inmune.

Fisiología del antígeno carbohidrato CA-125 (CA-125)

El CA-125 (también conocido como MUC-16) es una glicoproteína transmembrana de gran tamaño, la más grande de la clase de las mucinas asociadas a membranas (MAMs por sus siglas en inglés). Existen 2 tipos de MAMs, aquellas que son secretadas y aquellas que se asocian a la membrana celular. Las mucinas consisten típicamente de una estructura medular proteica (llamado apomucina) cubierta con múltiples O-oligosacáridos y un número de cadenas de N-Glicanos. Una característica estructural común a todas las mucinas (y que las diferencian de otras proteínas transmembrana) es el dominio central rico en repeticiones en tándem (del inglés TR) el cual consiste en una secuencia idéntica o muy similar rica en prolina, serina y treonina, la cual sirve como andamio mediante el cual las células construyen estructuras de oligosacáridos complejas. Estas regiones TR contienen múltiples sitios potenciales de glucosilación, sin embargo, también existen regiones no glucosiladas, los cuales juegan un papel en la fisiopatología de múltiples enfermedades. El gen que codifica la proteína CA-125 (también conocido como MUC-16, de mucina 16) se encuentran en el gen 19p13.2, siendo esta proteína la MAM más grande de toda su clase. Tiene un núcleo peptídico de 22152 aminoácidos, y un peso molecular de 2353.42 KDa. Se compone de 3 dominios diferentes: un dominio N-terminal, una región central TR y un dominio Carboxi-terminal. El dominio N-terminal consiste en 12070 aminoácidos ricos en residuos de serina/treonina y contienen la mayor cantidad de O-glicosilación. El esqueleto de la proteína CA-125 se compone de una región en tándem con más de 60 repeticiones de 156 aminoácidos cada uno; es en la región en tándem del CA-125 donde se encuentra un anillo pequeño de cisteína, donde se considera que existen epitopes reconocidos por los anticuerpos anti-CA125 (OC-125 y M11). El dominio carboxi-terminal tiene 284 aminoácidos y consiste en una región extracelular (el cual es un sitio potencial de proteólisis y posterior liberación), una región transmembrana y una cola intracitoplasmática (la cual tiene múltiples sitios potenciales para ser fosforilados, lo cual puede generar interacciones con vías de señalización y el citoesqueleto)⁹. El CA-125 es liberado de la superficie celular posterior a la escisión en un sitio aproximadamente 50 aminoácidos hacia afuera del segmento transmembranal. Como resultado la región de la proteína que se libera después de la proteólisis no es muy distinta en cuanto a su peso molecular que la proteína completa. Dicha proteólisis

puede llevarse a cabo por diferentes enzimas, tales como la elastasa neutrofílica, metaloproteinasas 7 y 9, y metaloproteinasas bacterianas¹⁰.

En un sistema biológico normal, la proteína MUC-16 se expresa en las células epiteliales de múltiples órganos, y su función primordial se ha visto que provee hidratación y lubricación, ayudar en la formación de una barrera poco adherente, regular los mecanismos de defensa de las células epiteliales, y proteger a la célula del ataque de patógenos que se encuentran en su superficie.¹¹ Sin embargo, también se ha descrito que tiene un papel en la modulación de la respuesta de las células NK del sistema inmune, disminuyendo su actividad en contra de células tumorales, ya que disminuye la capacidad para interactuar con las células que tienen gran expresión de MUC-16, disminuyendo su citotoxicidad y la remoción de dichas células tumorales¹⁰. Su vida media en plasma se ha reportado entre 5-10 días, sus valores de referencia < 35 U/ml, y sus valores no se modifican de manera sustancial por la edad o por disfunción renal^{12, 13}.

La proteína MUC-16 se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio superior, córnea, conjuntiva, órganos reproductivos femeninos, pleura, peritoneo, pericardio, cavidad abdominal y cérvix (véase tabla 1).¹¹

| Tabla 1. Expresión normal y benigna de la proteína MUC-16 en el cuerpo humano | | |
|--|------------------------------|---|
| Tejido epitelial | Presencia fisiológica | Enfermedad asociada |
| Córnea-conjuntiva | + | Sjogren-Ojo seco, penfigoide ciliar, queratoconjuntivitis atópica |
| Cavidad oral | + | Cáncer |
| Esófago | Difusa | Cáncer |
| Corazón, pericardio | + | Falla cardíaca |
| Pulmón, pleura, tracto respiratorio superior. | + | Tuberculosis pulmonar, cáncer pulmonar |
| Mama | - | Cáncer |
| Tracto gastrointestinal | + | Úlceras gástricas, colitis ulcerativa, cáncer |
| Páncreas | - | Cáncer |
| Hígado | - | Enfermedad hepática aguda y crónica, cáncer |
| Colon | - | Cáncer |
| Vesícula biliar | + | Cáncer |
| Ovarios | - | Cáncer |
| Cérvix | + | Cáncer cervicouterino |
| Útero, endometrio | + | Cáncer |

Fuente : tomado y adaptado de referencia 11.

Se ha reportado por C. Miralles et al niveles séricos elevados de CA-125 en patologías benignas y malignas, encontrando que fue más frecuente en las patologías benignas (85%) versus malignas (15%), con un valor medio de 100 U/ml. Entre las patologías benignas más frecuentes se encontraron: cirugía previa (27.8%), enfermedad pleuropulmonar (18%), insuficiencia cardíaca (14.7%), cirrosis hepática (11.4%), enfermedad intrabdominal no hepática (10%) y causas misceláneas (3%). Entre las causas malignas se encontró un 14.7%, y de éstas, el hepatocarcinoma fue la malignidad más frecuentemente asociada, teniendo ésta los niveles más elevados de CA-125.¹⁴

Alteraciones de la función cardíaca en sepsis.

La disfunción cardíaca juega un papel clave en los desenlaces clínicos de la sepsis grave y choque séptico. Fue en 1984 cuando se describió por primera vez la depresión miocárdica relacionada con la sepsis, y desde entonces se han realizado numerosos estudios para tratar de elucidar los mecanismos causantes de la misma. Aunque aún no se conoce por completo, la depresión miocárdica no es una entidad clínica única, sino un espectro amplio de síndromes con múltiples alteraciones fisiopatológicas, metabólicas, micro vasculares, funcionales y anatómicas. La disfunción cardíaca en la sepsis es una de las principales causas de morbi-mortalidad en los casos de sepsis grave y choque séptico (por daño directo) y se caracteriza por cursar con contractilidad alterada, disfunción diastólica, gasto e índice cardíaco disminuidos.¹⁵ Aunque el corazón es el componente central del sistema cardiovascular, también puede afectarse por alteraciones en el sistema vascular periférico. La respuesta cardíaca ante alteraciones en la precarga, poscarga y respuesta neurohumoral puede ser clínicamente indistinguible de la cardiotoxicidad directa por la sepsis.^{16,17}

A nivel molecular, la activación del sistema inmune juega un papel central en la patogénesis de la sepsis. El TNF- α , IL-1 β , IL-6 son los principales mediadores que causan disfunción cardíaca durante la sepsis y son considerados como depresores miocárdicos directos. El óxido nítrico es un contribuidor ampliamente reconocido, causando vasodilatación (que causa una reducción en la precarga, poscarga y la perfusión miocárdica, actuando además como un depresor miocárdico directo), depleción del glutatión (que conlleva a estrés oxidativo y disfunción mitocondrial). Se han descrito también alteraciones en cuanto a la homeostasis del calcio intracelular a nivel miocárdico (mediada por alteraciones en los canales de calcio,

disminuyendo la cantidad intracelular de calcio lo que conlleva a inotropismo disminuido y disfunción miocárdica), niveles sanguíneos y miocárdicos de endotelina 1 (elevados durante la sepsis, generando alteraciones en la contractilidad miocárdica).

A nivel metabólico se han descrito alteraciones neurohumorales y mitocondriales.¹⁶

- Neurohumoral: durante las etapas tempranas de la sepsis se genera una liberación incrementada de catecolaminas desde el sistema nervioso autónomo, intestino, leucocitos y macrófagos, lo cual resulta en una respuesta simpática masiva y estimulación de receptores alfa y beta adrenérgicos. Esta estimulación adrenérgica conduce hacia una regulación hacia la baja de los receptores catecolaminérgicos, y por último resistencia a las catecolaminas. Esta alteración en la señalización β -adrenérgica puede ser generada por la vía pro inflamatoria NF- $\kappa\beta$. Los receptores adrenérgicos β_1 y β_2 son los principales receptores estimuladores de la función cardiaca, con funciones distintas (y a veces contrarias) en la fisiología y patología cardiaca. Por ejemplo, los receptores β_1 estimulan la contracción de los cardiomiocitos mientras los β_2 no, la estimulación β_1 es conocida generalmente como proapoptotica mediante la vía del AMPc que activa a la protein cinasa A (PKA) y a la proteína de intercambio directamente activada por AMPc (Epac), que generan incremento en el calcio intracelular lo cual estimula la contracción miocárdica, sin embargo, también induce el desarrollo de apoptosis de las células. De forma contraria, la estimulación β_2 tiene un efecto antiapoptótico, el cual es producido por un cambio en el ciclo celular Gs a G1-0 mediante la interacción con las proteínas β -arrestinas después de la fosforilación del receptor β_2 por protein-kinasas G acopladas a receptor (GRK2 en particular, dicha interacción no ocurre con la fosforilacion del receptor β_1), teniendo efectos pleiotropicos en los cardiomiocitos tales como inhibición de la apoptosis y promoción de la supervivencia a través de la activación de la vía del inositol 3 fosfato (PI3K) y la inhibición de la vía NF- $\kappa\beta$. Los estadios tempranos de la sepsis se caracterizan por niveles elevados de catecolaminas como una respuesta compensatoria para aumentar la contractilidad cardiaca y la frecuencia cardiaca, sin embargo esta respuesta adaptativa se convierte en una respuesta mal adaptativa al generarse una estimulación excesiva de los receptores beta adrenérgicos (en particular la vía proapoptotica del receptor β_1)

generándose daño miocárdico por la acumulación de calcio intracelular y la inducción de muerte celular. Esta sobre estimulación simpática prolongada puede producir disfunción diastólica, taquicardia, taquiarritmias, isquemia miocárdica, aturdimiento miocárdico, apoptosis y necrosis. Hay evidencia que a medida que se prolonga la estimulación adrenérgica, existe una desensibilización cardíaca a las catecolaminas mediada por una regulación hacia la baja de los receptores β adrenérgicos por citosinas, ocasionando una menor respuesta del miocardio a las catecolaminas, con el consecuente detrimento en la función cardíaca. Se han propuesto nuevos blancos terapéuticos para mejorar la función cardíaca en corazones sépticos, como el bloqueo de la señalización mediada por receptores β_1 (inhibición β_1) o estimulación de la señalización por receptores β_2 o la inhibición del efecto proapoptotico de la vía NF- $\kappa\beta$ mediante la estimulación de las β arrestinas.¹⁵

- Inanición energética: Durante la sepsis también ocurren alteraciones en el metabolismo lipoproteico, caracterizado por niveles elevados de triglicéridos y ácidos grasos, y supresión en la producción energética en muchos órganos, incluido el corazón. Este defecto es aún más importante para el corazón debido a sus altas demandas energéticas. Aproximadamente el 70% del ATP cardíaco es producido por la vía de la lipoxidación, mientras que el resto es producido por la vía de la glucólisis, y en menor medida por el metabolismo del lactato y cuerpos cetónicos. En las condiciones patológicas que se caracterizan por disminución del trabajo cardíaco tales como falla cardíaca, la oxidación de los ácidos grasos se encuentra disminuida y la oxidación de la glucosa se encuentra elevada para compensar la producción de ATP. En contraste, durante la sepsis, la disminución de la oxidación de los ácidos grasos a nivel cardíaco no se encuentra compensada por aumento del catabolismo de la glucosa, debido a que ocurre resistencia a la insulina y supresión en la utilización de la glucosa. Como la oxigenación cardíaca no parece cambiar durante la sepsis, el déficit energético cardíaco es atribuido principalmente a un defecto en la suplementación de sustratos para la producción de ATP. Los corazones sépticos tienen disminución en la expresión de una amplia gama de genes relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos. Más aun, muestran disfunción mitocondrial. La suplementación cardíaca de ácidos

grasos se encuentra comprometida por la disminución de la actividad de la lipoprotein lipasa cardiaca (LPLc) debido a la menor expresión de la misma y a la expresión incrementada de Angptl4 (un inhibidor de la lipoprotein lipasa). Además de la disminución de la actividad de la LPLc, la sepsis disminuye la expresión del transportador de ácidos grasos CD36 y del receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLr), agravando aún más la captura de lípidos por el corazón. La movilización y oxidación de los ácidos grasos intracardiacos están inhibidas debido a la expresión disminuida de proteínas fijadoras de ácidos grasos, sintasa de acetil-coenzima A y transferasa de carnitina-Palmitoil tipo 1. Además, la expresión cardiaca de factores transcripcionales, los cuales están fuertemente asociados con la oxidación de ácidos grasos, se encuentran disminuidos durante la sepsis, tales como el receptor proliferador de peroxisomas activado (PPARs) receptor retinoide-X (RxRs), y receptores tiroideos (TRs) así como también su coactivador PPR-γ tipo 1 (PGC-1). En consecuencia, la expresión específica de PGC-1β o PPARγ así como la activación farmacológica de PPARγ o la prevención de la regulación a la baja de PPARα inducen la lipoxidación y corrigen la función cardiaca durante la sepsis.¹⁵

- Mitocondrial: se requieren niveles adecuados de adenosin trifosfato (ATP) y de oxígeno para una adecuada función miocárdica. Se han propuesto múltiples alteraciones mitocondriales que pueden tener un papel en la disfunción cardiaca por sepsis:
 - Edema de la matriz mitocondrial, lo cual puede generar alteraciones funcionales de los cardiomiocitos.
 - Estrés oxidativo: la producción incrementada de óxido nítrico y de superóxido puede causar daño oxidativo directo o inhibición de la fosforilación oxidativa, disminuir el potencial de membrana mitocondrial y por último disminución en la utilización del oxígeno.
 - Alteración en la permeabilidad de la membrana, lo cual afecta a la cadena de transporte de electrones y alterando la homeostasis del calcio mitocondrial, produciendo una sobrecarga mitocondrial de calcio que genera disfunción contráctil.

- Desacoplamiento mitocondrial: la síntesis de ATP puede estar fisiológicamente desacoplada del consumo de oxígeno, por lo tanto, el ATP no se sintetiza en respuesta al consumo cardíaco de oxígeno.
- Biogénesis mitocondrial: el proceso de crecimiento y división mitocondrial puede verse alterado por múltiples mecanismos (Óxido nítrico, estrés oxidativo) que ocurren durante la sepsis. Sin embargo, es posible que la biogénesis mitocondrial no sea suficiente o que, de forma alterna, las mitocondrias recientemente producidas sean disfuncionales.
- Mitofagia: la eliminación de las mitocondrias disfuncionales mediante la autofagia es importante para la recuperación de la función orgánica. Sin embargo, se ha descrito que existe un aumento en la mitofagia en varios órganos durante la sepsis (entre ellos el corazón) lo que conlleva a un desbalance entre la génesis y eliminación las mitocondrias a nivel cardíaco.

También existe evidencia que, en la patogénesis de la disfunción miocárdica inducida por sepsis, ciertas alteraciones estructurales podrían tener un papel importante, basado en que se han encontrado niveles elevados de troponinas cardíacas T e I, sugiriendo que su elevación podría ser secundaria a necrosis cardíaca (lo cual es un proceso irreversible) versus fuga a través de una membrana miocárdica dañada (generalmente reversible). Otra alteración estructural que se ha descrito en corazones sépticos es la infiltración intersticial por células inflamatorias del tipo neutrófilos y monocitos/macrófagos, aunado a la generación de edema intersticial, fibrosis y microtrombosis.¹⁶

Dentro de las alteraciones hemodinámicas que ocurren durante la sepsis (especialmente en sepsis grave) la contractilidad miocárdica alterada es la principal e incluye la disfunción biventricular (caracterizada por dilatación cardíaca y volumen sistólico disminuido) tanto sistólica o diastólica. Debido a que los pacientes con choque séptico presentan de manera típica un estado hiperdinámico, la depresión miocárdica puede no ser evidente en un inicio. La disfunción sistólica puede estar presente en un 30-60% de los casos, mientras que la disfunción diastólica puede presentarse hasta 50%, relacionándose esta última con la mortalidad. La disfunción diastólica ventricular derecha puede generarse por una reducción en la precarga

(por disminución del retorno venoso), generando una disminución de la fracción de eyección del ventrículo derecho (incrementando el volumen telediastólico), con el consecuente incremento en la presión auricular derecha; puede coexistir con disfunción sistólica ventricular derecha (secundario a incremento en la poscarga generalmente asociado a distres respiratorio agudo) sin embargo el ventrículo derecho (a diferencia del ventrículo izquierdo) es menos capaz de adaptarse a cambios en la poscarga lo que lo hace más propenso a que disfuncione de forma más temprana. Aunque la disfunción biventricular puede ocurrir de forma independiente, la función cardiaca es extremadamente dependiente de las condiciones de carga (precarga y poscarga) y sus alteraciones pueden generar efectos cardiacos y hemodinámicos. Las alteraciones en la precarga pueden ser secundarias a hipovolemia absoluta o relativa, mal distribución del flujo sanguíneo (estasis venosa y fuga capilar), lo cual reduce el volumen intravascular efectivo. Las alteraciones en la poscarga generalmente se observan en pacientes con choque séptico, y son causadas por la reducción del tono vascular sistémico (disminución de resistencias vasculares periféricas) en respuesta a citocinas vasodilatadoras, desregulación autonómica y óxido nítrico).¹⁶ En la figura 3 se muestra un resumen de las alteraciones miocárdicas que ocurren durante la sepsis.

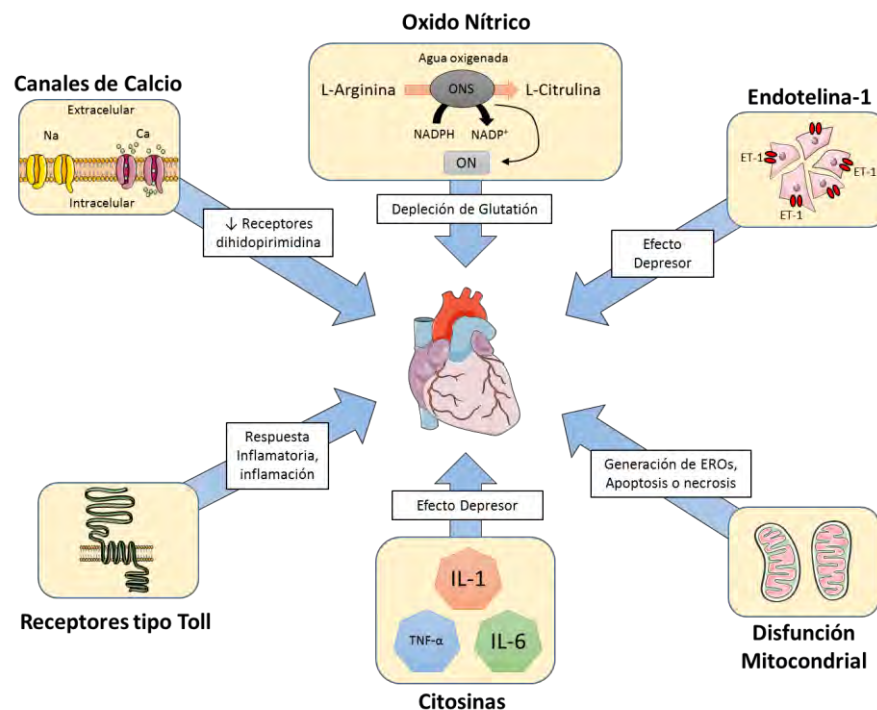


Figura 2.- Factores moleculares involucrados en la depresión miocárdica durante la sepsis. Tomado y adaptado de referencia 16.

CA-125 y su relación con insuficiencia cardiaca

Recientemente, el marcador tumoral CA-125, una glicoproteína de alto peso molecular producida normalmente por las células endometriales, peritoneales y ováricas, se ha encontrado elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y se ha propuesto como un nuevo marcador potencial en insuficiencia cardiaca. La mayor utilidad del CA-125 se encuentra en la monitorización de la respuesta al tratamiento de cáncer de ovario, sin embargo, se han reportado niveles elevados en condiciones no malignas (como insuficiencia cardiaca, síndrome nefrótico, cirrosis hepática, tuberculosis, enfermedad pélvica inflamatoria entre otras).¹³ Estudios han reportado que los niveles séricos de CA-125 se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a grave. Un número creciente de evidencia sugiere que la medición de las concentraciones de CA-125 sérico representa el comportamiento del péptido natriuretico, aportando mayor utilidad en el abordaje clínico de un paciente con insuficiencia cardiaca congestiva junto con la radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiografía doppler. El papel de las variaciones séricas de esta glicoproteína como biomarcador cardiaco ha surgido de estudios observacionales que han reportado:^{18,19}

1. Encontrarse elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca.
2. Asociarse con la severidad del cuadro clínico, parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos indicativos de la gravedad de la enfermedad.
3. Ser un marcador pronóstico potencial.
4. Servir como guía para los clínicos.

Teorías sobre la elevacion del CA-125 en ICC.

La causa específica de porqué se ha encontrado elevado este marcador tumoral (entro otros) no se conoce con precisión, sin embargo la información que se ha encontrado de estudios donde se ha investigado la relación con insuficiencia cardiaca y los mecanismos fisiopatológicos que podrían estar asociados a este incremento señalan que existen 2 estímulos principales para la liberación de este marcador: el estrés mecánico (generado por la congestión y estasis venosa lo que causa irritación de las células de las serosas) y el estímulo inflamatorio.^{20,21,22,23}

La teoría del estrés mecánico sugiere que, al cursar con la disminución del gasto cardiaco, se genera una congestión venosa sistémica, lo que ocasiona que exista una estasis venosa, generado mayor presión hidrostática en las células de las serosas corporales (principalmente pericardio, peritoneo y pleurales) lo que genera daño a las mismas. Este daño producido por el estrés mecánico es transmitido hacia el citoplasma a través de las vías mediadas por c-JUN N-terminal cinasas (JNK). De este modo las células mesoteliales inician la producción de CA-125 en respuesta a dicho estrés mecánico, mientras que los cambios en la morfología celular y en la membrana celular estimulan que el dominio extracelular del CA-125 sea escindido y liberado a la circulación sistémica.²⁰

En cuanto a la teoría del estímulo inflamatorio: Algunos estudios han reportado que la insuficiencia cardiaca es en parte un estado pro inflamatorio, ya que se ha demostrado que los pacientes cursan con niveles elevados de TNF- α , IL-6, así como IL-10 (antiinflamatoria), considerando el rol de las citocinas importante en la patogénesis de la insuficiencia cardiaca. La mayoría de los trabajos donde se demostró la relación del nivel de CA-125 con la elevación de ciertas citocinas se realizaron a partir del estudio realizado por Kosar et al en el año 2006, en el cual se estudió la relación entre los niveles séricos de citocinas pro inflamatorias con los niveles séricos de algunos marcadores tumorales en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, entre ellos CA-125. Kosar et al encontraron que los niveles séricos de TNF- α , IL-6 e IL-10 en el grupo de estudio se encontraban significativamente más elevados que en el grupo control (7.65 ± 2.3 vs. 1.32 ± 0.76 pg/ml, $p < 0.001$; 15.3 ± 2.6 vs. 4.3 ± 1.2 pg/ml, $p < 0.001$ y 17.9 ± 3.2 vs. 9.2 ± 2.5 pg/ml, $p < 0.001$, respectivamente). Encontraron también que existían diferencias significativas en los niveles de TNF- α , IL-6 e IL-10 entre los grupos NYHA I/II y NYHA III/IV (4.97 ± 1.27 vs. 8.72 ± 1.65 pg/ml; $p < 0.001$, 12.7 ± 2.2 vs. 16.4 ± 3.1 pg/ml; $p < 0.001$, 13.8 ± 3.4 vs. 19.6 ± 2.8 pg/ml; $p < 0.001$, respectivamente). El nivel de CA-125 fue significativamente mayor en el grupo de estudio que en el grupo control (59.8 ± 9.5 vs. 7.2 ± 3.0 U/ml; $p < 0.001$). El análisis de correlación mostro que los niveles séricos de CA-125 estaban asociados de forma significativa con el nivel de TNF- α ($r = 0.624$, $p < 0.001$), IL-6 ($r = 0.671$, $p < 0.001$) and IL-10 ($r = 0.545$, $p < 0.001$).²³ En la tabla 2 se resumen los resultados.

Tabla 2.- Comparación de los niveles séricos de citosinas inflamatorias y marcadores tumorales en pacientes sanos y pacientes con insuficiencia cardíaca de acuerdo a la clase de NYHA (tomado y modificado de referencia 22)

| Parámetros | Grupo control n=33 | Clase I/II NYHA n=10 | Clase III/IV NYHA n=25 | Valor de p* |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|----------------|
| TNF- α (pg/ml) | 1.32 \pm 0.76 | 4.97 \pm 1.27 | 8.72 \pm 1.65 | <0.001 |
| IL-1 β (pg/ml) | 0.23 \pm 0.06 | 0.25 \pm 0.05 | 0.32 \pm 0.09 | NS |
| IL-6 (pg/ml) | 4,3 \pm 1.2 | 12.7 \pm 2,2 | 16.4 \pm 3,1 | <0.001 |
| IL-10 (pg/ml) | 9.2 \pm 2.5 | 13.8 \pm 3.4 | 19.6 \pm 2.8 | <0.001 |
| CA125 (U/ml) | 7.2 \pm 3.0 | 39.2 \pm 4.0 | 68.1 \pm 12.0 | <0.001 |
| CA19-9 (U/ml) | 6.2 \pm 1.2 | 12.3 \pm 2.1 | 18.4 \pm 2.5 | NS |
| CA15-3 (U/ml) | 20.5 \pm 3.1 | 23 \pm 2.9 | 30.4 \pm 3.2 | NS |
| CEA (U/ml) | 2.6 \pm 0.8 | 2.65 \pm 0.6 | 3.0 \pm 0.8 | NS |
| AFP (U/ml) | 2.1 \pm 0.4 | 2.1 \pm 0.6 | 2.3 \pm 0.9 | NS |

Los datos son presentados como valor medio \pm DS. NS= no significativo. Los valores de p* son de la comparación entre el grupo control y los grupos de estudio. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa. IL-1 β : Interleucina 1 beta. IL-6: Interleucina 6. IL-10 : Interleucina 10. CA 125: Antígeno carbohidrato 125. CA 19-9: Antígeno carbohidrato 19-9. NYHA: New york heart association. Fuente: Int. J. Cardiol. 145, 547–548 (2010).

En pacientes con insuficiencia cardíaca aguda también se ha estudiado la asociación que existe con el grado de congestión venosa y los niveles de citocinas pro inflamatorias. Miñana et al reportaron en su estudio prospectivo de cohorte que los signos clínicos de sobrecarga hídrica fueron la variable clínica más importante con el incremento de los niveles séricos de CA-125 en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, incluso fue un factor independiente de mortalidad a los 6 meses. Ellos encontraron que niveles por encima de la media (> 60 U/L) se asociaron con niveles mayores de TNF- α , IL-6 e IL-1 β y un valor relativo menor de linfocitos en 132 pacientes con insuficiencia cardíaca aguda. (véase la figura 3). Estudios ha demostrado que la congestión venosa per se puede cambiar la síntesis y el perfil endocrino del endotelio (y el tejido peri vascular edematizado) de un estado quiescente hacia un estado activo, liberando factores pro-oxidantes, pro inflamatorios y vasoconstrictores tales como TNF- α , endotelina 1, IL-6 y angiotensina II, sugiriendo que la sobrecarga hídrica y la actividad inflamatoria sistémica son vías interrelacionadas.^{21,22}

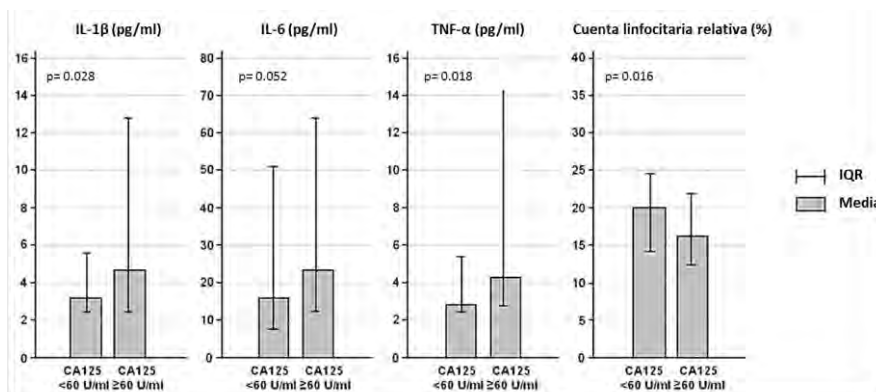
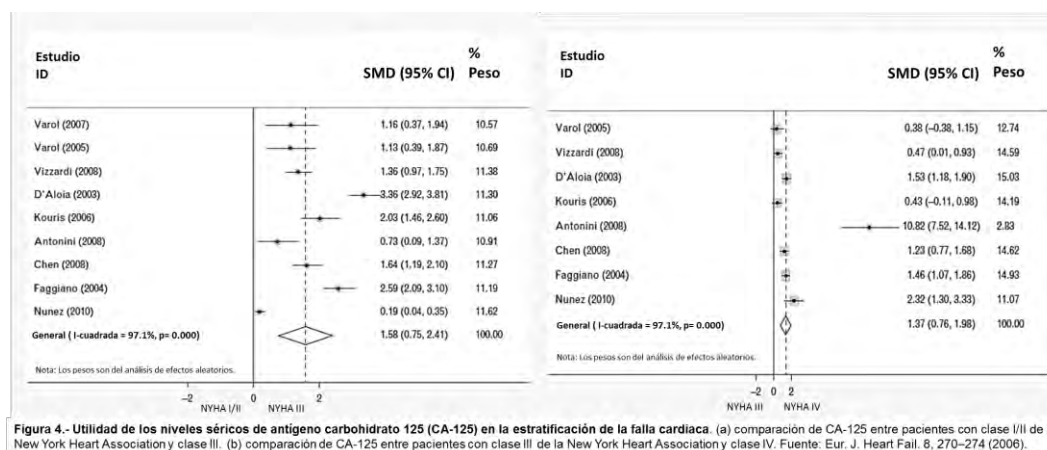


Figura 3.- Nivel de CA-125 y la actividad inflamatoria. Fuente: Int. J. Cardiol. 146, 99–100 (2011).

Relación con estadio clínico, parámetros hemodinámicos y otros biomarcadores.

Varol et al reportaron en 2005 niveles séricos elevados de CA-125 en un estudio pequeño de pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca en comparación con individuos sanos (81.9 ± 91 vs. 7.5 ± 4.8 U/ml, $p < 0.001$). De forma similar Núñez et al en 2007 encontraron en una cohorte grande y no seleccionada de pacientes admitidos por insuficiencia cardiaca aguda ($n=565$), en donde el valor medio de CA-125 fue 7 veces más alto comparado con el grupo control de pacientes con insuficiencia cardiaca asintomáticos pareados por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (105.2 ± 139 vs. 14.9 ± 22 U/ml; $p < 0.001$, respectivamente). En esta cohorte de pacientes la prevalencia de niveles elevados de CA-125 (> 35 U/L) fue de 66%. Además, varios estudios han reportado que el nivel plasmático de CA-125 se correlaciona de forma importante con la clase funcional de la NYHA; en este sentido D'Aloia et al describieron en 2003, en una cohorte de 286 pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (con una FEVI media de 30 ± 11 %), que la elevación de CA-125 fue paralela al incremento en la clase funcional de la NYHA (15 ± 9 U/ml para la clase I/II de NYHA, 57 ± 18 U/ml para la clase III, y 167 ± 94 U/ml para la clase IV; $p < 0.005$). De forma similar, Faggiano et al reportaron en 191 pacientes con insuficiencia cardiaca moderada a grave y disfunción sistólica ventricular izquierda, que los valores en promedio de CA-125 estaban significativamente más elevados en aquellos pacientes en clase III de la NYHA (60 ± 22 UI/ml) y IV (192 ± 115 UI/ml) en comparación con aquellos en clase I-II de la NYHA (16 ± 11) ($p < 0.05$). Otros estudios también han reportado una correlación positiva similar.^{13,18,19}

En su revisión sistemática y meta análisis, Zhuang et al encontraron que hubo un incremento de 1.58 U/ml [95% CI (0.75–2.41), $P < 0.0001$] en los niveles de CA-125 de la clase I-II a III de la NYHA, y de 1.37 U/ml [95% CI (0.76–1.98), $P < 0.0001$] de la clase III a la clase IV. Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios fue elevada. Véase la figura 5.²⁴



En cuanto a la relación de los niveles de CA-125 con los niveles de otros biomarcadores de falla cardiaca (en particular el péptido natriurético cerebral [BNP]) también se ha encontrado una correlación positiva tanto en el diagnóstico de falla cardiaca, así como para el pronóstico de los pacientes. Duman et al demostró en 2008 que, en insuficiencia cardiaca avanzada, los niveles de CA-125 estaban significativamente relacionados con el nivel de BNP (coeficiente estandarizado $\beta = 0.58$, $p < 0.001$) y el volumen de la aurícula izquierda (coeficiente estandarizado $\beta = 0.34$, $p < 0.005$).²⁵ Chen et al demostraron los mismos hallazgos, y que además al medir de forma simultanea los niveles de BNP y CA-125 puede ser más valioso que hacerlo de forma individual, encontrando una correlación negativa entre la FEVI y los niveles de BNP ($r = -0.730$, $P < 0.01$) y CA-125 ($r = -0.789$, $P < 0.01$); también analizaron la sensibilidad y especificidad de BNP y CA-125 para hacer el diagnóstico de falla cardiaca mediante curvas ROC y encontraron que el área bajo la curva (AUC) fue de 0.985 para BNP y de 0.984 para CA-125, con un valor predictivo positivo de 98.6% cuando se utilizan simultáneamente BNP y CA-125 para hacer el diagnóstico de falla cardiaca.²⁶ Sin embargo la evidencia aun no es suficiente para sustentar el uso rutinario del valor sérico de CA-125 en el diagnóstico de insuficiencia cardiaca.

Núñez et al analizaron el uso combinado de CA-125 y BNP en la estratificación del riesgo de mortalidad a 6 meses en pacientes con falla cardiaca aguda. Realizaron una medición de CA-125 y BNP a las 72 horas \pm 12 horas de haberse instaurado el tratamiento. Dividieron un total de 1111 pacientes en cuatro categorías dependiendo del valor de CA-125 (< 60 U/mL) y BNP (< 350 pg/mL): C1= BNP < 350 y CA-125 < 60 (n= 394); C2= BNP ≥ 350 y CA125 < 60 (n=165); C3= BNP < 350 y CA125 ≥ 60 (n= 331); and C4= BNP ≥ 350 and CA125 ≥ 60 (n= 221). Encontraron que el riesgo acumulado de mortalidad fue de 7.8% para los pacientes en los cuales ambos biomarcadores se encontraban bajos (BNP < 350 y CA-125 < 60) y de 37.2% cuando ambos se encontraban elevados (BNP ≥ 350 y CA125 ≥ 60), p= 0.001. El riesgo más alto se observó cuando ambos biomarcadores se encontraban elevados (HR= 4.05, 95% CI= 2.54–6.45; P,0.001)²⁷

Hasta el momento no se ha descrito el comportamiento que tiene el nivel sérico de CA-125 en los pacientes que cursan con un proceso infeccioso que tiene repercusiones en la función cardiaca, por lo que con el presente trabajo se planteará describir si el nivel sérico de CA-125 es de utilidad en la evaluación de la severidad y en el pronóstico de este tipo de pacientes, y si está asociado con marcadores de falla cardiaca y a la categoría clínica de insuficiencia cardiaca.

JUSTIFICACIÓN

Ya se ha descrito previamente el comportamiento del CA-125 en pacientes que cursan con insuficiencia cardiaca, tanto aguda como crónica. Se ha comparado su utilidad con otros marcadores empleados para valorar la severidad y pronóstico en insuficiencia cardiaca, tales como el estadio clínico de la NYHA, BNP, FEVI, observándose que se correlaciona de forma positiva con los niveles de BNP, y de forma negativa con la etapa clínica de la NYHA y la FEVI. En nuestro medio, uno de los principales motivos de ingreso hospitalario o complicación durante la estancia de los pacientes es el desarrollo de procesos infecciosos que llegan a repercutir de forma importante en la homeostasis del individuo, incrementando de forma importante la mortalidad, así como la estancia hospitalaria, llevando a mayores costos tanto para el paciente como para la institución. Dicho riesgo es mayor cuando durante el proceso infeccioso existe afección cardiovascular (particularmente en casos de sepsis grave o choque séptico). Mediante la realización de este estudio se pretende generar conocimiento acerca de la relación de CA-125 como marcador de severidad y pronóstico en dichos pacientes. Se desconoce la relación entre CA-125 y BNP; y se desconoce su relación con la mortalidad en sujetos con sepsis. De encontrar una relación acorde a nuestra hipótesis se podrá sugerir como un marcador de severidad para evaluar la gravedad y pronóstico en este tipo de pacientes, teniendo éste buena correlación con otros marcadores empleados en la evaluación de insuficiencia cardiaca (como BNP y NYHA), ser más barato (aproximadamente 5 dólares americanos vs 20 dólares americanos del BNP), y tener mayor vida media (7-12 días vs 30 min del BNP).

OBJETIVOS

Objetivo General:

1. Determinar la utilidad clínica del CA 125 como factor de pronóstico y de gravedad en sujetos con sepsis.

Objetivos Específicos:

1. Comparar la media del nivel de CA-125 al momento del diagnóstico entre los sujetos con sepsis, sepsis grave y choque séptico.
2. Comparar la diferencia entre las medias del nivel sérico de CA-125 al momento del diagnóstico de los sujetos que desarrollaron choque séptico y los que no desarrollaron choque séptico.
3. Calcular la curva ROC entre los niveles séricos de CA-125 al momento del diagnóstico entre los sujetos que desarrollaron choque séptico y los que no desarrollaron.
4. Comparar la diferencia entre las medias del nivel de CA-125 al momento del diagnóstico de los sujetos que murieron y los que no murieron.
5. Calcular la curva ROC entre los niveles séricos de CA-125 al momento del diagnóstico de los sujetos que murieron y los que no murieron.

HIPÓTESIS

El CA 125 es una glicoproteína sintetizada por las células epiteliales serosas. Su principal uso clínico es en la monitorización de la terapia para cáncer ovárico, sin embargo, se han reportado niveles elevados en patología no oncológica, como insuficiencia cardiaca, tuberculosis, síndrome nefrótico, cirrosis o enfermedad pélvica inflamatoria (C. Miralles et al, 2003). Los niveles séricos de CA-125 se encuentran elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca (Varol et al, 2005), ya que se ha descrito que la presencia de congestión y derrame en las serosas son algunos de los principales estímulos para su liberación. Recientemente se ha descrito que los niveles de CA-125 se incrementan en respuesta a los niveles de TNF- α , IL-1B, IL-6, IL-10, considerando la presencia de inflamación como un evento pivote en su liberación (Kosar et al. 2006) Además, el nivel de CA-125 se correlaciona de forma positiva con la clase funcional (descrito por D'Aloia et al, 2003), y con los niveles séricos de otros biomarcadores que también se encuentran elevados en insuficiencia cardiaca (BNP y Norepinefrina, Nagele et al 1999) (Y.-X. Chen et al. 2008). Considerando lo anterior, al medir el nivel sérico de CA-125 en pacientes que cumplan criterios para sepsis, sepsis grave y/o choque séptico, observaremos:

1. El nivel de CA-125 sérico se encontrará elevado en pacientes con choque séptico y su media será mayor que en sujetos con sepsis.
2. A mayor nivel de CA-125 sérico, peor clase funcional de la NYHA
3. A mayor nivel de CA-125 sérico, mayor nivel de BNP (pg/ml)
4. El nivel sérico de CA-125 se asociará con el desarrollo de choque séptico.
5. El nivel sérico de CA-125 tendrá una relación positiva con la mortalidad a los 3,7 y 30 días.

MATERIAL Y MÉTODOS

a. Tipo y diseño del estudio.

Estudio analítico , prospectivo, longitudinal.

b. Población y tamaño de la muestra.

Pacientes hospitalizados en los servicios de urgencias, medicina interna o terapia intensiva del HGM. Se requiere un tamaño muestral de 50 sujetos determinado por un tamaño de efecto 0.58, alfa 0.05, error beta 0.8 a dos colas.

c. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

| <i>Criterios de inclusión</i> | <i>Criterios de exclusión</i> | <i>Criterios de eliminación</i> |
|--|---|--|
| <i>Edad 18-65 años</i> | <i>Diagnóstico conocido de cáncer de ovario</i> | <i>Se confirme alguna de las enfermedades de los criterios de exclusión durante su estancia.</i> |
| <i>Sepsis, sepsis grave o choque séptico por cualquier causa</i> | <i>Nefrópatas crónicos</i> | |
| <i>Hospitalizado</i> | <i>Hepatópatas crónicos</i> | |
| | <i>Tuberculosis activa</i> | |
| | <i>< 18 o > 65 años</i> | |
| | <i>Cirugía abdominal en los últimos 30 días</i> | |
| | <i>Curse con serositis</i> | |

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

| Variable de interés | Definición operacional | Tipo de variable | Unidad de medida |
|----------------------------|---|--------------------------|-------------------------|
| Ca-125_1 | Valor de CA-125 en las primeras 24 hrs | Cuantitativa continua | U/mL |
| Ca-125_2 | Valor de CA-125 a las 72 hrs | Cuantitativa continua | U/mL |
| Ca-125_3 | Valor de CA-125 a las 144 hrs | Cuantitativa continua | U/mL |
| BNP_1 | Valor de BNP en las primeras 24 hrs | Cuantitativa continua | pg/mL |
| BNP_2 | Valor de BNP a las 72 hrs | Cuantitativa continua | pg/mL |
| BNP_3 | Valor de BNP a las 144 hrs | Cuantitativa continua | pg/mL |
| Sepsis grave ingreso | Cumpla criterios de sepsis grave al ingreso | Cualitativa nominal | Si/No |
| Choque séptico ingreso | Cumpla criterios de choque séptico al ingreso | Cualitativa nominal | Si/No |
| Desarrollo choque séptico | Que cumpla criterios de choque séptico durante su evolución | Cualitativa nominal | Si/No |
| Estadio NYHA | Estadio clínico según la clasificación NYHA al ingreso | Cualitativa ordinal | I, II, III, IV |
| Mortalidad 3 días | Mortalidad por cualquier causa al día 3 desde su ingreso | Cualitativa nominal | Murió/ no murió |
| Mortalidad 7 días | Mortalidad por cualquier causa al día 7 desde su ingreso | Cualitativa nominal | Murió/ no murió |
| Mortalidad 30 días | Mortalidad por cualquier causa al día 30 desde su ingreso | Cualitativa nominal | Murió/ no murió |
| Mortalidad días | Días a los cuales el paciente falleció después de su ingreso. | Cuantitativa continua | Días |
| Edad | Años de vida cumplidos al ingreso | Cuantitativa discontinua | Años |
| Tensión arterial | Valor de presión sanguínea | Cuantitativa continua | mmHg |
| Tensión arterial media | Valor de presión arterial media | Cuantitativa continua | mmHg |
| Frecuencia cardiaca | Numero de latidos cardiacos por minuto | Cuantitativa discontinua | Latidos/minuto |
| Frecuencia respiratoria | Numero de respiraciones por minuto | Cuantitativa discontinua | Respiraciones/minuto |
| Temperatura | Temperatura corporal | Cuantitativa continua | °C |
| Peso | Peso del paciente a su ingreso | Cuantitativa continua | Kg |
| Talla | Altura del paciente al ingreso | Cuantitativa continua | Metros |
| IMC | Relación del peso entre la talla al cuadrado | Cuantitativa continua | Kg/m ² |
| Glucosa | Valor sérico de glucosa | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Urea | Valor de urea plasmática | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Creatinina | Valor de creatinina plasmática | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Ácido Úrico | Valor de ácido úrico plasmático | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Proteínas totales | Valor sérico de proteínas plasmáticas | Cuantitativa continua | g/dL |
| Albumina | Valor sérico de albumina | Cuantitativa continua | g/dL |
| TGO | Valor sérico de transaminasa glutámico-oxalacetica | Cuantitativa continua | UI/L |
| TGP | Valor sérico de transaminasa glutámico-pirúvica | Cuantitativa continua | UI/L |
| LDH | Valor sérico de lactato deshidrogenasa | Cuantitativa continua | UI/L |
| FA | Valor sérico de fosfatasa alcalina | Cuantitativa continua | UI/L |

| | | | |
|---------------------|---|--------------------------|---------------------|
| GGT | Valor sérico de gamaglutamil transferasa | Cuantitativa continua | UI/L |
| BT | Valor sérico de bilirrubina total | Cuantitativa continua | mg/dL |
| BD | Valor sérico de bilirrubina directa | Cuantitativa continua | mg/dL |
| BI | Valor sérico de bilirrubina indirecta | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Sodio | Valor sérico de sodio | Cuantitativa continua | mmol/L |
| Potasio | Valor sérico de potasio | Cuantitativa continua | mmol/L |
| Cloro | Valor sérico de cloro | Cuantitativa continua | mEq/L |
| Calcio | Valor sérico de calcio | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Fosforo | Valor sérico de fosforo | Cuantitativa continua | mg/dL |
| Magnesio | Valor sérico de magnesio | Cuantitativa continua | mg/dL |
| TP | Tiempo de protrombina | Cuantitativa continua | segundos |
| INR | Relación del tiempo de protrombina y el tiempo control | Cuantitativa continua | |
| TTPa | Tiempo de tromboplastina parcial activado | Cuantitativa continua | segundos |
| TT | Tiempo de trombina | Cuantitativa continua | Segundos |
| Leucocitos | Valor plasmático de leucocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 /uL |
| Neutrófilos totales | Valor plasmático de neutrófilos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 /uL |
| Linfocitos totales | Valor plasmático de linfocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 /uL |
| Monocitos totales | Valor plasmático de monocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 /uL |
| Eosinófilos totales | Valor plasmático de Eosinófilos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 /uL |
| Glóbulos rojos | Cifra plasmática de eritrocitos totales | Cuantitativa discontinua | 1×10^6 /uL |
| Hemoglobina | Valor plasmático de hemoglobina | Cuantitativa continua | g/dL |
| Hematocrito | Porcentaje de glóbulos rojos plasmáticos | Cuantitativa continua | Porcentaje % |
| VCM | Volumen corpuscular medio | Cuantitativa continua | fL |
| HCM | Hemoglobina corpuscular medio | Cuantitativa continua | pg |
| CMHC | Concentración media de hemoglobina corpuscular | Cuantitativa continua | g/dL |
| Plaquetas | Cifra plasmática de plaquetas | Cuantitativa discontinua | 1×10^3 /uL |
| pH | Grado de acidez o alcalinidad plasmática | Cuantitativa continua | Número absoluto |
| PaCO2 | Presión arterial de bióxido de carbono | Cuantitativa continua | mmHg |
| PaO2 | Presión arterial de oxígeno | Cuantitativa continua | mmHg |
| Índice de kirby | Relación entre la PaO2 y la fracción inspirada de oxígeno | Cuantitativa continua | Número absoluto |
| HCO3 | Valor plasmático de bicarbonato | Cuantitativa continua | mmol/L |
| Lactato | Valor plasmático de lactato | Cuantitativa continua | mmol/L |
| Glasgow | nivel de consciencia según la escala de coma de Glasgow | Cuantitativa discontinua | Número absoluto |
| Lesión renal aguda | Presencia de criterios de lesión renal aguda según la acute kidney injury network | Cualitativa nominal | Si/No |
| SOFA | Puntuación en la escala de falla orgánica secuencial | Cuantitativa discontinua | Número absoluto |
| APACHE II | Puntuación en la escala de gravedad | Cuantitativa discontinua | Número absoluto |

Recolección de datos y análisis de los resultados

Se realizará reclutamiento a través de encuesta directa al sujeto candidato o a su familiar responsable cuando este no esté en condiciones. Se identificará mediante criterios de inclusión a los probables candidatos. Se les invitará a participar previo otorgamiento e información completa y clara de los objetivos de estudio y en caso de aceptar, se les solicitará su autorización a participar en el estudio mediante la firma de consentimiento informado. Se calculó tamaño de muestra para diferencia de medias obteniéndose una $N= 50$ sujetos por grupo (se considerarán 3 grupos: sepsis, sepsis grave y choque séptico). Se realizará estadística descriptiva para las variables de interés. Se calcularán medias y desviación estándar de todas las variables cuantitativas y se realizará categorización de las mismas en caso de ser necesario. Se calculará análisis de la varianza para relacionar los tipos de clase funcional y los niveles séricos de CA-125. Se realizará correlación de Pearson entre los niveles séricos de CA-125 y los niveles de BNP. Una vez obtenidas las frecuencias de mortalidad se correlacionarán con las determinaciones de CA-125.

Implicaciones Éticas del Estudio

La participación del sujeto de estudio será voluntaria y previa aceptación y firma de consentimiento informado, se realizará el reclutamiento de sujetos en hospitalización de Medicina Interna, urgencias o terapia intensiva, siendo su participación libre. En caso que el paciente no se encuentre en condiciones neurológicas para decidir por sí mismo, será el familiar responsable el encargado de la autorización de participación. Una vez aceptada su participación se le realizará determinación de los marcadores séricos de interés en 3 momentos: basal (en las primeras 24 horas), a las 72 horas y a las 144 horas de su ingreso hospitalario mediante la obtención de muestras sanguíneas por punción en brazo, cuyos riesgos, aunque mínimos son prácticamente locales, como la punción venosa traumática y aparición de un hematoma y en menor frecuencia flebitis. Debido a que no se realizaran intervenciones procedimentales, farmacológicas ni modificaciones al tratamiento médico, no existe riesgo de afectar su evolución o respuesta al tratamiento por su participación en el estudio. Los datos obtenidos del paciente, familiar responsable y expediente clínico serán manejados totalmente de forma confidencial.

Resultados

Inclusión de sujetos

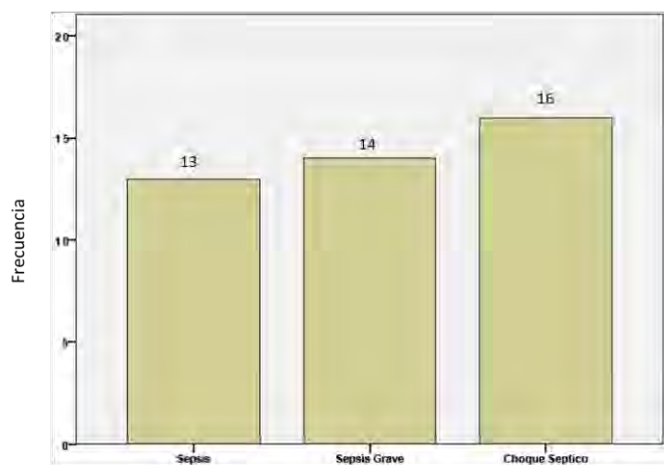
Se incluyeron 44 sujetos durante septiembre a diciembre del 2016, quienes cumplían los criterios de inclusión y aceptaron, de forma directa o indirecta, participar en el estudio. Se eliminó un sujeto por diagnosticársele durante su evaluación cáncer abdominal.

Características basales

Se seleccionaron 43 sujetos con diagnóstico de proceso infeccioso, los cuales fueron categorizados en sepsis, sepsis grave y choque séptico al momento de su inclusión al estudio (tabla 3).

| | Variable | Frecuencia, (%) |
|-------------------------|-----------------|------------------------|
| Grupo de ingreso | Sepsis | 13, (30.20) |
| | Sepsis Grave | 14, (32.60) |
| | Choque Séptico | 16, (37.40) |
| | Total | 43, (100.00) |

Grafico 1.- Categorización por severidad de sepsis de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.



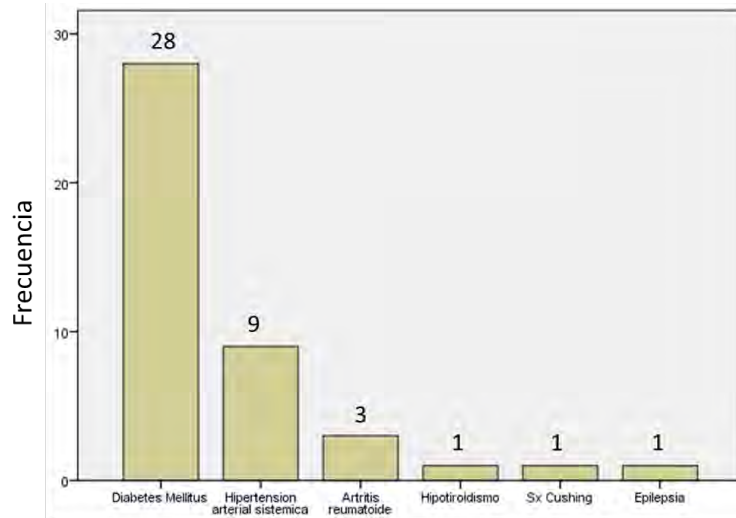
Fuente: Tabla 3

De ellos el 53.5% (23 casos) correspondieron al sexo femenino, y el 65% cursaban con diabetes tipo 2. El resto de las características se muestra en la tabla 4.

Tabla 4.- Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.

| CARACTERISTICA | Frecuencia |
|---------------------------------|---------------|
| Edad, \bar{X} años(DE) | 47.37 (13.04) |
| Genero, | |
| Hombre, frecuencia (%) | 20 (46.50) |
| Mujer, frecuencia (%) | 23 (53.50) |
| Comorbilidades, frecuencia (%) | |
| Diabetes Mellitus | 28 (65.10) |
| Hipertensión Arterial sistémica | 9 (20.90) |
| Artritis Reumatoide | 3 (7.0) |
| Hipotiroidismo | 1 (2.32) |
| Síndrome de Cushing | 1 (2.32) |
| Epilepsia | 1 (2.32) |

Grafico 2.- Caracterización y frecuencia de comorbilidades de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.



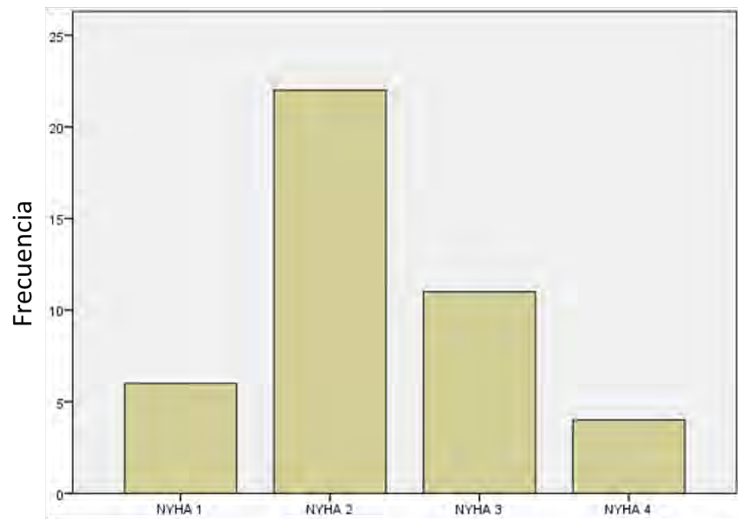
Fuente: Tabla 4

El 65.2% de los sujetos presentó una clase funcional por NYHA 1 y 2 al momento de la inclusión al estudio (tabla 5).

| Tabla 5.- Caracterización clínica y evolución de los de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México. | |
|---|------------------------|
| CARACTERISTICA | Frecuencia, (%) |
| Clase Funcional, NYHA 1 | 6 (14) |
| NYHA 2 | 22 (51.20) |
| NYHA 3 | 11 (25.60) |
| NYHA 4 | 4 (9.30) |
| Desarrollo de choque séptico, Si | 20 (46.5) |
| No | 23 (53.5) |
| Mortalidad, Día 3 | 1 (2.30) |
| Día 7 | 3 (6.97) |
| Día 30 | 9 (20.9) |

NYHA: New York Heart Association.

Grafico 3.- Caracterización clínica y evolución de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.



Fuente: Tabla 5

Las características antropométricas, clínicas, bioquímicas, de citometría hemática y escalas de gravedad se muestran en las tablas 6, 7, 8 y 9 respectivamente.

Tabla 6.- Características antropométricas y de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.

| CARACTERÍSTICA, X̄, (DE) | GRUPOS DE ESTUDIO | | | Significancia |
|-----------------------------|-------------------|---------------|----------------|---------------|
| | SEPSIS | SEPSIS GRAVE | CHOQUE SEPTICO | |
| TAS, mmHg | 108.69 (11.88) | 92.5 (23.97) | 88.8 (22.00) | 0.032 |
| TAD, mmHg | 68.15 (5.81) | 57.79 (14.21) | 53.13 (14.31) | 0.008 |
| TAM, mmHg | 81.66 (7.22) | 69.33 (15.81) | 65.04 (16.46) | 0.010 |
| FC, lpm | 92.31 (17.33) | 92.93 (19.26) | 102.81 (20.00) | 0.247 |
| FR, rpm | 22.15 (5.36) | 20.14 (3.78) | 19.69 (4.22) | 0.314 |
| °T, °C | 36.62 (0.77) | 36.67 (0.83) | 36.53 (0.73) | 0.893 |
| Peso, Kg | 76.23 (8.10) | 63.21 (10.23) | 77.43 (22.87) | 0.038 |
| Talla, m | 1.68 (0.05) | 1.60 (0.07) | 1.64 (0.05) | 0.010 |
| IMC | 26.87 (3.00) | 24.56 (3.66) | 28.76 (8.67) | 0.168 |
| ECG | 14.92 (0.27) | 14.64 (0.49) | 12.06 (4.55) | .014 |

TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, FC: Frecuencia cardiaca, FR: Frecuencia respiratoria, °T: Temperatura, IMC: Índice de masa corporal, ECG: escala de coma de Glasgow.

Tabla 7.- Características Bioquímicas de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.

| CARACTERÍSTICA, X̄, (DE) | GRUPOS DE ESTUDIO | | | Significancia |
|-----------------------------|-------------------|------------------|-----------------|---------------|
| | SEPSIS | SEPSIS GRAVE | CHOQUE SEPTICO | |
| CA-125, UI/ml | 25.77 (22.88) | 61.66 (77.35) | 53.96 (34.12) | 0.164 |
| BNP, pg/ml | 59.07 (60.32) | 206.03 (318.06) | 551.17 (590.90) | 0.007 |
| Glucosa, mg/dl | 222.69 (124.01) | 302.14 (168.99) | 179.44 (132.62) | 0.074 |
| Urea, mg/dl | 45.13 (24.37) | 88.11 (50.42) | 76.85 (39.95) | 0.23 |
| Creatinina, mg/dl | 1.08 (0.75) | 2.24 (1.54) | 2.71 (1.91) | 0.021 |
| Ácido úrico, mg/dl | 5.81 (1.98) | 8.29 (3.21) | 7.71 (2.40) | 0.045 |
| PT, g/dl | 6.01 (0.62) | 6.45 (1.00) | 5.7 (1.13) | 0.116 |
| Albumina, g/dl | 2.51 (0.60) | 2.46 (0.71) | 2.24 (0.67) | 0.515 |
| TGO, U/L | 88.69 (142.95) | 331.78 (1071.12) | 65.43 (88.80) | 0.450 |
| TGP, U/L | 104.69 (227.71) | 113.78 (314.99) | 39.18 (36.92) | 0.599 |
| LDH, U/L | 310.61 (176.38) | 476.57 (985.60) | 236.06 (96.15) | 0.514 |
| FA, U/L | 149.38 (153.54) | 117.28 (59.99) | 187.87 (156.96) | 0.352 |
| GGT, U/L | 153.61 (164.05) | 85.42 (105.91) | 122.43 (162.46) | .489 |
| BT, mg/dl | 1.70 (2.49) | 1.06 (0.40) | 2.03 (1.72) | .317 |
| BD, mg/dl | 0.35 (0.29) | 0.30 (0.18) | 0.95 (1.12) | .030 |
| BI, mg/dl | 0.66 (0.55) | 0.76 (0.33) | 1.08 (0.70) | .115 |
| Sodio, mmol/L | 130.19 (8.94) | 128.75 (6.74) | 133.17 (7.17) | .278 |
| Potasio, mmol/L | 3.91 (0.52) | 4.24 (1.07) | 4.31 (0.71) | .422 |
| Cloro, mmol/L | 97.84 (7.92) | 93.85 (9.61) | 102.12 (6.83) | .029 |
| Calcio, mg/dl | 8.06 (0.62) | 8.06 (1.06) | 7.93 (0.56) | .859 |
| Fosforo, mg/dl | 3.93 (0.71) | 4.55 (2.74) | 4.20 (2.21) | .746 |
| Magnesio, mg/dl | 1.92 (0.35) | 1.92 (0.44) | 2.0 (0.44) | .816 |
| TP, seg | 12.38 (3.60) | 14.02 (2.18) | 14.51 (2.07) | .100 |
| INR | 1.10 (0.12) | 1.14 (0.21) | 1.18 (0.16) | .457 |
| TTPa, seg | 25.67 (6.25) | 28.27 (6.61) | 32.3 (6.80) | 0.032 |

| | | | | |
|---------------------------|----------------|----------------|----------------|------|
| TT, seg | 15.52 (1.92) | 16.52 (1.68) | 17.41 (2.73) | .082 |
| pH | 7.41 (0.05) | 7.40 (0.046) | 7.34 (0.11) | .054 |
| PaCO ₂ , mmHg | 31.06 (3.79) | 28.53 (6.18) | 28.00 (6.21) | .316 |
| PaO ₂ , mmHg | 60.14 (13.06) | 55.99 (17.24) | 70.31 (25.97) | .142 |
| IK | 223.31 (47.29) | 217.75 (66.31) | 214.32 (68.25) | .927 |
| HCO ₃ , mmol/L | 20.24 (1.66) | 18.89 (5.52) | 15.63 (4.94) | .023 |
| Lactato sérico, mmol/L | 2.33 (1.40) | 2.47 (1.04) | 3.33 (2.11) | .204 |

CA-125: Antígeno carbohidrato 125, BNP: péptido natriuretico auricular, PT: Proteínas Totales, TGO: Transaminasa Glutámico , Oxalacética, TGP: Transaminasa Glutámico Pirúvica, LDH: Lactato Deshidrogenasa, FA: Fosfatasa alcalina, GGT: Gamaglutamil transferasa, BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa, BI: Bilirrubina indirecta, TP, Tiempo de Protrombina, INR, Índice internacional normalizado, TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada, TT: Tiempo de trombina, pH: potencial de hidrogeniones, PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono, PaO₂: Presión arterial de oxígeno, IK: Índice de Kirby, HCO₃: Bicarbonato sérico

Tabla 8.- Características de citometría hemática de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.

| CARACTERÍSTICA, \bar{X} , (DE) | GRUPOS DE ESTUDIO | | | Significancia |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|
| | SEPSIS | SEPSIS GRAVE | CHOQUE SEPTICO | |
| LEU, cel/uL | 15200.00 (7499.11) | 14757.00 (7944.39) | 20031.00 (10508.32) | .207 |
| NEU, cel/uL | 12980.00 (7001.75) | 12996.43 (7413.47) | 17943.75 (10483.00) | .201 |
| LINF, cel/uL | 1300.77 (732.23) | 954.29 (622.23) | 1231.25 (637.96) | .356 |
| MON, cel/uL | 831.54 (510.65) | 544.29 (399.30) | 648.38 (549.13) | .321 |
| EOS, cel/uL | 7.69 (27.73) | 167.14 (452.72) | 18.75 (40.31) | .204 |
| GR, cel/uL | 4256153.85 (704811.30) | 4057857.14 (577836.53) | 4238750.00 (849351.71) | .728 |
| Hgb, g/dl | 11.82 (1.93) | 11.57 (1.92) | 11.60 (2.56) | .951 |
| Hto, % | 35.42 (5.55) | 34.06 (4.98) | 34.36 (7.36) | .834 |
| VCM, fL | 83.88 (8.90) | 83.99 (5.51) | 82.68 (8.58) | .879 |
| HCM, pg | 28.10 (3.58) | 28.50 (2.65) | 27.46 (3.52) | .688 |
| CMHC, g/dl | 33.48 (1.01) | 33.87 (1.15) | 33.10(1.24) | .200 |
| PLAQ, cel/uL | 266307.69 (102367.30) | 244357.14 (117934.537) | 176312.50 (89367.19) | .058 |

LEU: Leucocitos totales, NEU: Neutrófilos totales, LINF: Linfocitos totales, MON: Monocitos totales, EOS: Eosinófilos totales, GR: Glóbulos rojos, Hgb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito, VCM: Volumen corpuscular medio, HCM: Hemoglobina corpuscular media, CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular, PLAQ: Plaquetas totales

Tabla 9.- Escalas de gravedad de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.

| CARACTERÍSTICA, \bar{X} , (DE) | GRUPOS DE ESTUDIO | | | Significancia |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|----------------|---------------|
| | SEPSIS | SEPSIS GRAVE | CHOQUE SEPTICO | |
| SOFA | 3.23 (2.71) | 5.43 (2.95) | 9.94 (2.97) | .000 |
| APACHE-II | 7.31 (4.92) | 13.64 (6.22) | 17.13 (4.78) | .000 |

SOFA: Sequential Organ Failure Assesment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Comparamos la media de los parámetros clínicos y bioquímicos de los sujetos que desarrollaron choque séptico versus los que no lo desarrollaron (tabla 10), donde observamos que la media del valor sérico CA-125 al momento de la inclusión al estudio fue significativamente mayor en el grupo de sujetos que desarrolló choque séptico versus los que no desarrollaron (P= 0.017), así como la tensión arterial sistólica

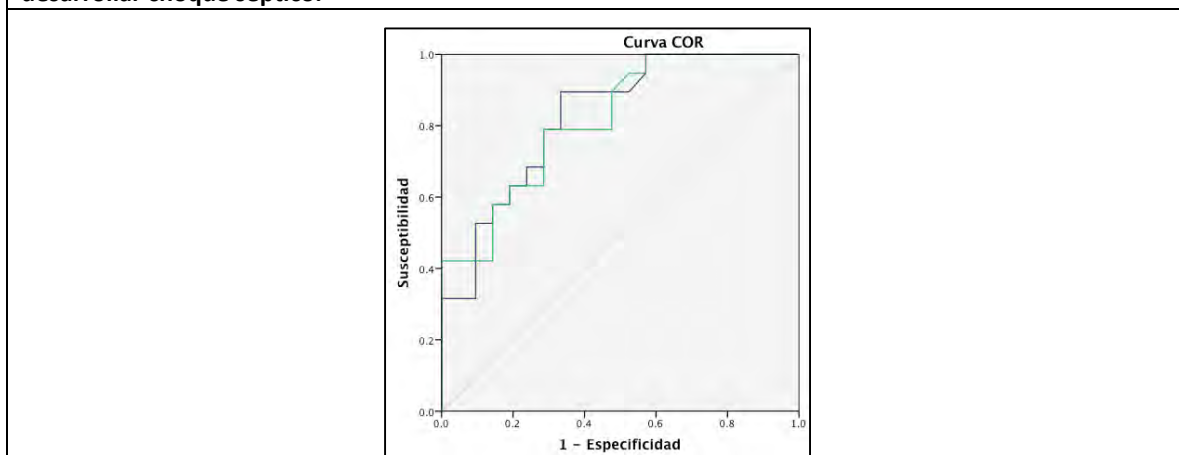
(P=0.033), tensión arterial diastólica (P=0.004), tensión arterial media (P=0.007), escala de coma de Glasgow (P=0.020), puntaje de SOFA (P<0.001) y APACHE II (P<0.001). Se calculó un área bajo la curva para determinar la posibilidad de desarrollar choque séptico, grafico 4. Obteniéndose un área bajo de la curva de 0,826 (p<0.001) para CA125, obteniéndose mediante índice de Youden un valor de 20.2 (sensibilidad de 89.5%, especificidad de 67%) y 0.816 (p=0.001) para BNP.

Tabla 10.- Relación de las características clínicas y bioquímicas con el desarrollo de choque séptico de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.

| CARACTERISTICA, | GRUPOS DE ESTUDIO | | Significancia |
|--------------------|------------------------------|---------------------------|---------------|
| | No desarrolló \bar{X} (DE) | Desarrolló \bar{X} (DE) | |
| Edad, años | 47.26 (13.57) | 47.50 (12.76) | .953 |
| TAS, mmHg | 102.52 (20.54) | 88.60 (20.70) | .033 |
| TAD, mmHg | 64.57 (11.27) | 53.00 (13.66) | .004 |
| TAM, mmHg | 77.21 (13.03) | 64.85 (15.63) | .007 |
| CA-125, U/L | 29.32 (22.79) | 69.37 (65.91) | .017 |
| BNP, pg/ml | 114.07 (220.30) | 492.37 (556.35) | .009 |
| Urea, mg/dl | 64.87 (46.44) | 77.88 (38.52) | .328 |
| Creatinina, mg/dl | 1.62 (1.37) | 2.5750 (1.79) | .057 |
| Ácido Úrico, mg/dl | 7.05 (3.12) | 7.64 (2.23) | .485 |
| BD, mg/dl | 0.29 (0.23) | 0.8605 (1.02) | .025 |
| TTPa, seg | 26.08 (6.24) | 32.32 (6.43) | .002 |
| ECG | 14.87 (0.34) | 12.50 (4.14) | .020 |
| SOFA | 3.91 (2.44) | 9.35 (3.48) | .000 |
| APACHE II | 9.43 (5.93) | 17.15 (4.73) | .000 |

TAS: Tension arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, CA-125: antígeno carbohidrato 125, BNP: péptido natriuretico cerebral, BD: Bilirrubina directa, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada, ECG: escala de coma de Glasgow, SOFA: Secuential Organ Failure Assesment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Grafico 4.- Curva ROC que compara las áreas bajo de la curva de CA 125 y BNP y la probabilidad de desarrollar choque séptico.



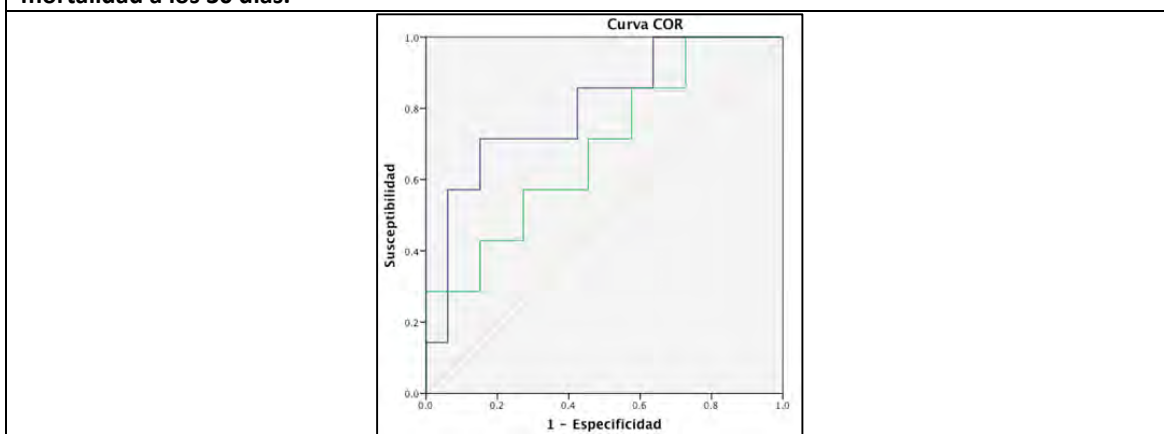
Comparamos la media de los parámetros clínicos y bioquímicos de los sujetos que fallecieron versus los que sobrevivieron en un periodo de 30 días (tabla 11) donde observamos que la media de CA-125 fue mayor en el grupo que falleció, sin embargo, no fue estadísticamente significativo ($p=0.071$) con una delta de Cohen de 0.95; se encontró que la media de puntaje de las escalas SOFA y APACHE II fue mayor en el grupo de sujetos que fallecieron versus los que sobrevivieron ($P=0.030$ y 0.013 , respectivamente). Respecto a la mortalidad se obtuvo un área bajo de la curva de 0,801 ($p=0.013$) para CA125 (grafico 5), obteniéndose mediante índice de Youden un valor de 53.85

Tabla 11.- Relación de las características clínicas y bioquímicas con mortalidad de los sujetos de estudio ingresados a urgencias, medicina interna o terapia intensiva en el periodo septiembre 2016 a diciembre 2016 en el hospital general de México.

| CARACTERISTICA | GRUPOS DE ESTUDIO | | Significancia |
|--------------------|-------------------------|----------------------|---------------|
| | No Murió \bar{X} (DE) | Murió \bar{X} (DE) | |
| Edad, años | 47.68 (12.73) | 46.22 (14.90) | .770 |
| TAS, mmHg | 94.94 (21.50) | 100.22 (22.48) | .520 |
| TAD, mmHg | 58.62 (14.05) | 61.33 (12.28) | .600 |
| TAM, mmHg | 70.72 (15.59) | 74.26 (15.432) | .548 |
| CA-125, U/L | 35.37 (28.15) | 95.44 (86.09) | .071 |
| BNP, pg/ml | 195.43 (312.94) | 647.38 (688.69) | .088 |
| Urea, mg/dl | 73.86 (46.10) | 59.82 (27.22) | .389 |
| Creatinina, mg/dl | 2.12 (1.77) | 1.83 (1.02) | .635 |
| Ácido Úrico, mg/dl | 7.32 (2.75) | 7.35 (2.81) | .973 |
| BD, mg/dl | 0.47 (0.55) | 0.89 (1.27) | .360 |
| TTPa, seg | 28.51 (6.74) | 30.78 (8.09) | .392 |
| ECG | 14.65 (0.64) | 10.44 (5.59) | .054 |
| SOFA | 5.53 (3.25) | 9.89 (4.91) | .030 |
| APACHE II | 11.76 (5.84) | 17.78 (7.51) | .013 |

TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, TAM: tensión arterial media, CA-125: antígeno carbohidrato 125, BNP: péptido natriuretico cerebral, BD: Bilirrubina directa, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada, ECG: escala de coma de Glasgow, SOFA: Secuencial Organ Failure Assesment, APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

Grafico 5.- Curva ROC que compara las áreas bajo de la curva de CA 125 y BNP y la probabilidad de mortalidad a los 30 días.



DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar la utilidad clínica del CA 125 como factor de pronóstico y de gravedad en sujetos con sepsis. Como lo han sugerido estudios anteriores, se trata de un biomarcador que se encuentra elevado en procesos inflamatorios agudos y crónicos que cursan con repercusión en la función cardíaca ^(18, 19, 20, 21, 22, 23). Además, se ha estudiado su relación con otros biomarcadores de daño miocárdico como BNP ⁽²⁶⁾ y su asociación con la gravedad y el pronóstico del cuadro clínico ^(13, 19, 21, 22, 26). En el presente estudio, encontramos que el valor sérico del antígeno CA-125 al momento del diagnóstico en los distintos grupos de estudio se encuentra elevado, siendo mayor en los grupos de sepsis grave y choque séptico; sin embargo, al comparar sus medias, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Al comparar las medias del nivel sérico de BNP, el puntaje de gravedad por escala de SOFA y APACHE II se encontró una diferencia estadísticamente significativa, esto se relaciona con las teorías antes descritas sobre el papel que tiene la respuesta inflamatoria como evento pivote en la producción y elevación de estos biomarcadores, así como, su relación con la gravedad del cuadro clínico. Por qué no encontramos diferencias significativas en la media del valor sérico de CA-125 entre los distintos grupos podría ser secundario a el tamaño limitado de la muestra, al tiempo de evolución del proceso infeccioso al momento del ingreso y a la mayor vida media en sangre del CA-125, además, que no se puede determinar específicamente que pacientes cursan con mayor o menor inflamación que otros, ya que se trata de una respuesta multifactorial e independiente de cada sujeto.

Al relacionar la media del valor sérico de CA-125 y de BNP al momento del ingreso con la mortalidad a 30 días encontramos que fue mayor en el grupo de los sujetos que murieron, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Al realizarse áreas bajo la curva para determinar la probabilidad de mortalidad a 30 días, se encontró que para CA-125 hubo una relación estadísticamente significativa, no así para el BNP. Al relacionar la media de puntaje por escalas de gravedad SOFA y APACHE II con la mortalidad a 30 días, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ambas escalas, correlacionándose esto con lo que ya se ha descrito en la literatura ^(6,7).

Al relacionar la media del valor sérico de CA-125 y de BNP al momento del ingreso con el desarrollo de choque séptico, encontramos que hubo una diferencia estadísticamente significativa, esto posiblemente secundario a la mayor producción de citocinas proinflamatorias y al mayor deterioro de la función cardiaca que ocurre en los pacientes que progresan hacia el estado de choque. Respecto a la media de puntaje de gravedad por escalas SOFA y APACHE II también se encontró una diferencia estadísticamente significativa lo cual se relaciona también con la mayor gravedad que presentan los pacientes que progresan hacia el desarrollo de choque séptico. Al realizarse áreas bajo la curva para determinar la probabilidad de desarrollar choque séptico se encontró que para ambos marcadores hubo una relación estadísticamente significativa.

CONCLUSIONES

El antígeno carbohidrato CA-125 es un marcador sérico con potencial para predecir la gravedad, progresión de la enfermedad, y mortalidad en pacientes sépticos. Su relación con el BNP no fue corroborada.

REFERENCIAS

1. Mazzone, A. *et al.* Clinical Features, Short-Term Mortality, and Prognostic Risk Factors of Septic Patients Admitted to Internal Medicine Units. *Medicine (Baltimore)*. **95**, e2124 (2016).
2. Page, D. B., Donnelly, J. P. & Wang, H. E. Community-, Healthcare-, and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Crit. Care Med.* **43**, 1945–51 (2015).
3. László, I., Trásy, D., Molnár, Z. & Fazakas, J. Sepsis: From Pathophysiology to Individualized Patient Care. *J. Immunol. Res.* **2015**, (2015).
4. Gotts, J. E. & Matthay, M. A. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ* **353**, i1585 (2016).
5. Angus, D. C. *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* **29**, 1303–1310 (2001).
6. Dellinger, R., Levy, M. & Rhodes, A. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Crit. Care Med.* **41**, 580–637 (2013).
7. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* **315**, 801–10 (2016).
8. Pomara, C. *et al.* A Pathophysiological Insight into Sepsis and Its Correlation with Postmortem Diagnosis. *Mediators Inflamm.* **2016**, 4062829 (2016).
9. Sataloff, R. T. Advances in cancer immunotherapy. *Ear, Nose Throat J.* **83**, 665 (2004).
10. Felder, M. *et al.* MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol. Cancer* **13**, 129 (2014).
11. Haridas, D. *et al.* MUC16: molecular analysis and its functional implications in benign and malignant conditions. *FASEB J.* **28**, 4183–4199 (2014).
12. Bidart, J. M. *et al.* Kinetics of serum tumor marker concentrations and usefulness in clinical monitoring. *Clin. Chem.* **45**, 1695–1707 (1999).
13. Núñez, J. *et al.* Clinical utility of antigen carbohydrate 125 in heart failure. *Heart Fail. Rev.* **19**, 575–584 (2014).

14. Miralles, C. *et al.* Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann. Surg. Oncol.* **10**, 150–154 (2003).
15. Drosatos, K. *et al.* Pathophysiology of Sepsis-Related Cardiac Dysfunction: Driven by Inflammation, Energy Mismanagement, or Both? *Curr. Heart Fail. Rep.* **12**, 130–140 (2015).
16. Fenton, K. E. & Parker, M. M. Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin. Chest Med.* **37**, 289–298 (2016).
17. Kakihana, Y., Ito, T., Nakahara, M., Yamaguchi, K. & Yasuda, T. Sepsis-induced myocardial dysfunction; pathophysiology and management. *J. Intensive Care* **4**, 1–10 (2016).
18. Vizzardì, E., D’Aloia, A., Curnis, A. & Dei Cas, L. Carbohydrate antigen 125: a new biomarker in heart failure. *Cardiol. Rev.* **21**, 23–26 (2013).
19. Yilmaz, M. B., Nikolaou, M. & Cohen Solal, A. Tumour biomarkers in heart failure: is there a role for CA-125? *Eur. J. Heart Fail.* **13**, 579–583 (2011).
20. Huang, F. *et al.* New mechanism of elevated CA125 in heart failure: the mechanical stress and inflammatory stimuli initiate CA125 synthesis. *Med. Hypotheses* **79**, 381–383 (2012).
21. Turgut, O., Tandogan, I., Yilmaz, M. B., Gul, I. & Zorlu, A. CA125 in heart failure: Implications for immunoinflammatory activity. *Int. J. Cardiol.* **146**, 99–100 (2011).
22. Minana, G. *et al.* CA125 and immunoinflammatory activity in acute heart failure. *Int. J. Cardiol.* **145**, 547–548 (2010).
23. Kosar, F., Aksoy, Y., Ozguntekin, G., Ozerol, I. & Varol, E. Relationship between cytokines and tumour markers in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **8**, 270–274 (2006).
24. Zhuang, J. *et al.* Insights into the clinical implications of carbohydrate antigen 125 as a biomarker of heart failure: a meta-analysis and systematic review of published studies. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. **15**, 864–872 (2014).
25. Duman, D., Palit, F., Simsek, E. & Bilgehan, K. Serum carbohydrate antigen 125 levels in advanced heart failure: Relation to B-type natriuretic peptide and left atrial volume. *Eur. J. Heart Fail.* **10**, 556–559 (2008).
26. Chen, Y. X., Wang, X. Q., Fang, C. F., Wang, J. F. & Tang, L. J. Value of BNP and tumour marker

CA125 in patients with heart failure. *Acta Cardiol.* **63**, 501–506 (2008).

27. Núñez, J. *et al.* Improvement in risk stratification with the combination of the tumour marker antigen carbohydrate 125 and brain natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Eur. Heart J.* **31**, 1752–1763 (2010).

ANEXOS

Anexo 1.- Hoja de Recolección de datos

| DATOS PERSONALES | | | |
|---|--|---|------------------------------|
| # ID: _____ | | Fecha: _____ | |
| Nombre: _____ | | Genero: _____ | |
| Edad: _____ | | | |
| CONSENTIMIENTO INFORMADO (el paciente acepta participar en el estudio y firma el consentimiento. De no aceptar participar quedara excluido) | | | SI: <input type="checkbox"/> |
| | | | NO: <input type="checkbox"/> |
| CRITERIOS DE INCLUSION: (deberá cumplir todos los criterios de inclusión para iniciar en protocolo de estudios, de cumplir algún criterio de exclusión quedara fuera del protocolo) | | | |
| Criterios de inclusión | Criterios de exclusión | Criterios de eliminación | |
| Edad 18-65 años | Diagnostico conocido de cáncer de ovario | Se confirme alguna de las enfermedades de los criterios de exclusión durante su estancia. | |
| Sepsis grave o choque séptico por cualquier causa | Nefropatías crónicas | | |
| Hospitalizado | Hepatopatas crónicas | | |
| | Tuberculosis activa | | |
| | < 18 o > 65 años | | |
| | Cirugía abdominal en los últimos 30 días | | |
| ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS | | | |
| | Si | No | Especificar |
| Cronico degenerativas | | | |
| Alergicos | | | |
| Quirurgicos | | | |
| Traumaticos | | | |
| Transfusionales | | | |
| Tabquismo | | | |
| Etilismo | | | |
| Toxicomanias | | | |
| GRUPO INICIAL AL QUE PERTENECE AL PACIENTE: (basado en el diagnóstico de ingreso) | | | |
| Sepsis: | | | |
| Sepsis grave: | | | |
| Choque séptico: | | | |
| DETERMINACION DE VARIABLES (algunas solo serán determinadas al momento del ingreso del paciente) | | | |
| VARIABLE | VALORES Y FECHA DE TOMA | | |
| | BASAL (__ / __ / __) | 72 hrs (__ / __ / __) | 144 hrs (__ / __ / __) |
| CA-125 | | | |
| BNP | | | |
| Sepsis grave ingreso (si/no) | | | |
| Choque séptico ingreso (si/no) | | | |
| Desarrollo choque séptico (si/no) | | | |
| Estadio NYHA | | | |
| Mortalidad 3 dias (si/no) | | | |
| Mortalidad 7 dias (si/no) | | | |
| Mortalidad 30 dias (si/no) | | | |
| Mortalidad días | | | |
| Tension arterial | | | |
| Tensión arterial media | | | |
| Frecuencia cardiaca | | | |
| Frecuencia respiratoria | | | |
| Temperatura | | | |
| Peso | | | |
| Talla | | | |
| IMC | | | |
| Glucosa | | | |
| Urea | | | |
| Creatinina | | | |
| Acido Urico | | | |
| Proteínas totales | | | |
| Albumina | | | |
| TGO | | | |

| | | | |
|-----------------------------|--|--|--|
| TGP | | | |
| LDH | | | |
| FA | | | |
| GGT | | | |
| BT | | | |
| BD | | | |
| BI | | | |
| Sodio | | | |
| Potasio | | | |
| Cloro | | | |
| Calcio | | | |
| Fosforo | | | |
| Magnesio | | | |
| TP | | | |
| INR | | | |
| TTPa | | | |
| TT | | | |
| Leucocitos | | | |
| Neutrófilos totales | | | |
| Linfocitos totales | | | |
| Monocitos totales | | | |
| Eosinófilos totales | | | |
| Globulos rojos | | | |
| Hemoglobina | | | |
| Hematocrito | | | |
| VCM | | | |
| HCM | | | |
| CMHC | | | |
| Plaquetas | | | |
| pH | | | |
| PaCO2 | | | |
| PaO2 | | | |
| Indice de kirby | | | |
| HCO3 | | | |
| Lactato | | | |
| Glasgow | | | |
| Lesión renal aguda (si/no) | | | |
| SOFA | | | |
| APACHE II | | | |

Anexo 2.- Carta de consentimiento informado



Utilidad clínica del antígeno carbohidrato CA-125 como marcador de severidad de insuficiencia cardíaca y pronóstico en pacientes hospitalizados con sepsis grave y/o choque séptico del hospital general de México.

12. Anexos

12.1 Carta de consentimiento informado

TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN:

Utilidad clínica del antígeno carbohidrato CA-125 como marcador de severidad de insuficiencia cardíaca y pronóstico en pacientes hospitalizados con sepsis grave y/o choque séptico del hospital general de México.

INVESTIGADOR:

Dr. Rogelio Zapata Arenas

DIRECCIÓN DEL CENTRO DE ESTUDIO:

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D. DR.

BALMIS 148, DOCTORES CP 06726

27892000 EXT. 1050

552911 9849

NUMERO DE TELEFONO:

OFICINA Y DESPUÉS DE HORAS HÁBILES

PRESIDENTE DE COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN: Dra. Maria Georgina Andrade Morales

NUMERO DE TELEFONO:

27892000 ext. 1164

Participación:

Leer atentamente antes de firmar.

Usted ha sido invitado a participar en el estudio "UTILIDAD CLÍNICA DEL ANTÍGENO CARBOHIDRATO CA-125 COMO MARCADOR DE SEVERIDAD DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y PRONOSTICO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON SEPSIS GRAVE Y/O CHOQUE SÉPTICO DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO."

Esta carta de **consentimiento informado** puede contener palabras o términos que usted no comprenda. Por favor pida al médico encargado del estudio y de esta entrevista que le explique cualquier palabra, término o situación que no comprenda o le cause duda. No firme esta carta de consentimiento informado hasta que todas sus dudas le sean aclaradas de manera satisfactoria y se encuentre convencido de querer participar en el estudio. El Comité de Ética y de Investigación ha revisado los objetivos y la conducción de este estudio y lo han aprobado.

El proyecto de investigación corresponde a: Investigación con riesgo mínimo.

1. Formato de consentimiento informado

Justificación y objetivos de la investigación

Se invitará a participar a todas las personas que como usted o su familiar ingresen por un proceso infeccioso a este hospital. El objetivo de este estudio es ver si un marcador (CA-125) se relaciona con la función cardíaca en personas con infecciones. Se le está invitando a usted o a su familiar a participar en este estudio ya que es importante saber si este marcador se relaciona con el futuro y la gravedad de la infección. Este conocimiento es útil para el personal médico y le ayudara a proteger a este tipo de pacientes con infecciones severas.

I. Procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la justificación de los procedimientos que son experimentales.

Se realizarán los siguientes estudios: en caso de aceptar participar en el estudio le realizaremos a usted o a su familiar lo siguientes procedimientos:

Toma de muestra sanguínea: La toma de muestra sanguínea se obtiene mediante la punción de un vaso sanguíneo con una aguja y jeringa en el brazo o la muñeca. Se extraerán aproximadamente 10 ml en tres ocasiones durante el estudio.

II. Molestias y riesgos esperados.

Toma de muestra de sangre. El piquete para la toma de muestra puede resultar doloroso y puede aparecer una equimosis (moretón). En caso de que el paciente se encuentre en estado de inmunocompromiso (defensas bajas) se podrá presentar flebitis (infección en el sitio de la punción).



Utilidad clínica del antígeno carbohidrato CA-125 como marcador de severidad de insuficiencia cardíaca y pronóstico en pacientes hospitalizados con sepsis grave y/o choque séptico del hospital general de México.

III. Beneficios que puedan obtenerse.

Usted podrá tener acceso sin algún costo y en cualquier momento a los resultados de todos los estudios que se realicen de la muestra sanguínea que se obtenga, siendo manejados en todo momento de manera confidencial. En caso de que se presente alguna complicación relacionada con la toma de muestra sanguínea, el hospital cubrirá los gastos y proporcionará los recursos para la limitación y/o resolución de la misma sin tener algún costo para el paciente. No existirá alguna remuneración económica por participar en el estudio. Se determinará la utilidad de un marcador accesible, barato y disponible para evaluar la función cardíaca en una patología altamente frecuente en nuestro hospital, con altas tasas de mortalidad. De ser de utilidad, podría identificarse de forma temprana a los pacientes con mayor riesgo de progresar hacia el deterioro de la función cardíaca o con mayor riesgo de mortalidad, incidiendo en su tratamiento para disminuir los riesgos y costos de atención.

IV. Procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.

El marcador que se estudia (CA-125) es un estudio que no se realiza de forma cotidiana por lo que en caso de que usted o su familiar decida participar se le realizará dicho estudio sin ningún costo. Este marcador junto con el BNP nos ayudara la función cardíaca durante su estancia en el hospital.

V. Garantía de recibir respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.

Si usted tiene alguna pregunta con respecto al estudio (procedimientos, riesgos y beneficios) o en el caso de lesiones relacionadas al estudio, debe contactar a los investigadores del estudio: Dr. Rogelio Zapata Arenas, Unidad de Medicina Interna 108 (Teléfono 2789-2000 Ext. 1050) o al Dr. José Eduardo Gutiérrez Aguilar, Unidad de medicina interna 108 (Teléfono 5539766425) o a la Dra. Maria Georgina Andrade Morales, Comité de investigación (teléfono 27892000 ext. 1164)

VI. Libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide participar, puede retirarse del estudio en cualquier momento sin sufrir penalidad alguna o limitaciones en el tratamiento de su enfermedad.

VII. Seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Al ingresar al estudio se le generará un código personal de identificación. La información recolectada será integrada sin su nombre con un formato de reporte, en todos los formatos de reporte el código personal reemplazará su nombre. Los datos recolectados serán utilizados para la evaluación del estudio y pueden ser utilizados en el futuro en estudios relacionados o en otros estudios. Los miembros de las autoridades de salud y el Comité de Ética en Investigación u otras personas requeridas por la ley podrán revisar los datos proporcionados. Todos los datos recolectados serán manejados en forma confidencial. En ningún momento su identidad, incluyendo su nombre o identidad serán revelados en ninguna compilación, reporte del estudio o publicación. Su médico del estudio mantendrá una lista confidencial relacionando su nombre con el código y únicamente personas autorizadas tendrán acceso a la lista.

VIII. Compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.

El participante tiene derecho a obtener cualquier información inicial y actualizada acerca de los datos registrados, así como, el derecho de requerir correcciones de los errores de acuerdo con las leyes y procedimientos locales. Si durante el tiempo en que participe en el estudio surgen nuevos hallazgos que pudieran afectar su decisión de continuar en él o si se hace cualquier modificación en los procedimientos del estudio, se le informará de manera oportuna y se le pedirá que confirme su consentimiento a seguir participando en el estudio de ser necesario.

IX. Disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación.



Utilidad clínica del antígeno carbohidrato CA-125 como marcador de severidad de insuficiencia cardiaca y pronóstico en pacientes hospitalizados con sepsis grave y/o choque séptico del hospital general de México.

En caso de presentar o sufrir algún daño derivado del presente estudio y/o los procedimientos afines (toma de muestras sanguíneas), el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga" cubrirá sin costo alguno la atención médica de las complicaciones derivadas del estudio.

X. Si existen, gastos adicionales, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

En caso de presentar alguna complicación relacionada a la toma de muestras sanguíneas, los gastos implicados en estas complicaciones serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.

XI. Resumen de la experiencia del investigador principal y co-investigadores en este tipo de investigación.

Tanto el investigador principal como los co-investigadores tienen amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes sépticos, así como en los procedimientos afines, tales como la toma de muestras sanguíneas y las complicaciones relacionadas a estos.

XII. Descripción de las posibles contribuciones y beneficios de este estudio para los participantes y la sociedad.

No existe en México ningún estudio que proporcione información acerca de la utilidad del nivel sérico de CA-125 para evaluar la severidad y pronóstico de los pacientes con sepsis grave o choque séptico. Por lo que su participación en este estudio contribuirá al desarrollo del primer proyecto a nivel nacional relacionado a este tema.

XIII. Descripción del proceso por el cual se va obtener el consentimiento de participación en el estudio.

Todo paciente que ingrese al servicio de medicina interna, urgencias o terapia intensiva con diagnóstico de sepsis grave o choque séptico se le invitará a participar otorgándosele información completa y clara acerca de los objetivos, metodología y toma de estudios. Una vez aclaradas todas las dudas se les otorgará consentimiento informado por escrito y en caso de aceptación deberá registrarse firma y nombre completo del involucrado y de dos testigos. Se realizará historia clínica completa, se medirá talla, peso, se realizará exploración física y se tomarán exámenes sanguíneos.

XIV. Medidas a seguir para mantener la confidencialidad de la información.

Para mantener la confidencialidad de la información únicamente el investigador principal y los co-investigadores tendrán acceso a los datos personales de los pacientes participantes en el estudio.

Datos de investigador

Nombre del investigador: Rogelio Zapata
Arenas
Dirección del investigador: Chabacano 109,
Col. Asturias, Cuauhtémoc,
Teléfono: 27892000, ext. 1050.

Firma:

Testigo 1

Nombre: José Eduardo Gutiérrez Aguilar
Dirección: Dr. Jiménez 145, Col. Doctores,
Cuauhtémoc, Ciudad de México. Tel.
Teléfono: 27892000, ext. 1050
Parentesco: Ninguno

Firma:

Participante

Nombre:
Dirección:
Teléfono:

Firma:

Testigo 2

Nombre:
Dirección:
Teléfono:
Parentesco:

Firma:
