



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA CRÍTICA**

**“FEVI Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD
EN CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR:
ELVIA MARTÍNEZ LARRAZABAL**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA CRÍTICA**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ
DR. JOSÉ ALFREDO CORTÉS MUNGUÍA**

- Ciudad de México 2020 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**FEVI Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD
EN CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA**

ELVIA MARTÍNEZ LARRAZABAL

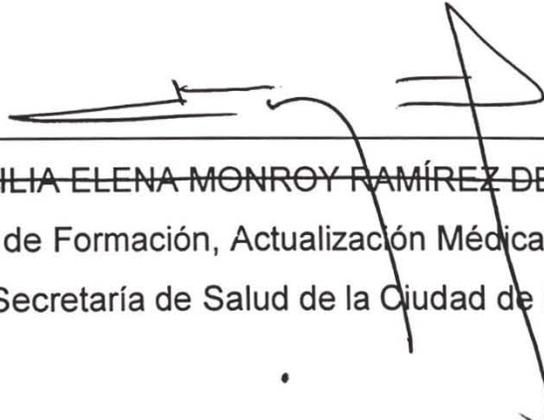
Vo. Bo.



DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica

Vo. Bo.



SECRETARÍA DE SALUD DE LA
CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN,
MEDICINA E
INVESTIGACIÓN

DRA. LILIA ELENA MONROY RAMÍREZ DE ARELLANO
Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación
Secretaría de Salud de la Ciudad de México

**FEVI Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD
EN CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA**

ELVIA MARTÍNEZ LARRAZABAL

DIRECTOR DE TESIS



DR. MARTÍN MENDOZA RODRÍGUEZ

Profesor Titular del Curso de Medicina Crítica de la SSCDMX

DIRECTOR DE TESIS



DR. JOSÉ ALBERDO CORTÉS MUNGUÍA

Profesor Asociado al Curso de Medicina Crítica de la SSCDMX

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, gracias a mi madre por estar dispuesta a acompañarme cada larga y agotadora noche de estudio y me consentía con café para darme energía; gracias a mi padre por siempre desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida...Gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras de aliento que me guiaron durante mi vida. El amor recibido, la dedicación y la paciencia con la que cada día se preocupaban mis padres por mi avance y desarrollo de esta tesis, es simplemente único y hoy se ve reflejado en el logro alcanzado.

Gracias a mis profesores de todas la Unidades Hospitalarias que conocí por cada detalle y momento dedicado para aclarar cualquier tipo de duda que me surgiera, agradecerles por la caridad y exactitud con la que me enseñaron en cada clase. Gracias por ser mis profesores, por haberme enseñado y por haberme permitido el desarrollo de esta tesis.

Gracias a la vida por este nuevo triunfo, gracias a todas las personas que me apoyaron y creyeron en mí.

Gracias a Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Estoy agradecida con la Secretaria de Salud por la magnífica oportunidad de realizarme profesionalmente, por permitirme ampliar mis conocimientos, mis expectativas y por permitirme conocer a personas maravillosas que me apoyaron durante estos 2 hermosos años, a quienes hoy considero grandes amigos y colegas...

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a todas aquellas personas que me apoyaron y creyeron en mí....

Mi madre Lucia Larrazabal Ramírez, por darme la vida, amarme mucho, creer en mí y porque siempre me apoyaste. Mamá gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto te lo debo a ti.

Mis hermanos, David, Irma y Maricela, por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho.

A Gustavo Rocha Ávila quien siempre ha sido un gran ejemplo a seguir, por creer en mí y por ayudarme a mi crecimiento personal y profesional, te amo mucho.

A mis maestros: Dr. Edilberto Aarón Padilla Sandoval por su gran apoyo y motivación para la culminación de nuestros estudios profesionales y para la elaboración de esta tesis; al Dr. Alfredo Cortés Munguía por su apoyo ofrecido en este trabajo; al Dr. Martín Mendoza Rodríguez por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
ADNmt	ADN mitocondrial
ARN	Ácido Ribonucleico
ATP	Trifosfato de adenosina
BNP	Péptido natriurético tipo B
Ca ²⁺	Calcio
CS	Cardiomiopatía séptica
CTE	Cadena de transporte de energía
DAMP	Patrones moleculares asociados con daños
DGC	Distrofina glicoproteína
DMIS	Disfunción miocárdica inducida por sepsis
DOS	Enzima superóxido dismutasa
ECV	Enfermedad cardiovascular
FE	Fracción de eyección
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FEVD	Fracción de eyección del ventrículo derecho
FOM	Falla Orgánica Múltipe
GC	Gasto cardiaco
GPx	Enzima glutatión peroxidasa
HMGB1	Cuadro de grupo de alta movilidad 1
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular tipo 1
IL-1 β	Interleucina-1-beta
IAM	Infarto agudo de miocardio
L	Litro
LPS	Lipopolisacárido
MAC	Complejo de ataque de membranas
μ g	Microgramo
mg	Miligramo

ml	Mililitro
mPCR	Proteína C reactiva monomérica
mPCRM	Proteína C reactiva monomérica unida a membranas
mPCRs	Proteína C reactiva monomérica soluble en el plasma
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido reducido
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NF-κB	Factor nuclear-κB
NOS	Sintasas de óxido nítrico
NOS1	Sintasas de óxido nítrico neuronal o nNOS
NOS2	Sintasas de óxido nítrico inducible o iNOS
NOS3	Sintasas de óxido nítrico endotelial o eNOS
NP	Péptidos natriuréticos
NT-proBNP	Pro-BNP amino-terminal
O ₂	Anión superóxido
OH	Radical hidroxilo
ON	Óxido nítrico
ONOO-	Peroxinitrito
oxLDL	Lipoproteínas de baja densidad oxidadas
PAMP	Patrones moleculares asociados a patógenos
PCh	Fosfocolina
PCR	Proteína C Reactiva
pPCR	Proteína C reactiva pentamérica
PRR	Receptores de reconocimiento de patrones
ROS	Especies reactivas de oxígeno
RVS	Resistencias vasculares sistémicas
SOD	Sistema óxido-reducción
SRIS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
TLR	Receptores tipo toll like
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TRH	Terapia de reemplazo hormonal oral
TTE	Ecocardiografía trans-torácica

UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VCAM-1	Moléculas de adhesión vascular tipo 1
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VL	Volúmen latido

ÍNDICE

PÁGINA

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MATERIAL Y MÉTODOS	39
3. RESULTADOS	48
4. DISCUSIÓN.....	53
5. CONCLUSIONES	58
6. RECOMENDACIONES.....	59
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
8. ANEXOS.....	63

RESUMEN

FEVI y Proteína C Reactiva como pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica.

Objetivo: Evaluar la relación de la FEVI y la Proteína C Reactiva como pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica en pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos de los Hospitales de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena, Hospital General Dr. Rubén Leñero) de Enero a Junio de 2019 con diagnóstico de sepsis.

Metodología: Estudio observacional descriptivo prospectivo, multicentrico realizado mediante la toma de biomarcadores como la Proteína C reactiva y la medición de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo a las 24 horas y a los 7 días de estancia en pacientes con diagnóstico de Sepsis atendidos en las Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena, Hospital General Dr. Rubén Leñero) de Enero a Junio de 2019.

Se incluyeron sujetos adultos mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de sepsis de cualquier etiología, siendo eliminados aquéllos pacientes que se trasladen a otra unidad, soliciten egreso voluntario o antes de los 7 días de estancia y aquellos que fallezcan antes de los 7 días de estancia o antes de concluir el estudio.

Se recolectó información en relación al diagnóstico de sepsis o choque séptico, medición de Proteína C reactiva y Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo a las 24 horas y a los 7 días de estancia, así como la edad y sexo.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk con el fin de determinar el tipo de distribución de las variables cuantitativas, se dividió la muestra en supervivientes y no supervivientes, comparando las variables

cuantitativas mediante la prueba T de Student o U de Mann Whitney, según la distribución normal o no normal. Las variables cualitativas se compraron mediante la prueba de χ^2 o exacta de Fisher. Se construyeron curvas Receiver Operating Characteristics (ROC) utilizando los valores de proteína C reactiva (PCR) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) como variables independientes y la mortalidad a los 7 días como dependiente. Se dividió la muestra acorde a los puntos corte obtenidos en las curvas ROC generando subgrupos para la construcción de una curva Kaplan Meier con prueba de Log Rank y se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson o Rho de Spearman entre las variables de PCR, FEVI, diferencia de PCR y diferencia de FEVI obtenida mediante la resta de dichos valores a los 7 días con el valor obtenido a las 24 horas.

El proyecto fue aprobado con el folio No. 2060100719 por parte de Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Resultados: Se estudiaron a 76 pacientes de manera inicial con medición de PCR y FEVI a las 24 horas y a los 7 días con diagnóstico de Sepsis atendidos en las Unidades de Cuidados Intensivos de los hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena, Hospital General Dr. Rubén Leñero), se incluyeron en total 53 pacientes, excluyendo 14 que fallecieron y 9 que se dieron de alta antes de los 7 días. El 61.3% fueron hombres y el 38.7% fueron mujeres, y el promedio de edad fue de 48 años.

Se observa que en función del tiempo aquellos pacientes con una FEVI a las 24 horas $\geq 49.5\%$ muestran mayor supervivencia a corto plazo (7 días). Se observa una correlación moderada positiva entre la PCR a las 24 horas y FEVI a las 24 horas. Los valores a los 7 días muestran una correlación negativa alta y finalmente los valores de FEVI muestran la mayor correlación con los valores de PCR, ambos a los 7 días.

Conclusiones: Durante el estudio se observó que el valor promedio de PCR a las 24 horas es moderadamente significativo con una especificidad del 50% para pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica. Una FEVI de <49.5% tiene una sensibilidad de 89.5% y una especificidad de 85.7% para pronóstico de mortalidad a los 7 días en cardiomiopatía séptica, con un coeficiente de determinación entre PCR y FEVI a los 7 días del 57% lo que indica que el aumento de la PCR explica el 57% de la disminución de la FEVI a los 7 días.

La etiología más frecuente de sepsis y choque séptico, en orden de frecuencia, de los pacientes estudiados fue de origen abdominal en 40.3%, pulmonar 29%, tejidos blandos 16.1%, urinario 11.3% y sistema nervioso central 3.2%.

Determinándose una mortalidad en las diferentes unidades hospitalarias de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México fue del 28.6% en el Hospital General Balbuena, 50% en Hospital General La Villa y 21.4% en Hospital General Dr. Rubén Leñero.

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis es una afección común encontrada en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con costos significativos, tanto económicos como humanos. La disfunción miocárdica en la sepsis es un fenómeno bien conocido pero poco comprendido para el diagnóstico de cardiomiopatía séptica.

La inflamación es la consecuencia de la respuesta del organismo frente a cualquier tipo de agresión. Esta respuesta puede ser de tipo local, con mayor o menor intensidad, o extenderse y expresarse de forma sistémica llegando en ocasiones a producir lo que conocemos como Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS). Habitualmente SRIS suele producirse como consecuencia de una respuesta a la agresión general por un agente infeccioso (que en este caso constituye el proceso conocido como Sepsis), pero también puede ser debido a otras causas de respuesta aguda no infecciosa (trauma, intervención quirúrgica, quemaduras, etc.).

En cualquier caso, el desarrollo del proceso inflamatorio es similar independientemente de su causa: se trata de una respuesta de nuestro organismo que trata de frenar los daños producidos por una agresión interna o externa, y que se inicia por la liberación de determinadas citocinas en el lugar de la agresión, que posteriormente pondrán en marcha el proceso que conocemos como “respuesta de fase aguda”. Los primeros participantes del proceso, aparte del “agresor”, suelen ser los componentes del sistema inmune innato, como las pentraxinas y otros componentes de este sistema.

Posteriormente, el proceso inflamatorio puede conseguir frenar la agresión y resolverse, o evolucionar de diferentes formas: ya sea hacia la instauración de un SRIS, con sus importantes complicaciones sistémicas, o generando una situación de inflamación crónica en la que existe un determinado nivel de activación de los componentes del sistema de respuesta aguda mencionada, que se mantiene de

forma más o menos constante y con un nivel de intensidad variable que depende de la causa de su activación y que puede estar relativamente localizado o no.

La cuantificación directa de proteínas producidas durante los fenómenos de fase aguda es un método más fidedigno y confiable. De éstas, la proteína C reactiva (PCR) es la más difundida y la más accesible para el clínico. El advenimiento de inmunoensayos de alta sensibilidad para PCR en la década pasada, aumentó el interés en el estudio de esta proteína, no sólo como marcador de inflamación, sino como una molécula funcionalmente clave en las respuestas de la inmunidad innata. El concepto de que la PCR es también un mediador directo de diversos procesos patológicos el cual demostró que los niveles séricos elevados de PCR (aún dentro de los parámetros considerados como normales) predicen el desarrollo de futuros eventos miocárdicos. Así, en la práctica médica actual es indispensable un mejor conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos y patogénicos relacionados con la PCR.

La sepsis ha sido definida por consenso como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a la infección. Se cree que la fisiopatología del choque séptico implica interacciones complejas entre los patógenos y el sistema inmunitario del huésped. Los avances en la biología molecular han demostrado que el sistema inmunitario del huésped reconoce la infección mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como el lipopolisacárido (LPS), el ácido lipoteicoico, la flagelina y el ADN en bacterias, mananos en hongos y ARN monocatenario o bicatenario en virus. Estos mediadores se unen a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR), como los receptores tipo toll like (TLR) que se expresan en la superficie de las células huésped. Estos PRR son esenciales para iniciar defensas inmunitarias del huésped contra los patógenos invasores y para mediar en el reconocimiento PAMP. También sirven como receptores para señales de peligro endógenas al identificar varios patrones moleculares asociados con daños (DAMP) como potentes activadores del sistema inmunitario innato. La respuesta proinflamatoria inducida por la infección

normalmente se equilibra con las citoquinas antiinflamatorias. Sin embargo, la respuesta inflamatoria normalmente efectiva a la infección se desregula de manera sistémica durante la sepsis debido a las respuestas de citoquinas significativamente desequilibradas, lo que se conoce como una tormenta de citoquinas. Se han identificado diez TLR en el genoma humano y las interacciones entre los TLR y las PAMP activan las vías de transducción de señales intracelulares que conducen a la translocación nuclear del factor nuclear- κ B (NF- κ B) y al aumento de la transcripción de mediadores inflamatorios. Entre ellas, las citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-1-beta (IL-1 β), las quimiocinas y los mediadores de lípidos desempeñan funciones importantes en el proceso inflamatorio. La producción de productos antimicrobianos en exceso y mediadores inflamatorios provoca la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, anión superóxido (O₂) y óxido nítrico (ON), causando daño tisular adyacente y una reacción inflamatoria amplificada. Los DAMP liberados durante el daño tisular incluyen proteínas de choque térmico: cuadro de grupo de alta movilidad 1 (HMGB1), histonas y lipoproteínas oxidadas. Otros constituyentes citosólicos como el trifosfato de adenosina (ATP) y los productos mitocondriales, incluido el ADN mitocondrial (ADNmt), también pueden contribuir a la activación de la inmunidad innata que inicia el SRIS. La producción excesiva de DAMP puede activar la inflamación, crear un círculo vicioso y, finalmente, facilitar la disfunción cardíaca, la falla orgánica múltiple (FOM) y la muerte⁽¹⁾.

La depresión miocárdica puede desarrollarse en pacientes con sepsis y choque séptico, lo que complica el curso de su enfermedad. Hay informes de que puede desarrollarse en casi el 60% de los pacientes sépticos. Parker et al. fueron los primeros en describir esta entidad en 1984. La cardiomiopatía inducida por sepsis se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo con presiones de llenado normales o bajas y disminución de la fracción de eyección. Característicamente, el síndrome tiene un carácter reversible, que comienza a normalizarse dentro de los 7 a 10 días del inicio. Es importante destacar que la

disfunción cardíaca inducida por sepsis tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente⁽²⁾.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el superóxido y el óxido nítrico (ON), suprimen la función mitocondrial durante la sepsis. En última instancia, esto causa un aumento en la masa mitocondrial debido al edema interno dentro de las mitocondrias que a menudo se asocia con su disfunción^(1,2).

Actualmente existen múltiples métodos diagnósticos no invasivos como la ecocardiografía que es ampliamente disponible, no invasiva y fácilmente repetible, lo que la convierte en una modalidad óptima para la evaluación de la cardiomiopatía séptica. La medición de los biomarcadores cardíacos en suero proporciona información separada, pero relacionada, sobre el estado del corazón y, por lo tanto, puede ser complementaria a los datos derivados de la ecocardiografía⁽⁴⁾.

La cardiomiopatía séptica es un proceso multifactorial que involucra interacciones complejas entre el huésped y los factores patógenos, y una comprensión completa del proceso de la enfermedad es difícil de alcanzar. Las implicaciones pronósticas de los hallazgos ecocardiográficos y de biomarcadores están excluidas por los datos contradictorios de la literatura existente. No existen criterios diagnósticos formales para la cardiomiopatía séptica, el desarrollo de estos, y los estudios basados en ellos, deberían ser prioridades para futuras investigaciones⁽⁴⁾.

Mientras tanto, la evaluación factible, precisa y reproducible de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es un objetivo importante de las imágenes cardíacas no invasivas. Si la FEVI se conserva o se reduce actualmente constituye la base para la clasificación de los pacientes con insuficiencia cardíaca, es un importante predictor del pronóstico en pacientes con infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular y otros escenarios clínicos^(6,16).

El propósito de este trabajo es revisar la literatura existente sobre cardiomiopatía séptica con un enfoque en la evaluación y las implicaciones pronósticas de varias medidas ecocardiográficas y de laboratorio de las mismas y llevar a cabo las mediciones ecocardiográficas en pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico e interpretaciones de laboratorio y su correlación con la mortalidad.

CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA

La cardiomiopatía séptica (CS) a menudo se diagnostica cuando existe alguna perturbación aguda en la función cardíaca en el contexto de la sepsis. En la actualidad, no existe una definición formal o consensuada de cardiomiopatía séptica.⁽⁴⁾ Sin embargo, podemos encontrar definiciones como disfunción miocárdica inducida por sepsis (DMIS) que se define como una depresión reversible del miocardio causada por sepsis y caracterizada por dilatación del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida (FEVI) y un período de recuperación de siete a 10 días. La incidencia de DMIS se notificó entre el 18% y el 65%, y la tasa de mortalidad es de 40% a 70%⁽³⁾.

Comprender, cómo se comporta el corazón es fundamental cuando se toman decisiones de tratamiento para pacientes sépticos. Por ejemplo, la reanimación con líquidos agresiva ha sido integral en el tratamiento de la sepsis durante casi dos décadas, pero la literatura reciente sugiere que la reanimación con líquidos en exceso es perjudicial en algunos pacientes. Las variaciones en el rendimiento del miocardio podrían explicar, al menos en parte, estas diferencias observadas.^(4,17)

FISIOPATOLOGÍA

La fase temprana del choque séptico se llama hiperdinámica o choque cálido, que se caracteriza por un alto gasto cardíaco, baja resistencia vascular periférica y extremidades perfundidas. La fase tardía comprende hipotensión concomitante seguida de hipodinamia o choque frío, con bajo gasto cardíaco, mala perfusión periférica, extremidades frías y, finalmente, muerte⁽¹⁾. La dilatación ventricular

podría ser un mecanismo compensatorio para mantener el gasto cardíaco adecuado y proteger contra la depresión del miocardio. Estas anomalías de la FEVI son reversibles, con una recuperación completa de la función cardíaca de 7 a 10 días después del inicio de la sepsis. El edema miocárdico debido a la fuga vascular inducida por la inflamación también podría influir en la función y el cumplimiento cardíaco. Además, la función ventricular está influenciada por cambios en la poscarga^(1,16). Los cambios en la poscarga también afectan la capacidad del corazón para suministrar sangre a los tejidos periféricos. Por lo tanto, un corazón con una contractilidad intrínseca deficiente puede aumentar el gasto cardíaco (GC) cuando las resistencias vasculares sistémicas (RVS) son bajas, lo que da la impresión de una función normal, cuando en realidad el rendimiento sistólico se ve afectado. Esta disfunción solo puede manifestarse cuando las RVS vuelven a la normalidad a través de medios naturales (recuperación de la sepsis) o artificiales (uso de vasopresores)⁽⁴⁾. La hipertensión pulmonar empeorará la función del corazón derecho, mientras que la dilatación del corazón derecho afectará la función del corazón izquierdo. Las células endoteliales que producen moléculas vasoactivas que regulan la resistencia vascular periférica se deterioran durante el choque séptico y, por lo tanto, la disfunción endotelial desempeña un papel crucial en su fisiopatología. Esto se debe a que la liberación de óxido nítrico (ON) derivada del endotelio podría alterar la regulación fisiológica de la distribución del flujo sanguíneo a través del vasoespasmo coronario combinado con un aumento de la resistencia vascular periférica y la elevación asociada de la carga de trabajo cardíaca y la demanda de oxígeno del miocardio^(1,17).

La sepsis y el choque séptico se caracterizan por anomalías circulatorias que generalmente están relacionadas con el agotamiento del volumen intravascular y la vasodilatación. Esto causa potencialmente un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno en varios lechos de órganos, y es probable que el rendimiento cardíaco se reduzca. La circulación sanguínea coronaria macrocirculatoria aumenta en pacientes con choque séptico establecido, pero la microcirculación cardíaca sufre cambios importantes durante la sepsis con alteración endotelial y mala

distribución del flujo sanguíneo. Tanto el Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α) como la Interleucina uno beta (IL-1 β) son actores principales en la jerarquía de las cascadas de mediadores proinflamatorios, mientras que el óxido nítrico y los radicales libres de oxígeno son efectores secundarios en el contexto de la cardiodepresión en SRIS. La sepsis conduce a la expresión de óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en el miocardio seguida de altos niveles de producción de óxido nítrico⁽¹⁾.

Existe evidencia que durante la sepsis, hay un aumento en la producción de radicales libres de las mitocondrias de los cardiomiocitos que deprimen la función del miocardio. Un radical libre es una molécula caracterizada por la presencia de uno o más electrones libres en la órbita externa. La presencia de estos electrones le da a la molécula una gran inestabilidad, lo que la hace altamente reactiva y tóxica. La reactividad de diferentes radicales libres varía, pero algunos pueden causar daños severos a las moléculas biológicas, especialmente al ADN, los lípidos y las proteínas. Las moléculas de radicales libres que contienen oxígeno y sus precursores formados en sistemas biológicos se denominan colectivamente especies reactivas de oxígeno (ROS), incluido el superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el radical hidroxilo (OH \cdot). Por otro lado, el ON producido a partir de las sintasas de óxido nítrico (NOS) puede reaccionar con el radical libre del oxígeno que forma el peroxinitrito (ONOO⁻), una molécula que se supone es el mediador de la toxicidad del ON, y presenta múltiples acciones inhibitorias en la cadena respiratoria mitocondrial^(2,16). Esto contribuye en consecuencia a la disfunción miocárdica y aumenta los niveles totales de Calcio (Ca²⁺) en el retículo sarcoplásmico y la sensibilidad del miofilamento a Ca²⁺, en parte a través de la generación de peroxinitrito citotóxico a partir de una reacción de difusión controlada entre ON y otro radical libre: el superóxido⁽¹⁾.

Dado que el corazón es rico en mitocondrias que no solo están involucradas en la provisión de energía sino también en la regulación intracelular del calcio, el grado de disfunción mitocondrial está estrechamente relacionado con la disfunción

cardiaca inducida por sepsis y el pronóstico⁽¹⁾. En los cardiomiocitos, se ha demostrado que la endotoxina induce la producción de superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo a través de la xantina oxidasa, NADH/NADPH oxidasas y mitocondrias. La generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por parte de las mitocondrias estimula aún más la producción de ROS en las células endoteliales, lo que desencadena un círculo vicioso de producción de ROS que produce una gran variedad de modificaciones tóxicas reversibles e irreversibles en las biomoléculas. La producción de ROS conduce a cambios ultraestructurales y funcionales en las mitocondrias, algunos de ellos son reversibles durante la fase de recuperación de la sepsis, mientras que otros causan insuficiencia mitocondrial irreversible que conduce a disfunciones de múltiples órganos^(2,17).

El estado en el que las mitocondrias no pueden utilizar el oxígeno administrado se conoce como "hipoxia citopática" y es el paso más importante en el desarrollo del fallo multiorgánico en la sepsis^(1,2). La liberación de citocromo C de las mitocondrias se inicia mediante la peroxidación mediada por ROS de la cardiolipina, un componente fosfolípido de la membrana interna mitocondrial. La oxidación de la cardiolipina conduce a la apertura del poro de transición mitocondrial y la disociación del citocromo C. El citocromo C se libera al citosol, activando la caspasa 9 y posteriormente la caspasa 3 y 7, siendo responsable del cambio bioquímico y morfológico característico de la apoptosis⁽²⁾.

El daño oxidativo a los lípidos y proteínas es responsable de los cambios miocárdicos estructurales y responsable de la presentación clínica de la cardiomiopatía séptica. Estos cambios parecen preceder a los cambios fenotípicos que caracterizan la cardiomiopatía séptica. El aumento de la permeabilidad del sarcolema indica un deterioro funcional del complejo de distrofina glicoproteína (DGC) en la sepsis. De las proteínas de DGC, la distrofina forma un fuerte vínculo mecánico entre el sarcolema y el citoesqueleto costamérico en las células musculares cardíacas, proporcionando estabilidad estructural a la membrana celular y al sarcolema contra las tensiones generadas durante la contracción muscular⁽²⁾.

El papel de la alta concentración de óxido nítrico en el corazón séptico todavía es hasta ahora, controvertido. El óxido nítrico es una sustancia bioactiva que desempeña un papel importante en la regulación de la función normal del cuerpo y la aparición de enfermedades. Se cree que es una molécula de señalización con una multitud de acciones y objetivos biológicos. Tiene una vida media de unos pocos segundos y se produce en muchos tipos de células dentro del corazón. La síntesis de óxido nítrico es activada por una de las tres isoformas de óxido nítrico sintasa (NOS) que catalizan la oxidación dependiente de NADPH de la L-arginina a NO y de L-citrulina: NOS1 (neuronal o nNOS), NOS2 (inducible o iNOS) y NOS3 (endotelial o eNOS). Las tres isoformas se encuentran en los cardiomiocitos. El óxido nítrico desempeña múltiples funciones en la fisiología cardíaca. Produce vasodilatación (incluidas las arterias coronarias), suprime la respiración mitocondrial (control regulador) y regula la liberación de citoquinas proinflamatorias. Regula la adhesión y la agregación de las plaquetas y la proliferación de las células del músculo liso, por lo que funciona como una sustancia cardioprotectora. Además de la vasodilatación coronaria, el óxido nítrico puede aumentar el cumplimiento ventricular, dando como resultado un aumento de la precarga cardíaca y el suministro de sangre al miocardio. El óxido nítrico puede servir para restaurar la función del miocardio al promover la síntesis de novo de las proteínas mitocondriales y al reducir el consumo de oxígeno conserva la sensibilidad al calcio y la función contráctil, lo que contribuye a la hibernación en respuesta a la isquemia miocárdica. Sin embargo, la formación excesiva de óxido nítrico juega un papel central en el choque séptico y se ha encontrado que contribuye a la disfunción contráctil^(1,2,3).

El óxido nítrico (ON) y el superóxido (O₂) reaccionan rápidamente para formar el producto tóxico anión peroxinitrito (ONOO⁻). El ONOO⁻ es un evento fisiopatológico crucial que ocurre durante la sepsis, ya que representa un factor citotóxico crítico en el daño tisular mediado por estrés oxidativo, que se supone que es el mediador de toxicidad por óxido nítrico, que inhibe de múltiples formas la cadena respiratoria

mitocondrial. El peroxinitrito es capaz de entrar en la membrana celular y, en consecuencia, oxidar múltiples moléculas diana, ya sea directamente o mediante la generación de radicales reactivos, lo que resulta en la modificación estructural y la disfunción de los lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. Pueden alterar la integridad del ADN, alterar la actividad de los canales iónicos, romper la cadena respiratoria mitocondrial e inducir la muerte celular. La formación endógena de peroxinitrito induce efectos citotóxicos en las células miocárdicas, lo que, a su vez, disminuye la capacidad del corazón para convertir el ATP en trabajo mecánico, lo que lleva a una disfunción contráctil del miocardio (Figura 1)^(2,13).

Figura 1. Daño oxidativo en cardiomiocitos sépticos

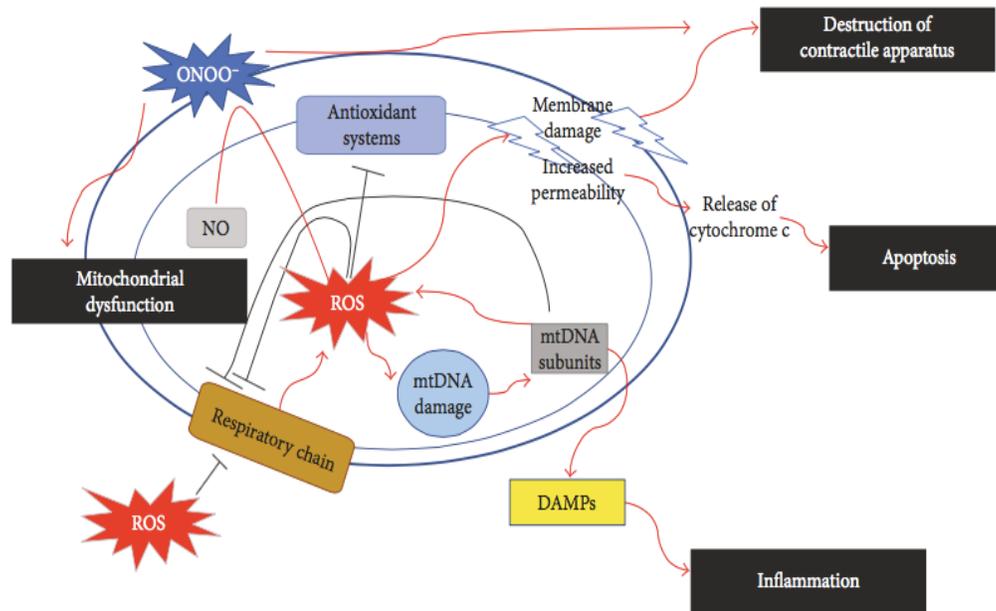


FIGURE 1: Oxidative damage in septic cardiomyocytes. In the presence of ROS, electron flow through the respiratory chain is impaired leading to further production of ROS. Mitochondrial ROS production leads to oxidative damage to proteins, lipids, and DNA subsequently leading to further mitochondrial dysfunction, apoptosis, destruction of the contractile apparatus, and promoting inflammation. NO reacts with ROS to generate ONOO⁻, the cytotoxic product of NO. ROS: reactive oxygen species; mtDNA: mitochondrial DNA; DAMPs: danger-associated molecular patterns; NO: nitric oxide; ONOO⁻: peroxynitrite.

El término antioxidante está vagamente definido en la literatura y, según su uso, puede referirse a una serie de compuestos con diferentes mecanismos de acción. Una definición de antioxidante es cualquier sustancia que, cuando está presente en concentraciones más bajas que las de un sustrato oxidable, retrasa o evita

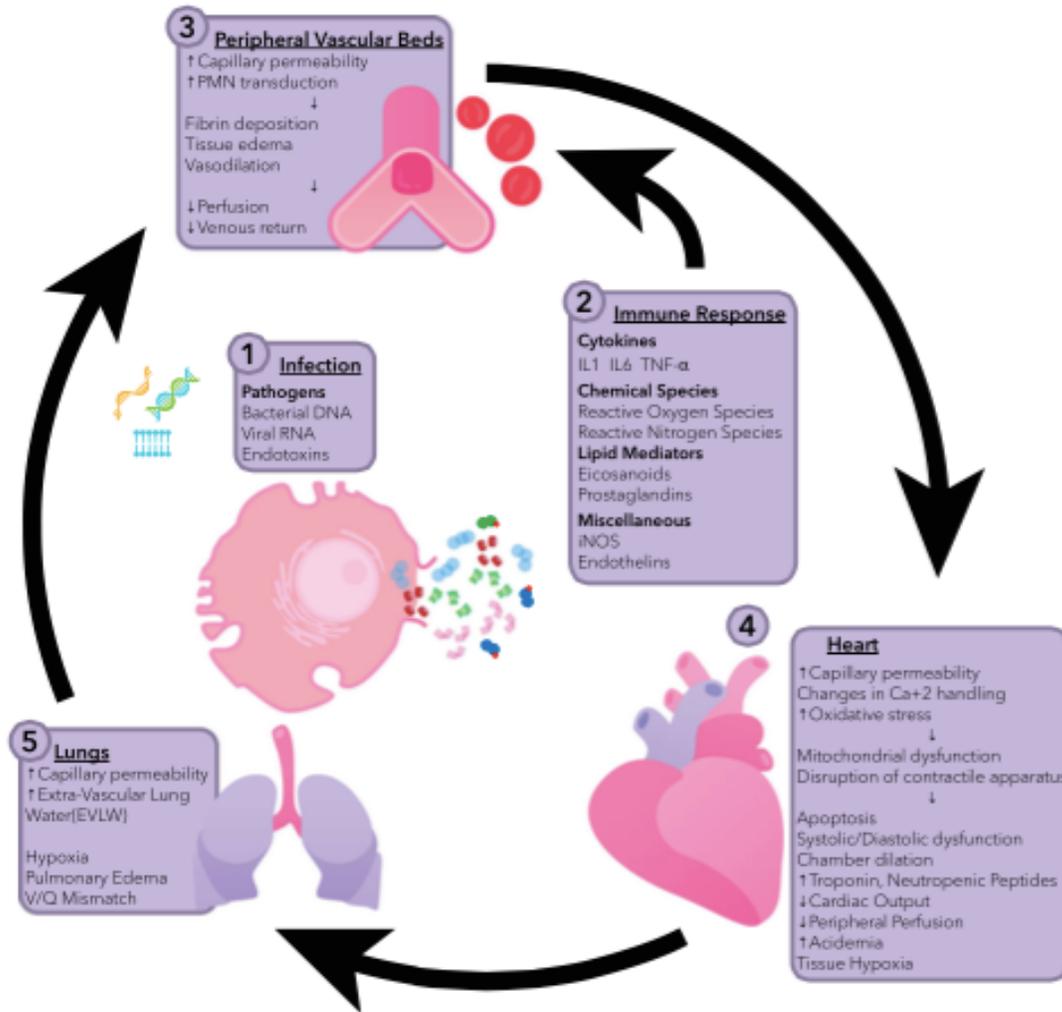
significativamente la oxidación de ese sustrato. Las mitocondrias están protegidas de los daños causados por ROS, a través de varios sistemas antioxidantes. Cuando la producción de ROS supera los mecanismos de protección antioxidante, el estrés oxidativo daña los ácidos nítricos, las proteínas y los lípidos en las mitocondrias, lo que finalmente conduce a un deterioro de la producción de ATP a través de la pérdida de la función enzimática en la cadena de transporte de energía (CTE). Los antioxidantes pueden dañarse mediante la oxidación de proteínas y la peroxidación de la cardiolipina (lo que lleva a la disociación del citocromo C y la generación de ROS). Los sistemas antioxidantes se clasifican como enzimáticos y no enzimáticos, así como endógenos y exógenos. Las moléculas enzimáticas incluyen aquellas que eliminan las ROS [superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), catalasa y tioredoxina]. Entre las moléculas no enzimáticas que generalmente se ingieren en la dieta se encuentran las vitaminas (A, C y E), los aminoácidos y los metales (cobre y selenio). Estos mecanismos actúan de forma sinérgica para equilibrar la sobreproducción de ROS^(2,13).

El sistema óxido-reducción (SOD) mitocondrial cardiaco y la glutatión peroxidasa disminuyen después de la sepsis, y las actividades del SOD se reducen de 4 a 8 h después de la exposición a la sepsis y la actividad de la glutatión peroxidasa se reduce al 70% después de las 12 a 24 h. Además, la glutatión peroxidasa, degradando el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), se encuentra reducida 16 horas después de la sepsis, y la reducción de los niveles coincide con la reducción de la contractilidad cardiaca⁽²⁾.

El mecanismo exacto que culmina en la disfunción cardiaca no está claro; una teoría postula que el edema miocárdico conduce a la interrupción o mal funcionamiento del aparato contráctil. La desregulación autonómica que conduce a una disminución de la expresión de los receptores adrenérgicos y, por lo tanto, la resistencia a catecolaminas endógenas también puede estar presente. La Figura 2 de Fisiopatología de la disfunción miocárdica séptica ilustra las complejas

interacciones entre el huésped y los factores patógenos que contribuyen al desarrollo de cardiomiopatía séptica⁽¹³⁾.

Figura 2. Fisiopatología de la disfunción miocárdica séptica



ETIOLOGÍA

Cunnon et al.⁽⁵⁾ investigaron la posibilidad de reducir el flujo de la arteria coronaria como causa de cardiomiopatía séptica realizando cateterización del seno coronario en un grupo de pacientes con choque séptico, pero encontraron que el flujo coronario era igual o mayor que en los controles normales⁽⁵⁾. Esto elimina efectivamente la isquemia global como causa de depresión miocárdica en la sepsis,

además posiblemente en pacientes con enfermedad coronaria significativa preexistente.

Sin embargo, la microcirculación coronaria es definitivamente anormal en la sepsis con una importante redistribución del flujo, alteración endotelial y depósitos de fibrina⁽⁶⁾. El factor depresor del miocardio incluye una variedad de moléculas, todas con efectos depresores en el miocardio, no solo las toxinas derivadas de bacterias como la endotoxina/lipopolisacárido, sino también el TNF- α y la IL-1 β . La sepsis conduce a la expresión de NO sintasa inducible (iNOS) en el miocardio, que produce niveles altos de óxido nítrico a nivel local. Esto altera el metabolismo del calcio intracelular, reduciendo los niveles de calcio citosólico y perjudicando la contractilidad. También afecta la función mitocondrial al reducir la actividad de los complejos I y II de la cadena respiratoria mitocondrial. Se ha sugerido que esto puede representar una respuesta protectora similar a la de hibernación del miocardio observada en la lesión por isquemia-reperfusión, pero la alta mortalidad asociada con esta condición sugiere lo contrario. Aparte de la isquemia coronaria global, parece que todas las demás causas enumeradas en la Tabla 1 contribuyen en cierta medida a la disfunción miocárdica observada en la sepsis^(5,16).

Tabla 1. Posibles causas de la Cardiomiopatía en la Sepsis

Possible causes of the cardiomyopathy in sepsis
Global ischaemia
Micro-circulatory ischaemia
Bacterial toxins: lipopolysaccharide (LPS) or endotoxin & other 'myocardial depressant factors
Cytokines: TNF- α , IL-1 β ,
Nitric oxide
Damage associated molecular patterns (DAMPs): histones & HMGB1
Direct mitochondrial dysfunction
High doses of β -agonist vasopressors
DAMPs, damage associated molecular patterns
IL-1 β . interleukin 1 β
LPS, lipopolysaccharide
TNF- α , tumor necrosis factor α

DIAGNÓSTICO

Biomarcadores

En una UCI hay otras causas de aumento de troponina en pacientes sin una afección cardíaca primaria y un estudio reciente mostró que el 84% de los pacientes ingresados en la UCI tenían un nivel elevado de troponina durante su estancia. Por lo tanto, aunque la sensibilidad de la troponina en pacientes con cardiomiopatía séptica puede ser alta, su especificidad para establecer el diagnóstico es baja. En un paciente en el que se ha establecido el diagnóstico de cardiomiopatía séptica, los niveles de troponina en serie pueden desempeñar un papel en la orientación del éxito de las terapias para limitar el daño del miocardio⁽⁵⁾.

Los biomarcadores cardíacos, principalmente troponina y péptidos natriuréticos (BNP) son otro indicador potencial de disfunción miocárdica. La elevación de la troponina en el contexto de la sepsis puede reflejar alteración de la permeabilidad de los cardiomiocitos o necrosis por lesión vascular en lugar de enfermedad aterosclerótica, pero determinar si está relacionada con cardiomiopatía séptica u otra afección (por ejemplo, enfermedad renal) es difícil⁽⁴⁾.

El péptido natriurético de tipo B (BNP), que se libera en respuesta al estrés de la pared, refleja las condiciones de carga del miocardio y proporciona información funcional indirecta, a medida que el corazón avanza hacia la parte desfavorable de la curva de Frank-Starling. Al igual que con el BNP, el pro-BNP amino-terminal (NT-proBNP) puede estar elevado en la sepsis, particularmente al aumentar la gravedad de la enfermedad⁽⁴⁾.

Proteína C Reactiva

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína inflamatoria de fase aguda homopentamérica, una proteína plasmática muy conservada que fue descubierta inicialmente en 1930 por Tillet y Francis mientras investigaba los sueros de pacientes que padecían la etapa aguda de la infección por *neumococo* y recibió su

nombre por su reacción con la Polisacárido capsular (C) de *neumococo* de su membrana provocando su precipitación^(7,8). En presencia de calcio, la PCR se une a polisacáridos como la fosfocolina (PCh) en microorganismos y desencadena la ruta clásica del complemento de la inmunidad innata mediante la activación de C1q⁽⁸⁾.

Síntesis de la PCR

La PCR está codificada en el cromosoma 1 y se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos como un reactante de fase aguda y en respuesta al estímulo de la IL-6 favorecido por la IL-1. No obstante, existen datos acerca de que su síntesis pudiera no ser exclusiva del hígado, ya que el RNAm de esta proteína ha podido ser detectado en otras células, como las células musculares lisas de las lesiones arterioscleróticas, macrófagos, riñón, neuronas y células endoteliales. Por otra parte, la PCR está sometida a diversos cambios postranscripcionales; la velocidad de secreción (no solo de síntesis) está enormemente acelerada en situaciones de fase aguda: en condiciones fisiológicas, la PCR se sintetiza a una velocidad lenta, se forma el pentámero y es retenida en el retículo endoplásmico, pero en situaciones de fase aguda pierde su afinidad por el anclaje citoplasmático y es liberada rápidamente. Las concentraciones plasmáticas de esta proteína pueden aumentar hasta 100 o 1000 veces sus concentraciones normales en respuesta a diversas formas de agresión tisular⁽⁷⁾. Sin embargo, cuando los estímulos terminan, los valores de PCR disminuyen exponencialmente durante 18 a 20 h, cerca de la vida media de la PCR. Los niveles plasmáticos de PCR aumentan de alrededor de 1 µg/ml a más de 500 µg/ml dentro de las 24 a 72 horas de daño tisular grave, como trauma y cáncer progresivo^(7,8,9).

Hay muchos factores que pueden alterar los niveles basales de PCR, como la edad, sexo, estado de fumador, peso, niveles de lípidos y la presión arterial⁽¹⁰⁾. Los niveles promedio de PCR en suero de un sujeto caucásico sano son de alrededor de 0.8 mg/L, pero esta línea de base puede variar mucho en individuos debido a otros factores, incluidos los polimorfismos en el gen *PCR*.^(8,9)

Hay investigaciones emergentes que indican que la terapia de reemplazo hormonal oral (TRH) hace que los niveles de fondo de la PCR en circulación aumenten en las mujeres posmenopáusicas, lo que aumenta el riesgo de eventos tromboticos como los coágulos. Corcoran et al.⁽⁸⁾ encontraron que una combinación de estrógeno y lipoproteínas de baja densidad oxidadas (oxLDL) aumentaba la expresión de PCR en un modelo de enfermedad coronaria tanto en hombres mayores como en mujeres posmenopáusicas, pero no se observó ningún efecto en la expresión de PCR cuando se reemplazó la suplementación con estrógeno y testosterona. Ridker et al.⁽⁹⁾ encontraron que las mujeres posmenopáusicas sanas tenían casi el doble de niveles de PCR en circulación cuando estaban tomando TRH oral y que la PCR era el marcador inflamatorio más afectado. Numerosos estudios han confirmado que la PCR es un marcador predictivo de enfermedad cardiovascular y que el uso de la TRH en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular y coágulos de sangre^(8,9).

Estructura de la PCR

La PCR consiste en una estructura cíclica formada por la unión no covalente de 5 subunidades idénticas distribuidas alrededor de un poro central, con masa molecular de 118 Kd. En el hombre es una proteína no glicosilada y está codificada en el cromosoma 1. Cada una de las subunidades expone dos caras, una de ellas (cara B) une 2 iones Ca^{++} y tiene un lugar de unión para Fosfocolina (FC); la otra cara (cara A) dispone de lugares de unión para C1q y receptores $Fc^{(7,10)}$.

Ligandos de la PCR

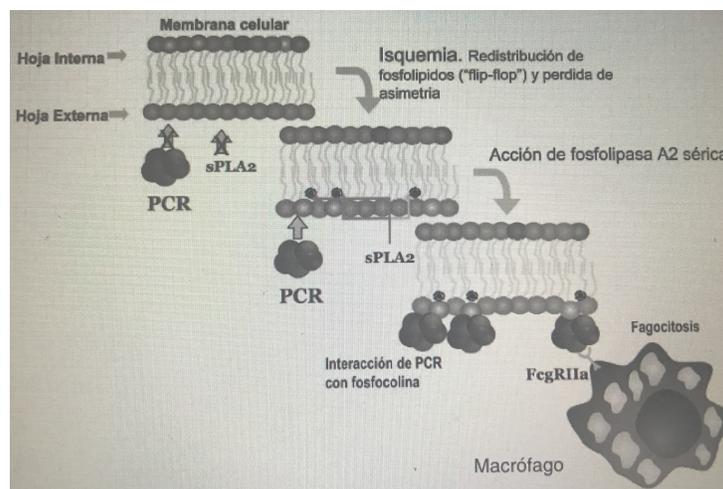
El ligando más característico de la PCR es la fosfocolina, interacción que es característica de la unión de esta proteína a múltiples microorganismos y que juega un importante papel en nuestra defensa frente a los mismos. No obstante, esta interacción no es única, sino que la PCR también puede interaccionar con la fosfocolina de células dañadas.

Las células normales no presentan fosfolipina en la superficie externa de sus membranas, pero tras sufrir algún tipo de daño (complemento, fosfolipasas, isquemia, etc.), se rompe la distribución normal de fosfolípidos y puede aparecer fosfolipina en la cara externa de la membrana (probablemente por la acción de fosfolipasa A sérica, otro componente de fase aguda), permitiendo su interacción con la PCR. En el caso de células apoptóticas o necróticas, este mecanismo permite su “opsonización” y fagocitosis por los macrófagos (receptores Fc), que promueven una respuesta antiinflamatoria. Aunque también se une a C1q, suele hacerlo de forma insuficiente para la formación del complejo de ataque de membranas (MAC), y de hecho, reduce su formación (otro efecto protector)^(7,10).

Función de la PCR

La PCR juega un papel fundamentalmente defensivo, tanto por lo que respecta a su interacción con microorganismos, como por lo que respecta a su interacción con células apoptóticas o necróticas, favoreciendo su eliminación. No obstante, en situaciones en que existen células parcialmente dañadas o isquémicas, la PCR puede aumentar el daño tisular (no en células normales) a través de su activación parcial del complemento, como ocurre en las células isquémicas tras un infarto agudo de miocardio (IAM). Por este motivo, la PCR ejerce un papel doble: defensivo o perjudicial, dependiendo de la situación de nuestros tejidos (Figura 3)⁽⁷⁾.

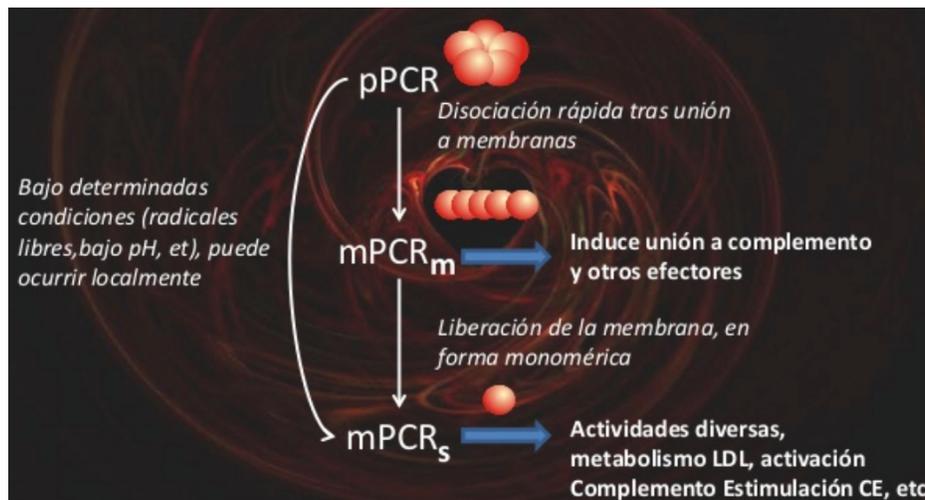
Figura 3. Función de la Proteína C Reactiva



Isoformas de PCR

La PCR se presenta por lo menos en dos formas conformacionalmente distintas: la pPCR en forma pentamérica y la mPCR en forma monomérica, y esta última también la podemos encontrar en dos formas, la mPCR_m (unida a membranas) o la mPCR_s (en forma soluble en el plasma) (Figura 4)^(7,8,10). La PCR nativa consiste en una estructura cíclica, en forma de disco con 5 subunidades iguales no glicosiladas. Es altamente soluble y muestra una alta afinidad por fosfocolina. Otros ligandos intrínsecos, incluyen a lipoproteínas (nativas o modificadas), membranas de células dañadas o apoptóticas, pequeñas partículas de ribonucleoproteínas o fibronectina, entre otros. Entre los exógenos, reconoce bacterias, hongos y parásitos. Su unión a estos ligandos permite su unión al receptor C1q y activación parcial de la vía clásica del complemento, además de unir factor H, de manera que regula la vía alternativa^(7,10).

Figura 4. Formas moleculares de la PCR



La unión de la pPCR a membranas celulares, produce un cambio conformacional de la misma, de manera que se disocia rápidamente en sus subunidades (mPCR). Como se comentó, la unión de la pPCR a membranas celulares provoca su disociación en sus subunidades; esta disociación puede tener lugar en varios pasos, iniciándose por un cambio conformacional y una posterior disociación, e incluso su liberación de la membrana (mPCR_s o PCR monomérica soluble). El cambio conformacional modifica significativamente su estructura, solubilidad y

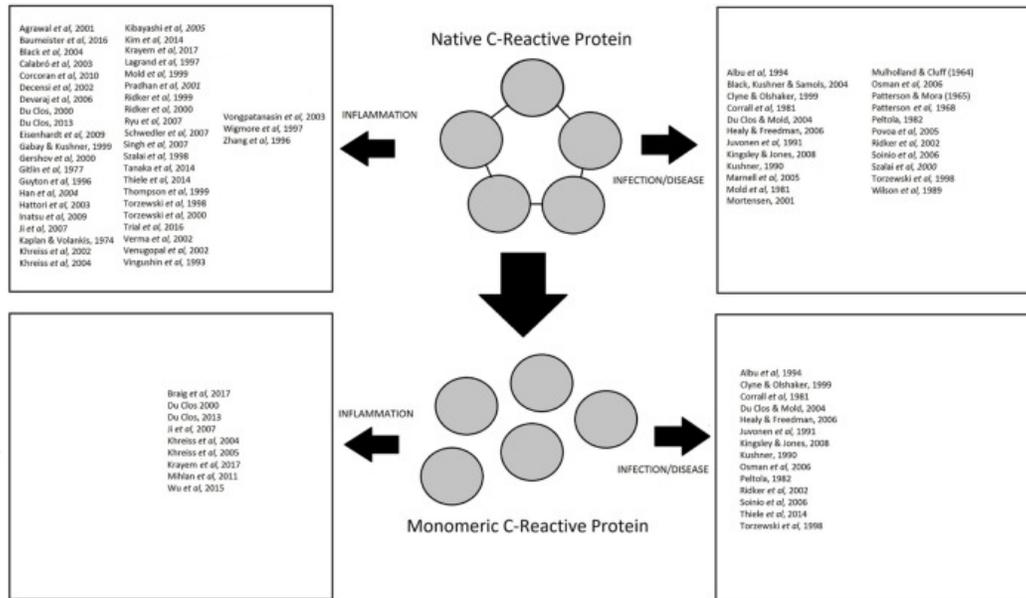
antigenicidad. Por otra parte, es muy probable que la mPCR pueda también existir en plasma sin necesidad de proceder de la disociación de la pPCR (como podría ser el caso de síntesis extra hepática de PCR), o como consecuencia de su disociación plasmática sin necesidad de su unión a membranas aunque su concentración suele ser muy baja y no suele ser detectable^(7,10).

Ambas formas de PCR tienen acciones pro y antiinflamatorias, sobre todo dependiendo si se encuentran en forma soluble o unidas a membranas. La pPCR, se comporta fundamentalmente como antiinflamatoria (a excepción de cuando se une a membranas), mientras que la mPCR se comporta fundamentalmente como pro inflamatoria (a excepción de su inhibición de la activación de complemento en su forma soluble). Por lo que respecta a la mPCRm, es una forma unida a membranas y que no podemos detectar en sangre (la forma que detectamos en sangre es la mPCRs, o PCR monomérica soluble)⁽¹⁰⁾.

Proteína C Reactiva y la infección

Kingsley y Jones⁽⁸⁾ evaluaron si la PCR se podía usar para distinguir diferentes tipos de infecciones, descubrieron que los niveles medios de PCR en una infección que se extendía eran más altos que los de otros grupos infectados localmente. Todos los casos de infección mostraron un aumento en los niveles de PCR en comparación con los controles no infectados, pero los niveles de PCR no pudieron distinguir entre los tipos de infección, lo que demuestra que la infección en general es la causa de que aumenten los niveles de PCR, en lugar del tipo de infección. Healy y Freedman también observaron que los niveles de PCR se pueden usar solo como un método para detectar una infección, en lugar de distinguirla. La evidencia muestra que la PCR no solo es un marcador de infección e inflamación, sino que la PCR también tiene un papel protector contra las infecciones bacterianas (Figura 5), principalmente a través de la activación del complemento y la subsiguiente opsonización de patógenos⁽⁸⁾.

Figura 5. Resumen de estudios que investigan el papel de la proteína C reactiva nativa (CRP) y la PCR monomérica en la inflamación, la infección y la enfermedad



Proteína C Reactiva y enfermedad cardiovascular

En la última década se han realizado investigaciones que involucran células y moléculas relacionadas con la respuesta inmunológica en el proceso de la lesión vascular que antecede el proceso aterosclerótico y la formación de placas ateromatosas⁽⁷⁾.

El análisis de marcadores inflamatorios ya conocidos y su estrecha relación con los factores de riesgo clásicos y con aquellos factores considerados emergentes, permite un acercamiento tanto al agente o agentes causales, así como a aquellas sustancias que participan en el desarrollo y progresión de la enfermedad cardiovascular (ECV), entre ellas la proteína C reactiva, una molécula que día a día cobra más fuerza como factor pronóstico complementario de la ECV^(9,11).

El uso de la PCR como un marcador de inflamación vascular se vio inicialmente obstaculizado por la baja sensibilidad de las pruebas existentes para medir concentraciones mínimas de PCR en suero, por lo cual fue necesario desarrollar

pruebas de alta sensibilidad (PCR de alta sensibilidad o PCR ultrasensible). Se ha encontrado que la PCR aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de riesgo cardiovascular denominada Escala de Framingham. Usando pruebas de alta sensibilidad, niveles de PCR menores de 1, de 1 a 3 y mayores de 3 mg/L corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto^(11,12).

Diversos estudios han demostrado la importancia de factores de riesgo cardiovascular clásicos como la edad, enfermedad metabólica, historia familiar de ECV, dislipidemias, consumo excesivo de alcohol y tabaco, sedentarismo, entre otros, en la predicción y pronóstico de dicho riesgo⁽¹²⁾. Sin embargo, se hace pertinente la identificación de factores adicionales, considerados emergentes, proyectados hacia la detección y manejo del riesgo cardiovascular. Entre estos factores emergentes, encontramos diversas sustancias plasmáticas que han sido utilizadas como marcadores de ciertas patologías y que con el avance de la ciencia e investigación se ha visto que juegan un papel importante y complementario en los eventos de tipo cardiovascular^(7,11).

Factores de riesgo cardiovascular emergentes

El alto índice de mortalidad cardiovascular puede ser explicado por el hecho de que hay niveles altos de los factores de riesgo estándares y un nivel bajo en la intervención frente a estos. Cerca de 300 factores de riesgo para la ECV se han citado en la literatura, los cuales pueden ser clasificados en modificables y no modificables, o de acuerdo a la permanencia, como factores de riesgo clásicos y emergentes. Los principales factores de riesgo se encuentran resumidos en la Tabla 2^(7,11).

Tabla 2. Factores de Riesgo de la Enfermedad Cardiovascular

Modificables	No modificables	Clásicos	Emergentes
Colesterol LDL elevado	Edad	Envejecimiento	Factores lipídicos (diferentes del LDL), como la lipoproteína a (Lp(a))
Hipertensión arterial	Sexo	Nivel socioeconómico bajo	Factores derivados del tejido adiposo, como la leptina y la adiponectina
Hábito de fumar	Historia familiar	Sexo masculino	Disfunción endotelial
Colesterol HDL bajo	Genética	Grupo étnico	Marcadores del estrés oxidativo
Sedentarismo	Peso al nacer	Cigarrillo	Homocisteína sanguínea
Diabetes e intolerancia a la glucosa		Colesterol total elevado	Síndrome metabólico
Hipertrofia ventricular izquierda		Colesterol LDL elevado	Inflamación
Obesidad central		Colesterol HDL bajo	
Niveles de homocisteína		Triglicéridos elevados	
Factores de coagulación		Hipertensión	
Anticonceptivos orales		Diabetes mellitus	
		Sedentarismo	
		Obesidad	

Los factores protectores en términos de ECV incluyen el consumo moderado de alcohol, ejercicio frecuente, consumo de grasas insaturadas, pescado, frutas y vegetales, altos niveles séricos de colesterol HDL. El índice de mortalidad para ECV es mucho más alto en hombres que en mujeres, posiblemente porque los estrógenos, de cierta manera, tienen un efecto protector^(11,12).

Evidencia de la asociación de los marcadores inflamatorios con la ECV: estudios clínicos y epidemiológicos

Un creciente número de estudios han analizado los marcadores inflamatorios como predictores de la ECV recurrente y la muerte bajo diversas condiciones, incluyendo el riesgo a corto plazo, a largo plazo, y el riesgo después de procedimientos de revascularización, tales como la intervención coronaria percutánea. La PCR-us ha demostrado ser un marcador pronóstico fuerte de eventos cardiovasculares recurrentes y muerte. La PCR-us predice nuevos acontecimientos coronarios en pacientes con angina inestable e infarto agudo de miocardio. Para los pacientes con síndromes coronarios agudos, el tomar puntos de corte para los niveles elevados

de PCR-us, diferentes a los usados como predictores en pacientes asintomáticos, puede ser de utilidad⁽¹¹⁾.

Los niveles elevados de PCR-us (mayores de 3 mg/L) se encuentran usualmente en menos del 10% de los individuos normales, en menos del 20% de los pacientes con angina estable o variable crónica, pero en más del 65% de los pacientes con angina inestable y en más del 90% de los pacientes con infarto agudo precedido por angina inestable. En otro estudio se observó que utilizando cuantiles en la población, el riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular futuro aumenta por cada quintil en un 26% para los hombres y en un 33% para las mujeres⁽¹⁷⁾.

El uso de la prueba de PCR-us es fundamental cuando la proteína C reactiva se utiliza para evaluar el riesgo de ECV. Otra forma sugerida para interpretar los resultados de la PCR-us es definir como riesgo bajo una PCR-us menor de 1 mg/L; como el riesgo promedio entre 1 mg/L y 3 mg/L; y como riesgo alto entre 3 mg/L y 10 mg/L. Si la PCR-us es mayor de 10 mg/L, la prueba debe ser repetida nuevamente y el paciente debe ser examinado para determinar posibles fuentes de infección o inflamación. Estas diversas formas de interpretación de los niveles plasmáticos de la PCR-us constituyen un problema en el momento del establecimiento de los valores de referencia; por tanto, se recomienda tomar como base los niveles y valores obtenidos en diversos estudios, adaptarlos y estandarizarlos a las condiciones particulares. En la Tabla 3 se enuncian las principales entidades que se asocian con niveles elevados de PCR^(11,12).

Tabla 3. Condiciones o enfermedades asociadas con una PCR elevada

Inflamación aguda
Infección bacteriana
Neumonía por neumococo
Fiebre reumática aguda
Endocarditis bacteriana
Osteomielitis estafilocócica
Inflamación crónica
Lupus eritematoso sistémico
Artritis reumatoide
Espondilitis anquilosante
Síndrome de Reiter, artropatía psoriásica, artritis secundaria a bypass yeyuno-ileal
Poliarteritis nodosa, vasculitis sistémica diseminada, vasculitis cutánea
Polimialgia reumática
Síndrome de Behcet
Enfermedad de Crohn
Colitis ulcerativa
Escleroderma
Dermatomiositis
Osteoartritis
Enfermedades neoplásicas
Cigarrillo
Obesidad
Diabetes
Lesión de tejidos
Lesión de tejidos y cirugía
Isquemia aguda de miocardio
Infarto agudo de miocardio

La PCR facilita la liberación de citoquinas tales como IL-1, IL-6 y TNF- β e incrementa la liberación del receptor soluble de IL-6 por los macrófagos y las células espumosas. La producción de IL-6 en las arterias se debe probablemente a la presencia de macrófagos dentro de la pared vascular, puesto que la IL-6 es producida por el endotelio venoso pero no arterial. Además, la PCR puede desencadenar la producción del potente factor vasoactivo derivado del endotelio, la endotelina-1. La endotelina-1 y la IL-6 son dos mediadores inducidos por la PCR que incrementan la expresión de moléculas de adhesión, la secreción de MCP-1 y la fagocitosis de LDL por parte de los macrófagos^(11,13).

La PCR activa el endotelio por la modulación de la vía de la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial. Los niveles elevados de PCR se asocian con una disminución significativa de la producción de óxido nítrico mediante la reducción de la estabilidad de la enzima óxido nítrico sintetasa. Este incremento en los niveles de PCR también

da lugar a un aumento en la adherencia de los monocitos al endotelio aórtico, que se asocia a una sobreexpresión de las moléculas de adhesión ICAM-1 y de VCAM-1 endotelial, lo cual representa un mecanismo de actividad proinflamatoria de la PCR dentro de la vasculatura arterial. Además se ha encontrado que la PCR aporta información pronóstica en cada uno de los niveles de riesgo cardiovascular según la escala de Framingham^(12,13). Usando pruebas de alta sensibilidad, los niveles de PCR menores de 1, de 1 a 3 y mayores de 3 mg/L corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto, como se observa en la Tabla 4^(11,12).

Tabla 4. PCR-us y Riesgo Cardiovascular

PCR-us	Riesgo
< 1,0 mg/L	Bajo
1,0 a 3,0 mg/L	Medio
> 3,0 mg/L	Alto

La aplicación de la PCR-us como una herramienta útil para el manejo del riesgo, requiere del conocimiento de la distribución de este marcador en la población general, sus características clínicas y la magnitud del riesgo cardiovasculares futuros que pueden esperarse según los niveles séricos de esta proteína. Es importante tener en cuenta que su aplicación debe ser ajustada para la edad, estado de fumador, historia familiar de evento agudo coronario precoz, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, frecuencia de ejercicio e índice de masa corporal^(7,11).

Procedimientos para la medición de la concentración de PCR

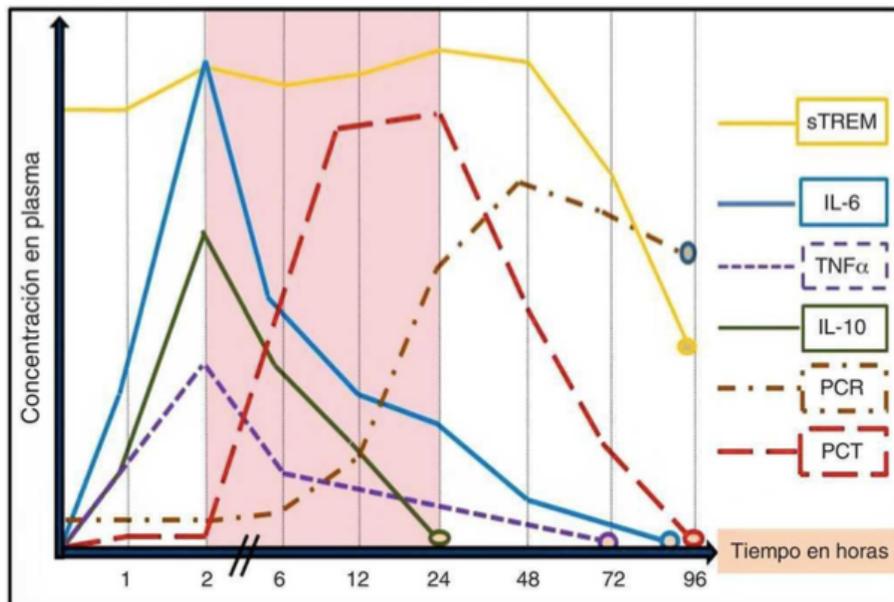
Tradicionalmente, la magnitud de la concentración de PCR ha sido utilizada para el diagnóstico y monitorización de algunas enfermedades autoinmunes y enfermedades infecciosas. Estos métodos, útiles para la detección de un proceso inflamatorio agudo, suelen tener un límite de cuantificación próximo a los 5 mg/L (PCR convencional). No obstante, con el transcurso del tiempo han ido apareciendo,

métodos de mayor sensibilidad, capaces de discriminar de forma más o menos precisa por debajo de los límites de cuantificación de los métodos citados anteriormente; estos métodos han sido denominados como métodos de alta sensibilidad (hs-PCR)^(7,8).

Cinética de los biomarcadores

Después de una agresión tisular (infección), la primera citocina en elevarse en plasma es el TNF- α , que tiene su pico a los 90 minutos del inicio, mientras que la IL-6 lo tiene a las 3 horas; no obstante estas citocinas vuelven a su concentración normal rápidamente (6 y 8 horas, respectivamente), razón por la que su ventana temporal de uso clínico es muy corta en situaciones hiperagudas. Por su parte, la respuesta de la PCR es más lenta, tarda 12-24 horas en llegar al pico, 20-72 horas para estabilizarse, y se mantiene elevada durante 3-7 días (Figura 6). Estas grandes diferencias en las cinéticas de citocinas y biomarcadores deben de tenerse en cuenta en el momento de evaluar su utilidad clínica y su posible significado en diferentes entidades clínicas⁽⁷⁾.

Figura 6. Cinética de los biomarcadores tras una agresión infecciosa



Ecocardiografía

La mortalidad por sepsis continúa siendo alta, y se asocia a la aparición de hipoperfusión tisular y/o disfunción orgánica. La disfunción miocárdica es una más de las disfunciones orgánicas propias de la sepsis. La falla hemodinámica es un hecho dominante en el choque séptico, por lo tanto la ecocardiografía tiene su mayor aplicación en manejo a la cama del paciente con esta condición. Mostramos la aplicación de la ecocardiografía en la Unidad de Cuidados Intensivos (Cuadro 1) como un panorama general en la cual se refiere la orientación de la aplicación de la ecocardiografía en la evaluación hemodinámica dentro del choque séptico⁽¹⁸⁾.

Cuadro 1. Tomado de ecocardiografía de Feingenbaum 2011

Vigilancia
Confirmación/Exclusión de enfermedades cardiacas ocultas
Hemodinámica
Hipotensión
Evaluación del estado de volumen
Función ventricular izquierda
<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones regionales de la pared• Disfuncion global• Disfunción transitoria (sepsis, contusión)
Función ventricular derecha
Obstrucción del tracto de salida
Estenosis/Insuficiencia valvular
Hipoxia
Función ventricular derecha
Presión ventricular derecha
Cortocircuito intracardiaco
Embolia pulmonar
Infecciones
Endocarditis bacteriana

Dentro de los criterios de idoneidad de la ecocardiografía transtorácica y transesofagica enumeradas por consenso por la sociedad internacional de ecocardiografía dentro de sus guías, se le da una puntuación de nueve que lo sitúa como estudio adecuado (grado A) para realizar una evaluación de la hipotensión o de la inestabilidad hemodinámica de causa incierta o supuestamente cardiaca, que orienta y fundamente desde el punto de vista cardiológico, la ecocardiografía al intensivismo o a la medicina crítica. Las consecuencias fisiopatológicas del choque

séptico, incluyen hipovolemia, disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica ventricular derecha. La ecocardiografía permite al intensivista identificar estos procesos, monitorizar la progresión y dirigir una intervención terapéutica⁽¹⁸⁾.

La ecocardiografía en el manejo del choque séptico

Debido a que la hipovolemia significativa es común en el choque séptico, una resucitación inicial con volumen no debe ser retardada en espera de una ecocardiografía. El intensivista recibe al paciente en la UCI con algún grado de resucitación con volumen previamente, entonces la pregunta llega en el momento en que se debe recibir más resucitación con volumen, vasopresores o soporte inotrópico. En esta situación la ecografía es una herramienta ideal para una rápida evaluación del paciente séptico y permite la identificación de hipovolemia, disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y disfunción del ventrículo derecho⁽¹⁸⁾.

La ecocardiografía trans-torácica convencional (TTE, por sus siglas en inglés) ha informado sobre mediciones volumétricas en la cardiomiopatía séptica, como la fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) y el acortamiento fraccional, pero se ven afectadas por cambios en la precarga y la poscarga del ventrículo izquierdo, y esto probablemente explica las diferentes conclusiones alcanzadas en estudios anteriores sobre los cambios en volúmenes ventriculares que se producen en el choque séptico y su importancia pronóstica^(5,15).

Disfunción sistólica ventricular izquierda

La disfunción sistólica del Ventrículo Izquierdo (VI) ha sido la disfunción más estudiada e informada en la literatura y, a pesar de la reducción de la contractilidad miocárdica en el 100% de los casos de sepsis grave, 20 estudios estiman que solo entre el 20 y el 60% de los pacientes con choque séptico han disminuido la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) en los primeros 3 días de tratamiento, con un retorno gradual al valor de referencia alrededor del décimo día desde el inicio de la sepsis entre los sobrevivientes. A pesar de la importancia dada a la aparición

de disfunción sistólica durante la sepsis, su asociación con la mortalidad es controvertida^(4,13,14,19).

Narvaéz et al. informaron una incidencia del 22.8% de cardiomiopatía séptica entre los pacientes con sepsis o choque séptico, sin diferencia en la mortalidad en comparación con los pacientes con FEVI $\geq 50\%$ y normalización de la función del ventrículo izquierdo después de la recuperación del evento agudo⁽⁴⁾. La evaluación de la función sistólica durante la sepsis puede ser una tarea compleja y desafiante, que puede llevar a que la depresión del miocardio no se identifique fácilmente o que la FEVI se sobreestime, dependiendo del momento en que se evalúe. Esto ocurre porque el corazón, a pesar de ser un componente central del sistema cardiovascular, se ve afectado durante la sepsis por trastornos de la permeabilidad capilar y el tono vascular periférico, con pérdida de líquido al tercer espacio, hipovolemia absoluta y la consiguiente disminución de la precarga, además de la vasodilatación periférica con un efecto directo, reducción de la poscarga e hipovolemia relativa, lo que lleva a una disminución adicional de la precarga^(4,13).

Debido a que la contractilidad miocárdica se reduce invariablemente en la sepsis, la FEVI termina reflejando el equilibrio entre la precarga y la poscarga; de esta manera, a pesar de la reducción del volumen intravascular que afecta directamente aún más la función miocárdica, la vasodilatación arterial, al reducir la poscarga, puede enmascarar temporalmente la depresión miocárdica y permitir la preservación de la función sistólica del VI, es decir, sobreestimarse a pesar de la contractilidad intrínseca gravemente comprometida, mientras que la corrección de la vasoplegia por la reanimación por volumen y el uso de vasopresores revelan el déficit contráctil^(4,14,19).

Evaluación ecocardiográfica de la función sistólica ventricular izquierda

El estudio de la función cardíaca, indica que tiene un peso independiente en demostrar un deterioro en la función contráctil, aunque el gasto cardíaco y la fracción de eyección esta normal o elevada. La reducción de la función contráctil del

ventrículo izquierdo ocurre tempranamente en el curso del choque séptico y con frecuencia se resuelve completamente en el curso de 7-10 días posterior a la resolución de la sepsis⁽¹⁴⁾. En la presentación inicial la ecocardiografía puede demostrar un VI hipercinético e infrallenado si la precarga es baja. Seguida de la resucitación con volumen y una elevación de la presión los hallazgos ecoardiográficos pueden cambiar y mostrar una función sistólica reducida. La evaluación de la función sistólica del VI se basa en la medición de la fracción de eyección y se puede clasificar la función del VI como severa o moderadamente dañada, normal o hiperdinámica⁽¹⁸⁾.

Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo

La disfunción sistólica, medida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), fue uno de los primeros parámetros descritos para evaluar la cardiomiopatía séptica⁽⁴⁾. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se puede determinar mediante el uso de múltiples modalidades de imágenes no invasivas, incluida la ecocardiografía^(6,19).

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se determinó a partir del volumen diastólico final del VI y del volumen sistólico final utilizando la siguiente fórmula estándar:

$$\text{FEVI} = [(\text{volumen diastólico final}) - (\text{volumen sistólico final})] / \text{volumen diastólico final}$$

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es definida como FEVI del 35% o menos^(6,15,19).

FEVI levemente deprimida: 45-50%

FEVI moderadamente deprimida: 35-44%

FEVI severamente deprimida: <35%

La medición de la Fracción de eyección del Ventriculo Izquierdo puede realizarse por diversos métodos entre los que tenemos: Método Unidireccional y Métodos Bidimensionales⁽¹⁹⁾.

Método Unidireccional (Teicholz): Requiere que el diámetro del VI se mida a nivel medio ventricular en la ventana paraesternal del eje largo (no validada en pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica), requiere que en la evaluación en el modo M debe ser exactamente perpendicular a la pared del VI, permitiendo analizar el engrosamiento y movilidad del miocardio cortado.

$$\text{Volumen} = (7 / 2.4 + \text{Diamétero}) \times \text{Diamétero}^3$$

Métodos Bidimensionales: Estiman volúmenes a partir de superficies ventriculares, son más exactos que los derivados en Modo M ya que tienen en cuenta más segmentos ventriculares, aunque dependen de la calidad de la imagen.

1. Área-longitud o área de superficie: Es una aproximación a la medición del área de superficie de la cavidad del VI en la ventana paraesternal en eje corto a nivel de los músculos papilares al final de la diástole y final de la sístole.

$$\text{Volumen} = (8 \times \text{área}^2) / (3 \text{ IE} \times \text{Longitud})$$

El área se obtiene por planimetría y la longitud mediante la distancia desde el plano valvular mitral hasta el ápex.

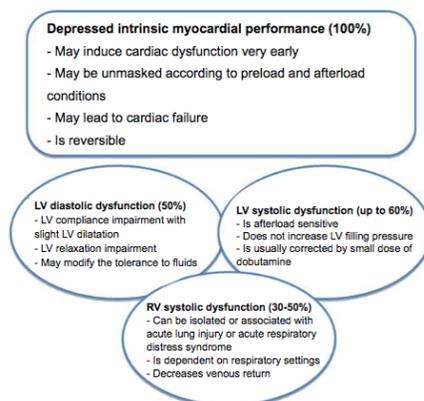
2. Método de la Regla de Simpson: Consiste en la medición manual de los bordes endocárdicos que definen el área de superficie del VI al final de la diástole y al final de la sístole, la cual es medida en la ventana apical en dos planos ortogonales (ventana apical 4 cámaras y apical de 2 cámaras). Es la medida más precisa de la Fracción de Eyección (FE)⁽¹⁹⁾.

La determinación de la FE nos ayuda a evaluar la función contráctil del VI, pero no aporta información sobre el volumen latido (VL) y el gasto cardiaco. Un VI hiperdinámico infrallenado puede exhibir una excelente FE, un VI y un gasto cardiaco que pueden ser inadecuados. Así mismo un VI dilatado e hipocontráctil con baja FE, puede tener un adecuado VL y gasto cardiaco⁽¹⁸⁾.

La medición del gasto cardiaco y la FE puede variar de acuerdo a la evolución del estado de la sepsis y la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Esto se favorece en la aproximación de varias exámenes ecocardiográficos. Un estudio realizado tempranamente en el curso del choque séptico puede demostrar una severa reducción de la FE, varias semanas después un estudio repetido puede mostrar una función completamente normal del VI⁽¹⁸⁾.

Un ventrículo derecho (VD) con una reducción intrínseca de la contractilidad inducida por la sepsis se vuelve más sensible al aumento de la poscarga secundaria a la disfunción vascular pulmonar y solo logra mantener, al menos inicialmente, su función sistólica a través de presiones de llenado aumentadas proporcionadas por un volumen adecuado de reanimación; con la administración de líquidos, hay un aumento en el índice cardíaco, la presión venosa central, la presión de enclavamiento capilar pulmonar y los índices sistólicos y diastólicos finales, a pesar de una reducción progresiva en la fracción de eyección de este ventrículo (Figura 9)⁽¹³⁾.

Figura 9. Principales mecanismos de disfunción cardíaca, junto con sus consecuencias e impacto



Disfunción miocárdica y mortalidad en sepsis

Parker et al., en 1984, informaron que aproximadamente el 50% de sus pacientes con choque séptico habían reducido la FEVI. Contra-intuitivamente, encontraron una FEVI media baja entre los sobrevivientes en comparación con los no sobrevivientes. Jardin et al. confirmó estos hallazgos y luego informó que los parámetros del ventrículo izquierdo no se vieron afectados por la carga de líquidos en los no sobrevivientes. Desafortunadamente, varios estudios de seguimiento no encontraron diferencias en la FEVI entre sobrevivientes y no sobrevivientes de choque séptico⁽⁴⁾.

Varios estudios han demostrado que la disfunción cardiovascular en pacientes con choque séptico aumenta la mortalidad en más de dos veces en comparación con aquellos pacientes con insuficiencia orgánica pero sin una afectación cardíaca aparente. Los primeros informes que utilizaron ecocardiografía convencional sugirieron que el aumento del volumen diastólico final y la reducción de la fracción de eyección se asociaron con mal pronóstico y podría considerarse un cambio adaptativo. El péptido natriurético cerebral (BNP) junto con la troponina y proteína C reactiva se ha investigado en pacientes ingresados en UCI con sepsis grave^(5,19). La complejidad del sistema cardiovascular, los innumerables métodos de evaluación y las variaciones en el estado pre-séptico del corazón dificultan el esclarecimiento de una relación de causa y efecto. La cardiomiopatía séptica ha sido reconocida por 40 años y puede estar presente en hasta el 44% de los pacientes. Si bien los resultados son variados, algunos estudios sugieren que la mortalidad es de dos a tres veces mayor cuando la cardiomiopatía séptica está presente⁽¹⁹⁾.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cardiomiopatía séptica es un proceso multifactorial que involucra interacciones complejas entre el huésped y los factores patógenos, y una comprensión completa del proceso de la enfermedad sigue siendo difícil de alcanzar. Las implicaciones pronósticas de los hallazgos ecocardiográficos y de biomarcadores están excluidas por los datos contradictorios de la literatura existente. Los criterios diagnósticos formales para Cardiomiopatía séptica no existen.

Considerando que la respuesta inflamatoria es un fenómeno dinámico integrado por múltiples procesos distintos e interdependientes, no es razonable esperar que una prueba de laboratorio los refleje a todos. Además, independientemente del tipo de estímulo, la respuesta inflamatoria utiliza de manera consistente mecanismos similares de acción, por lo que las pruebas de laboratorio que la cuantifican carecen de especificidad etiológica. Debido a que no existe un acuerdo diagnóstico y tampoco se ha establecido una escala pronóstica de cardiomiopatía séptica, sin embargo, se reporta en la literatura una disminución de la FEVI y se incrementa la mortalidad con niveles altos de Proteína C Reactiva. Por lo tanto, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe una relación entre la FEVI y la Proteína C Reactiva como pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica?

3. JUSTIFICACIÓN

La sepsis es una inflamación sistémica disregulada causada por infecciones que afectan a diversos órganos. La cardiomiopatía séptica es una complicación de la sepsis, definida por una disfunción miocárdica reversible que generalmente se resuelve en 7 a 10 días y se caracteriza por dilatación del ventrículo izquierdo y fracción de eyección deprimida. En la cardiomiopatía séptica, el miocardio está funcional y estructuralmente dañado por citoquinas inflamatorias y disfunción mitocondrial. Recientemente, el desarrollo de herramientas, incluida la ecocardiografía, ha permitido visualizar la hemodinámica de la cardiomiopatía inducida por sepsis.

La fracción de eyección se define como el volumen sistólico dividido por el volumen ventricular diastólico final, el denominador aumenta a medida que la fracción de eyección disminuye. A pesar de la importancia dada a la aparición de disfunción sistólica durante la sepsis, su asociación con la mortalidad es controvertida. La evaluación de la función sistólica durante la sepsis puede ser una tarea compleja y desafiante, que puede llevar a que la depresión del miocardio no se identifique fácilmente o que la FEVI se sobreestime, dependiendo del momento en que se evalúe. Esto ocurre porque el corazón, a pesar de ser un componente central del sistema cardiovascular, se ve afectado durante la sepsis por trastornos de la permeabilidad capilar y el tono vascular periférico con pérdida de líquido al tercer espacio, hipovolemia absoluta y la consiguiente disminución de la precarga, además de la vasodilatación periférica con un efecto directo.

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína pentamérica sintetizada principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de lesión tisular. La interleucina (IL) 6, la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) causan su inducción. Además de ser un indicador de inflamación, esta proteína se encuentra involucrada en diversas funciones inmunomoduladoras como la amplificación de la capacidad del complemento, la opsonización de

bacterias y la estimulación de células fagocíticas. La PCR se eleva más rápidamente en respuesta a los estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen velozmente cuando éstos cesan. No presenta diferencias por sexos ni sus valores se ven afectados por otras condiciones. La determinación del pronóstico en pacientes críticos puede ser fundamental para la adecuada implementación de recursos terapéuticos de manera oportuna y proporcionada al riesgo.

La finalidad de este estudio (Magnitud) es correlacionar las concentraciones de PCR al ingreso en UCI a las 24 h de ingreso y a los 7 días, para determinar la correlación de este reactante de fase aguda y el papel de la ecocardiografía corroborando la disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo como herramienta para determinar el pronóstico de mortalidad en pacientes con cardiomiopatía séptica.

La evidencia de los estudios realizados apunta a una asociación entre la disfunción miocárdica y la sepsis como un evento relativamente frecuente en nuestro medio en las Unidades de Cuidados Intensivos (Trascendencia), donde se cuenta con los recursos mínimos necesarios para la realización de este estudio. Debido a que la relación entre la disfunción sistólica y la mortalidad aún no está definida, ni existe hasta el momento una escala que correlacione los valores séricos de la Proteína C reactiva con la FEVI para determinar el porcentaje de mortalidad en pacientes con cardiomiopatía séptica, éste estudio pretende llevar a cabo la elaboración de una escala pronóstica aplicable a este tipo de población.

No hay estudios que evalúen los efectos de una estrategia diferenciada de tratamiento en el resultado de estos pacientes (Vulnerabilidad), lo cual afecta adversamente la evolución de los pacientes con sepsis en la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

Se pretende llevar a cabo la realización de este estudio sin afectar la bioética de los pacientes, con bastante probabilidad en su aplicación y sin asentamiento moral

(Factibilidad). Estas brechas ofrecen la oportunidad para realizar la investigación en nuestras unidades donde encontramos múltiples casos de sepsis y así realizar el desarrollo de conocimientos que pueden contribuir al tratamiento de dichos pacientes a corto y mediano plazo y, en el análisis final, mejorar el pronóstico de este tipo de pacientes.

4. OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la relación de la FEVI y la Proteína C Reactiva como pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica

Objetivos Específicos

- Identificar a los pacientes con diagnóstico de sepsis de cualquier etiología.
- Realizar el diagnóstico de cardiomiopatía séptica.
- Medir la Proteína C reactiva a las 24 horas y a los 7 días de estancia en UCI en pacientes sépticos.
- Realizar ecocardiograma a las 24 horas y a los 7 días a todos los pacientes con diagnóstico de sepsis o choque séptico en UCI.
- Medir la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo en todos los pacientes sépticos.
- Medir la mortalidad en los pacientes con cardiomiopatía séptica.
- Conocer el grupo etario en el que se presenta mayor mortalidad en cardiomiopatía séptica.
- Identificar la prevalencia de género en cardiomiopatía séptica.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio Analítico prospectivo.

Por la intervención del investigador: Observacional

Por el número de grupos a estudiar: Descriptivo

Por el número de mediciones: Longitudinal

Por la forma de recolección de la información: Prospectivo

Por la dirección: Prospectivo

5.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Población de estudio

El universo de estudio se compondrá por los sujetos adultos con diagnóstico de Sepsis de cualquier etiología que ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos de los hospitales de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena, Hospital General Dr. Rubén Leñero) de Enero a Junio de 2019.

La investigación se realizará con la información obtenida de la medición de la Proteína C reactiva y la Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo a las 24 horas y a los 7 días de estancia en dichas unidades de dichos sujetos.

Periodo de estudio

Año 2019

Lugar de estudio

Hospitales de la Secretaria de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena, Hospital General Dr. Rubén Leñero)

5.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de sepsis de cualquier etiología
- Pacientes con diagnóstico de miocardiopatía séptica
- Pacientes de ambos géneros
- Pacientes mayores de 18 años

Criterios de no inclusión

- Pacientes con cardiopatía crónica previa
- Pacientes con trauma de tórax
- Pacientes con enfermedades reumatológicas

Criterios de eliminación

- Fallecimiento antes de los 7 días o antes de concluir el estudio
- Traslado a otra unidad hospitalaria
- Alta del servicio antes de los 7 días o antes de concluir el estudio

5.4 TAMAÑO DE MUESTRA

Dado que se recolectará la información de los todos pacientes que ingresen a la Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales de la Secretaria de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena, Hospital General Dr. Rubén Leñero) de Enero a Junio de 2019, no se requiere cálculo del tamaño mínimo de muestra.

Tipo de muestreo: Censo, no probabilístico por cuotas.

5.5 VARIABLES

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Sepsis	Independiente	Inflamación sistémica disregulada causada por infecciones que afectan a diversos órganos.	Cualitativa Nominal	Presente/Ausente
FEVI (Fracción de eyección del Ventrículo Izquierdo)	Dependiente	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo que se determinó a partir del volumen diastólico final del VI y del volumen sistólico final.	Cuantitativa Continua	FEVI levemente deprimida: 45-50% FEVI moderadamente deprimida: 35-44% FEVI severamente deprimida: <35%
Proteína C reactiva	Dependiente	Proteína no glicosilada que está codificada en el cromosoma 1 y se sintetiza fundamentalmente en los hepatocitos como un reactante de fase aguda y en respuesta al estímulo de la IL-6.	Cuantitativa Continua	Leve <1 mg/dL Moderado de 1 a 3 mg/dL Severo >3 mg/L
Cardiomiopatía séptica	Dependiente	Disfunción miocárdica inducida por sepsis (DMIS) que se define como una depresión reversible del miocardio causada por sepsis y caracterizada por dilatación del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo deprimida (FEVI) y un período de recuperación de siete a 10 días.	Cualitativa Nominal	Presente/Ausente
Mortalidad	Dependiente	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población.	Cualitativa Nominal	Vivo/Finado
Edad	Control	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa Continua	Años
Género	Control	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Cualitativa nominal	Hombre/Mujer

5.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo del protocolo se basó en los principios especificados en la Declaración de Helsinki y en la normatividad nacional en Materia de Investigación para la Salud vigente.

El protocolo constituye una “Investigación sin riesgo”, según los criterios del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Inciso I; dado que se trata un método de investigación documental retrospectivo.

Dado que se trata de una investigación documental prospectiva, no requiere de consentimiento informado.

El presente proyecto no tuvo implicaciones de bioseguridad.

El proyecto fue aprobado con el folio No. 2060100719 por parte de Dirección de Formación, Actualización Médica e Investigación de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

5.7 RECURSOS

Se contó con los siguientes recursos humanos y materiales para la realización del presente proyecto de investigación.

Recursos humanos

Se contó con el apoyo de un médico residente y un investigador principal:

La Dra. Elvia Martínez-Larrazabal, Médico residente en Medicina Crítica realizó el registro de todos los pacientes que ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos con el diagnóstico de sepsis o choque séptico de cualquier etiología y realizó la medición de biomarcadores como la Proteína C reactiva y la medición de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo a las 24 horas de ingreso y a los 7 días de estancia en dicho servicio, buscando información sobre cada una de las variables de estudio, con el objetivo de Evaluar la relación de la FEVI y la Proteína C Reactiva como pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica en el periodo en el que se realizó el estudio.

Los doctores Martín Mendoza Rodríguez y José Alfredo Cortés Munguía revisaron los avances del protocolo y vigilaron su desarrollo.

Recursos físicos

Se dispuso de un área física en Unidad de Terapia Intensiva de los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México que contara con Ultrasonido para la medición de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, laboratorio clínico para el análisis bioquímico de las muestras sanguíneas para la

determinación de la Proteína C reactiva, una computadora para la captura y análisis de los datos con la paquetería básica.

Se llevó a cabo en Unidades de Cuidados Intensivos de los Hospitales de la Secretaría de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena, Hospital General Dr. Rubén Leñero), con base en datos obtenidos durante el estudio.

Recursos financieros

No se requirieron recursos financieros adicionales para el desarrollo de este proyecto.

5.8 LOGÍSTICA

Al inicio del estudio:

Se imprimiran las hojas de recolección de datos, se verificará que los hospitales cuenten con el material y equipo necesarios para la realización del protocolo y de ser necesario se solicitara la revisión de expedientes. En el Hospital General la Villa se cuenta en el Laboratorio con equipo para Proteína C reactiva con Modelo UniCel DxC 600 Synchron Clinical System, el cual cuenta con 3 canales para los reactivos (para proteína C reactiva, Reactivo de calibración y reactivo de base) (Ver ANEXO 2); de igual forma se verifica la existencia de equipo de Ultrasonido en la UCI con Modelo No. SONOMEDIC MARSHALL M9 (Ver ANEXO 2.1) así como insumos para llevar a cabo la medición de las variables. En el Hospital General Balbuena se cuenta en el Laboratorio con equipo para Proteína C reactiva con Modelo UniCel DxC 800 Synchron Clinical System, el cual cuenta con 3 canales para los reactivos (para proteína C reactiva, Reactivo de calibración y reactivo de base) (Ver ANEXO 3), de igual forma se verificará la existencia de equipo de Ultrasonido en la UCI con Modelo No. Prosouno SSD-4000SD (Ver ANEXO 3.1). En el Hospital General Dr.

Rubén Leñero se cuenta en el Laboratorio con equipo para Proteína C reactiva con Modelo Coulter LH 750 Analyzer (Ver ANEXO 4); de igual forma se verificará la existencia de equipo de Ultrasonido en la UCI con Modelo DC-3 Mindray (Ver ANEXO 4.1). Se realiza una correlación entre los valores de referencia de los equipos de Proteína C reactiva para unificar datos en los tres hospitales de la secretaria de salud.

Durante el estudio:

Se realiza la captación de pacientes que ingresan a las UCI los cuales cumplan con criterios de sepsis o choque séptico de cualquier origen y se procederá al llenado de la Hoja de recolección de datos, una vez relizado esto, se realizara la solicitud de laboratorio adecuadamente requisitada para medición de Proteína C reactiva a las 24 horas del ingreso del paciente con rotulación del tubo (Amarillo o Rojo); se procederá a la toma de muestra sanguínea preparando todas las medidas de bioseguridad tanto para el paciente como del personal que realizara la toma de muestra (campos estériles, gorro, cubre bocas), se realizará lavado de manos previo a la toma, se procede a secado de manos, colocación de bata estéril y guantes; se realiza asepsia y antisepsia a nivel del lumen del acceso venoso central (largo o corto) o en sitio de punción de vena periférica (en caso de no contar con acceso venoso central), se toma una gasa estéril para sujetar el lumen del catéter y se cierra el lumen y las soluciones que en ese momento estén pasando, se conecta la jeringa con solución salina 0.9% para lavado de lumen posteriormente se cierra nuevamente el lumen para retiro de jeringa y posterior colocar jeringa estéril, se abre el lumen y se extrae aproximadamente 2 a 3 ml de sangre que deberá desecharse en bolsa roja, se cierra nuevamente el lumen para el retiro de la jeringa y se reconectara una nueva jeringa estéril para la toma de muestra efectiva, se abre el lumen y se deberá obtener aproximadamene de 3 a 4 ml de sangre una vez obtenida la muestra se cierra nuevamente el lumen y se desconecta la jeringa con la muestra y se reconecta la primera jeringa que contiene solución, se abre nuevamente el lumen del catéter y se procede nuevamente a lavado del mismo, se cierra el catéter para retiro de la jeringa y se reconectan las soluciones y se abre

nuevamente el lumen para mantener permeable; una vez obtenida la muestra se procede a llenado de tubo de laboratorio, se realiza separación de residuos y se realiza nuevamente lavado de manos. Se procede a llevar la solicitud de laboratorio y muestra sanguínea al laboratorio de la Unidad.

Durante la espera del resultado, se procederá a realizar el rastreo ultrasonográfico (ecocardiograma), se prepara el equipo de ultrasonido de cada unidad (verificación previa de material), se posiciona al paciente en posición decúbito dorsal mientras se prende el equipo de ultrasonido, se selecciona el tipo de transductor a utilizar y la cavidad a examinar, se toma el transductor y se aplica gel para ultrasonido, se coloca transductor a nivel de 2do espacio intercostal izquierdo, línea paraesternal izquierda con la marca del transductor dirigida al hombro izquierdo, posteriormente se gira el transductor dirigido hacia el hombro derecho y se realiza la medición de las cavidades (eje largo y eje corto) anotándose en la hoja de recolección de datos dichas mediciones para el cálculo de la FEVI. Al finalizar el procedimiento se procede a limpiar con gasas estériles al paciente y se da nuevamente posición indicada, de igual forma se limpia con gasas estériles el transductor del ultrasonido, procediéndose a realizar el apagado correcto del equipo y posterior desconexión, se finaliza con lavado de manos. Se deberá acudir nuevamente al laboratorio para recabar el resultado. Debido a que en este estudio se determinaran el valor de la Proteína C reactiva a las 24 h de su ingreso a la terapia intensiva y a los 7 días, deberá repetirse todo lo anteriormente mencionado en el día 7 de estancia del paciente con la finalidad de comparar dichos valores y así determinar la relación de ambas mediciones con la incidencia de mortalidad y a aparición de cardiomiopatía séptica en estos pacientes.

Al final del estudio:

Se pretende comparar ambas mediciones tanto de proteína C reactiva como de la FEVI para determinar si existe correlación en el desarrollo de cardiomiopatía séptica y así determinar la incidencia de mortalidad en este tipo de pacientes de tal manera

que se pueda desarrollar una escala pronóstica de mortalidad en la UCI que sea aplicable y fácil de realizar al pie de la cama de los pacientes.

5.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se inició con la prueba de Shapiro-Wilk con el fin de determinar el tipo de distribución de las variables cuantitativas (normal o no normal), presentando como media (desviación estándar) aquellas con distribución normal y mediana (rango intercuartilar) aquellas con distribución no normal, las variables cualitativas se muestran como frecuencia (porcentaje).

Inicialmente se dividió la muestra en: 1) Sobrevivientes (Si) y 2) No sobrevivientes (No), comparando las variables cuantitativas mediante la prueba T de Student o U de Mann Whitney, según la distribución normal o no normal correspondientemente. Las variables cualitativas se compraron mediante la prueba de χ^2 o exacta de Fisher según corresponda.

En la segunda parte del análisis se construyeron curvas Receiver Operating Characteristics (ROC) utilizando los valores de proteína C reactiva (PCR) y Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) como variables independientes y la mortalidad a los 7 días como dependiente. Se presenta el área bajo la curva (ABC), significancia, intervalo de confianza al 95% (IC95%) y si corresponde un punto corte propuesto con sensibilidad y especificidad.

Posteriormente se dividió la muestra acorde a los puntos corte obtenidos en las curvas ROC generando subgrupos para la construcción de una curva Kaplan Meier con prueba de Log Rank.

Finalmente en la tercera parte del análisis se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson o Rho de Spearman entre las variables de PCR, FEVI,

diferencia de PCR y diferencia de FEVI obtenida mediante la resta de dichos valores a los 7 días con el valor obtenido a las 24 horas. En caso de obtener una $p < 0.05$ se construyeron las gráficas de dispersión de puntos con el coeficiente de determinación (R^2) y la ecuación de la recta.

Se consideró significativa toda $p < 0.05$

6. RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 76 pacientes de manera inicial con medición de PCR y FEVI a las 24 horas, posteriormente para los análisis que requirieron mediciones a las 24 horas y a los 7 días se incluyeron 53 pacientes, excluyendo 14 que murieron y 9 que se dieron de alta antes de los 7 días. Las características generales y valores de determinaciones de la muestra se presentan en la Tabla 1.

Variables		Mortalidad		
		No	Si	Total
Edad (años)		48 (16)	47 (11)	48 (16)
Sexo	Masculino n(%)	38 (61.3)	11 (78.6)	49 (64.5)
	Femenino n(%)	24 (38.7)	3 (21.4)	27 (35.5)
Choque m(%)		33 (53.2)	9 (64.3)	42 (55.3)
Estancia (días)		8 (7-14)*	2 (1-4)*	7 (4-14)
PCR 24 horas (mg/dL)		23.7 (6)	29.2 (9.7)	24.7 (10.7)
FEVI 24 horas (%)		55.5 (53.0-59.0)*	40.5 (33.0-46.0)*	55.0 (47.5-58.0)
PCR 7 días (mg/dL)		22.9 (12.9)	NA	NA
FEVI 7 días (%)		47.0 (34.0-61.0)	NA	NA
Grupo diagnóstico n (%)	Médico	36 (58.1)	9 (64.3)	45 (59.2)
	Quirúrgico	26 (41.9)	5 (35.7)	31 (40.8)
Foco infeccioso n (%)	Abdominal	25 (40.3)	8 (57.1)	33 (43.4)
	Respiratorio	18 (29.0)	5 (35.7)	23 (30.3)
	Sistema nervioso	2 (3.2)	0 (0)	2 (2.6)
	Tejidos blandos	10 (16.1)	1 (7.1)	11 (14.5)
	Urinario	7 (11.3)	0 (0)	7 (9.2)
Centro n (%)	Balbuena	21 (33.9)	4 (28.6)	25 (32.9)
	La Villa	30 (48.4)	7 (50.0)	37 (48.7)
	Rubén Leñero	11 (17.7)	3 (21.4)	14 (18.4)
Diferencia de PCR (mg/dL)		-2.2 (12.4)	NA	NA
Diferencia de FEVI (%)		23.4 (17.3)	NA	NA

*No: Ausente, Si: Presente, PCR: Proteína C reactiva, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, NA: no aplica, ya que no todos los pacientes cuentan con las determinaciones de PCR y FEVI debido a la exclusión de pacientes por alta y mortalidad. *: diferencia entre grupos, p<0.05*
Fuente: Archivo clínico de los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena y Hospital General Dr. Rubén Leñero)

Se observó diferencia significativa en la FEVI a las 24 horas, siendo menor en el grupo de no sobrevivientes. Así como los días de estancia, aunque por la naturaleza de los grupos esta diferencia es obviada.

En la Figura 1 y Tabla 2 se muestra el desempeño de la PCR y FEVI a las 24 horas como predictor de mortalidad a los 7 días.

Figura 1. Curvas Receiver Operating Characteristics que muestran el desempeño de la PCR y FEVI a las 24 horas como predictor de mortalidad a los 7 días

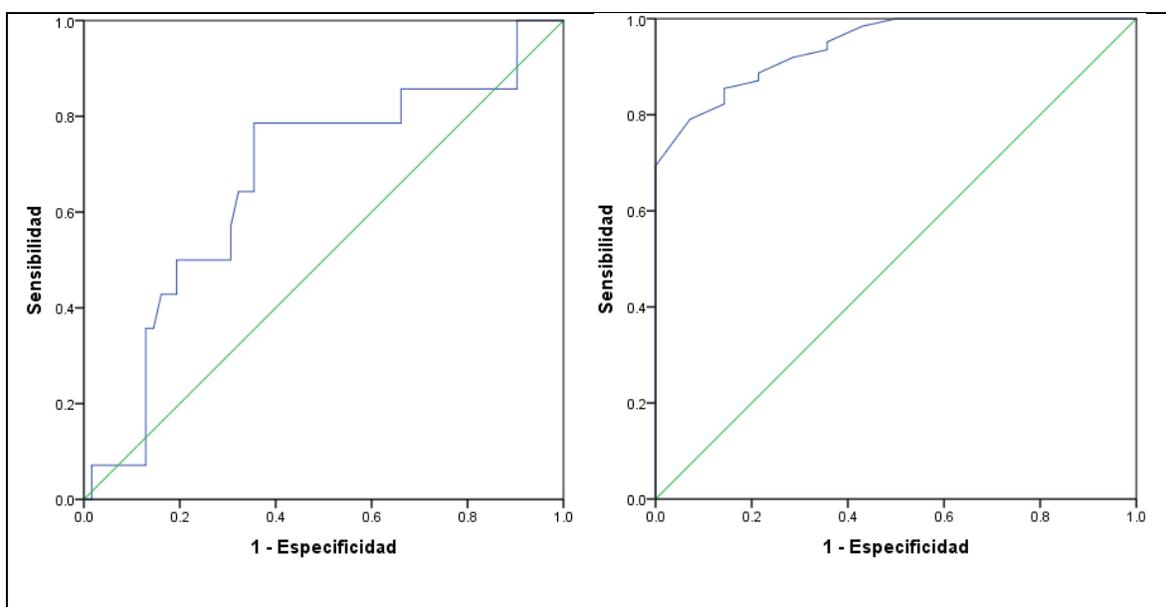


Gráfico izquierdo: PCR a las 24 horas vs Mortalidad a los 7 días, Gráfico derecho: FEVI a las 24 horas vs No Mortalidad a los 7 días

Fuente: Archivo clínico de los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena y Hospital General Dr. Rubén Leñero)

Tabla 2. Desempeño de la PCR y FEVI a las 24 como predictor de mortalidad a los 7 días

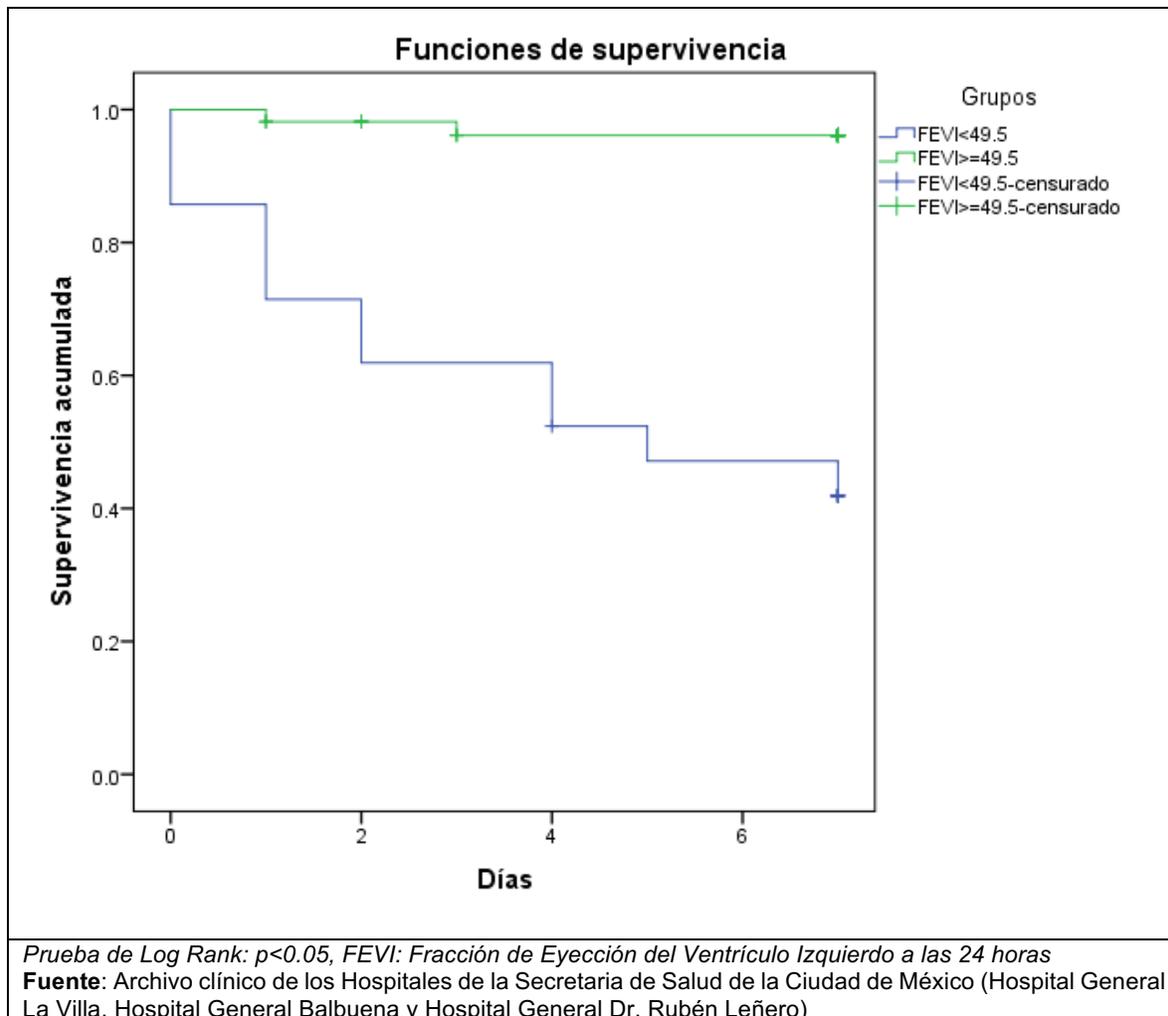
Variable	ABC	EE	p	95% de intervalo de confianza		Punto corte	Sensibilidad	Especificidad
				Límite inferior	Límite superior			
PCR a las 24 horas*	0.67	0.08	0.05	0.50	0.83	NS	NS	NS
FEVI a las 24 horas**	0.94	0.02	<0.001	0.89	0.99	49.50	85.50	85.70

ABC: Área Bajo la Curva, EE: Error Estándar

*: puesto la curva no resultó significativamente diferente a 50% no se procede a seleccionar un punto corte y determinar sensibilidad y especificidad (NA: no aplica). **: se corrió en base a la detección de no mortalidad a los 7 días

El análisis de supervivencia se muestra en la Figura 2.

Figura 2. Análisis de supervivencia Kaplan Meier



Se observó que en función del tiempo aquellos pacientes con una FEVI a las 24 horas $\geq 49.5\%$ mostraron mayor supervivencia a corto plazo (7 días). Con 21 pacientes en el grupo con FEVI $< 49.5\%$ de los cuales 12 fallecieron antes de los 7 días y 55 en el grupo con FEVI $\geq 49.5\%$ de los cuales fallecieron 2 antes de los 7 días.

Finalmente se muestran las correlaciones entre las variables PCR, FEVI y sus diferencias (Tabla 3, Figura 3).

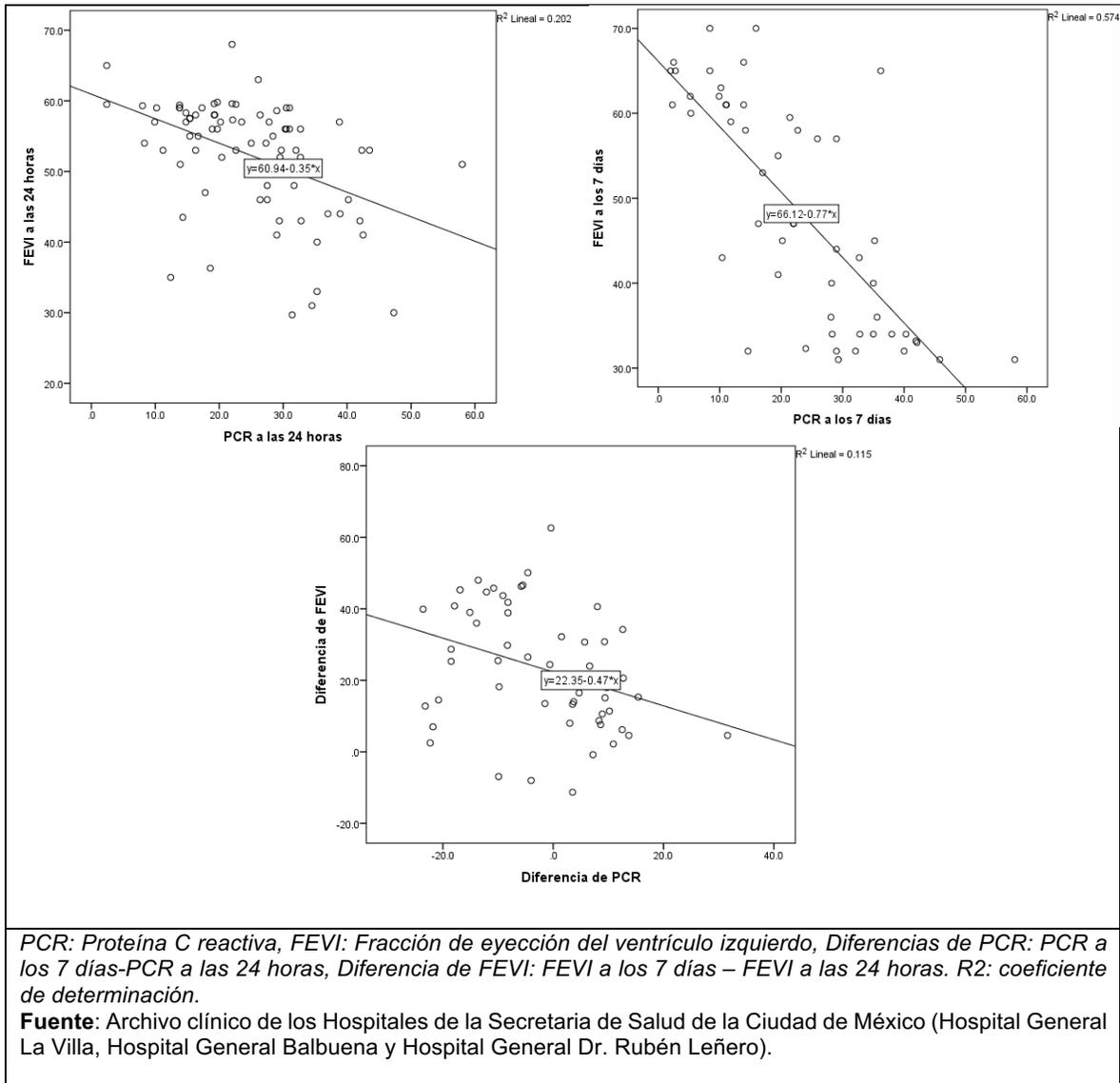
Tabla 3. Correlaciones entre variables				
		FEVI a las 24 horas	FEVI a los 7 días	Diferencia de FEVI
PCR a las 24 horas	Coeficiente de correlación	-0.497	-0.112	NS
	p	<0.001	0.423	
	n	76	53	
PCR a los 7 días	Coeficiente de correlación	NA	-0.764	NS
	p		<0.001	
	n		53	
Diferencia de PCR	Coeficiente de correlación	NS	NS	-0.355
	p			<0.01
	n			53

PCR: Proteína C reactiva, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, Diferencias de PCR: PCR a los 7 días-PCR a las 24 horas, Diferencia de FEVI: FEVI a los 7 días – FEVI a las 24 horas. NS: no significativa, debido a la temporalidad o colinealidad. NA: No aplica. Todos los coeficientes son Rho de Spearman

Fuente: Archivo clínico de los Hospitales de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México (Hospital General La Villa, Hospital General Balbuena y Hospital General Dr. Rubén Leñero)

Se observó una correlación moderada positiva entre la PCR a las 24 horas y FEVI a las 24 horas, sin correlación con PCR a las 24 horas y FEVI a los 7 días. Los valores a los 7 días mostraron una correlación negativa alta. Finalmente, las diferencias mostraron una correlación negativa baja.

Figura 3. Dispersión de puntos entre variables



Se observó que los valores de la FEVI mostraron la mayor correlación con los valores de PCR, ambos a los 7 días. Las diferencias entre PCR y la FEVI muestran fuerza débil en su correlación.

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron 76 pacientes de manera inicial con medición de PCR y FEVI a las 24 horas, posteriormente para los análisis que requirieron mediciones a las 24 horas y a los 7 días se incluyeron 53 pacientes, excluyendo 14 que fallecieron y 9 que se dieron de alta antes de los 7 días, dentro de los cuales se observó que los pacientes que cumplieron con criterios de sepsis y choque séptico cuyo origen fue a nivel abdominal en 40.3% (n=25), pulmonar 29% (n=18), tejidos blandos 16.1% (n=10), urinario 11.3% (n=7) y sistema nervioso central 3.2% (n=2), lo cual se correlaciona con la literatura, donde se menciona que durante la sepsis la producción de productos antimicrobianos en exceso y mediadores inflamatorios provoca la generación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, anión superóxido (O₂) y óxido nítrico (ON) que causa daño tisular adyacente y una reacción inflamatoria amplificada.

La producción excesiva de DAMP puede activar la inflamación, crear un círculo vicioso y, finalmente, facilitar la disfunción cardíaca, la falla orgánica múltiple (FOM) y la muerte^(1,3). Por lo que es importante conocer la fisiopatología de la sepsis para comprender e identificar los criterios que hacen referencia para el diagnóstico de esta patología y su importancia en la toma de decisiones para el tratamiento de estos pacientes.

En este estudio se realizó el diagnóstico de cardiomiopatía séptica en base a la disminución de la FEVI y niveles de elevados de proteína C reactiva en todos los pacientes estudiados a los 7 días de estancia en el servicio, con tasas de mortalidad en las distintas unidades hospitalarias similares, se obtuvo una mortalidad del 28.6% en el Hospital General Balbuena, 50% en Hospital General La Villa y 21.4% en Hospital General Dr. Rubén Leñero.

La cardiomiopatía inducida por sepsis se caracteriza por la presencia de dilatación del ventrículo izquierdo con presiones de llenado normales o bajas y disminución de

la fracción de eyección. Característicamente, el síndrome tiene un carácter reversible, que comienza a normalizarse dentro de los 7 a 10 días del inicio. Es importante destacar que la disfunción cardíaca inducida por sepsis tiene un impacto negativo en la supervivencia del paciente⁽²⁾. No existen criterios diagnósticos formales para la cardiomiopatía séptica ya que la incidencia de disfunción miocárdica inducida por sepsis, se reporta entre el 18% y el 65%, y la tasa de mortalidad es de 40% a 70%⁽³⁾.

En este estudio se encontró que la incidencia de mortalidad en la cardiomiopatía séptica es similar a la reportada en la literatura.

En el presente trabajo se realizó la medición de la FEVI por método de Teicholz y se obtuvo una medición de la FEVI a las 24 horas altamente significativa por este método con 94%, con un punto corte de la FEVI de 49.5%, la cual tiene una sensibilidad de 89.5% y una especificidad de 85.7% para pronóstico de mortalidad a los 7 días en cardiomiopatía séptica en los pacientes estudiados. El promedio de la medición de la FEVI a los 7 días fue de 47% (34-61%). Con las mediciones anteriores se determinó que aquellos pacientes con FEVI <49.5% tienen mayor riesgo de deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo para el desarrollo de cardiomiopatía séptica.

Se sabe que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ha sido la disfunción más estudiada e informada en la literatura, en 20 estudios se estiman que solo entre el 20 y el 60% de los pacientes con choque séptico han disminuido la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) en los primeros 3 días de tratamiento, con un retorno gradual al valor de referencia alrededor del décimo día desde el inicio de la sepsis entre los sobrevivientes.

Narvaéz et al. informaron una incidencia del 22.8% de cardiomiopatía séptica entre los pacientes con sepsis o choque séptico, sin diferencia en la mortalidad en

comparación con los pacientes con FEVI $\geq 50\%$ y normalización de la función del ventrículo izquierdo después de la recuperación del evento agudo^(4,6).

La reducción de la función contráctil del ventrículo izquierdo ocurre tempranamente en el curso del choque séptico y con frecuencia se resuelve completamente en el curso de 7-10 días posterior a la resolución de la sepsis⁽¹⁴⁾. La evaluación de la función sistólica del VI se basa en la medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y se clasifica como severa o moderadamente dañada, normal o hiperdinámica⁽¹⁸⁾. Se reporta en la literatura actual que la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es definida como FEVI del 35% o menos, sin embargo, se considera que la FEVI de 45-50% esta levemente deprimida, FEVI de 35 a 44% moderadamente deprimida y FEVI $<35\%$ severamente deprimida⁽¹⁹⁾, ésto es debido a que la mayoría de los artículos consultados son en población no mexicana, y se observó una variación mínima en los valores de la FEVI, debido probablemente a las comorbilidades presentadas en la población estudiada; sin embargo, si hubo correlación en cuanto a valores $<50\%$ de FEVI en el paciente séptico para el desarrollo de cardiomiopatía séptica que impacta en la mortalidad observada a los 7 días en este estudio, por lo que es altamente recomendable la monitorización de la función cardiaca mediante la realización de mediciones seriadas de la FEVI.

En la presente investigación se obtuvo un valor promedio de Proteína C Reactiva a las 24 horas en los pacientes sépticos de 23.7 mg/dL y de 22.9 mg/dL a los 7 días de estancia en UCI. El valor promedio de PCR a las 24 horas es moderadamente significativo con una especificidad del 50% para pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica, por lo que incrementos de ésta a las 24 horas pueden estar condicionadas por otras causas; sin embargo, se observó que la persistencia de niveles elevados de PCR a los 7 días, sí se correlaciona con disminución de la FEVI lo cual es significativo para determinar el pronóstico y mortalidad de la cardiomiopatía séptica.

Los niveles plasmáticos de PCR aumentan de alrededor de 1 µg/ml a más de 500 µg/ml dentro de las 24 a 72 horas de daño tisular grave, encontrándose niveles promedio de PCR en suero de un sujeto caucásico sano, de alrededor de 0.8 mg/L⁽¹⁰⁾. Se han reportado niveles de PCR menores de 1, de 1 a 3 y mayores de 3 mg/L los cuales corresponden respectivamente a los niveles de riesgo cardiovascular bajo, moderado y alto^(11,12).

La PCR tarda 12-24 horas en llegar al pico máximo, de 20-72 horas para estabilizarse, y se mantiene elevada durante 3-7 días. La aplicación de la PCR-us como una herramienta útil para el manejo del riesgo, requiere del conocimiento de la distribución, las características clínicas y la magnitud del riesgo cardiovascular según los niveles séricos de esta proteína y es importante tener en cuenta que su aplicación debe ser ajustada para la edad, diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemia, frecuencia de ejercicio e índice de masa corporal⁽⁸⁾.

En base a lo anterior, los resultados obtenidos en el presente estudio, se correlacionan con la literatura; sin embargo, cabe mencionar que la PCR no es específica para cardiomiopatía séptica, por lo que habría que determinar otros factores que influyan en su incremento en todos los pacientes con diagnóstico de sepsis, ya que de ello depende su mayor especificidad.

En este trabajo, se observó que el grupo etario de los pacientes que desarrollaron cardiomiopatía séptica se mantiene entre 40 y 50 años, con una edad promedio de 48 años. En comparación con la literatura, la edad de los pacientes que desarrollaron cardiomiopatía séptica reportaron un promedio de 70 +/- 15 años⁽³⁾.

Es de hacer notar que la sepsis se presenta con mayor incidencia de población económicamente activa, sin embargo, se sabe que la sepsis no es determinante en ningún grupo de edad y puede presentarse a cualquier edad.

En este estudio se reportó una prevalencia de género del 61.3% en el sexo masculino y 38.7% en el sexo femenino. De igual manera guarda relación con la literatura en cuanto a la prevalencia de género en poblaciones estudiadas ha reportado una incidencia de hasta 60% en el género masculino⁽³⁾.

Se concluyó que el valor promedio de PCR a las 24 horas en este trabajo, tiene una especificidad del 50% para pronóstico de mortalidad en cardiomiopatía séptica, sin embargo, se encontró que una FEVI <49.5% tuvo una sensibilidad de 89.5% y una especificidad de 85.7% para pronóstico de mortalidad a los 7 días en cardiomiopatía séptica, y se obtuvo un coeficiente de determinación entre PCR y FEVI a los 7 días del 57%, lo que indica que el aumento de la PCR explica el 57% de la disminución de la FEVI a los 7 días lo cual fue estadísticamente significativo.

La literatura nacional e internacional reporta que aproximadamente el 50% de los pacientes presentan reducción de la FEVI⁽⁴⁾.

Otros estudios han demostrado que la disfunción cardiovascular en pacientes con choque séptico aumenta la mortalidad hasta dos veces en comparación con aquellos pacientes con disfunción orgánica, pero sin una afectación cardiaca aparente. Los primeros informes reportados utilizaron ecocardiografía convencional sugiriendo que el aumento del volumen diastólico final y la reducción de la fracción de eyección se asociaron con mal pronóstico. La cardiomiopatía séptica puede estar presente en hasta el 44% de los pacientes⁽⁵⁾.

En conclusión es relevante mencionar que en la actualidad la ecocardiografía en la Medicina Crítica juega un papel importante para la vigilancia de todos nuestros pacientes, debido a que es una herramienta no invasiva la cual es de fácil acceso y que nos ayuda a la toma de decisiones. Cabe mencionar que el presente estudio si obtuvo significancia por lo que es una herramienta aplicable para determinar de alguna forma el pronóstico de nuestros pacientes sépticos.

8. CONCLUSIONES

- Se correlacionó que la medición de la PCR y la FEVI fueron significativos y se corroboró que son útiles para el pronóstico de cardiomiopatía séptica.
- Las causas más frecuentes de sepsis fueron de origen abdominal, pulmonar, tejidos blandos, urinario y sistema nervioso central.
- El diagnóstico de cardiomiopatía séptica se realizó con disminución de la FEVI y niveles elevados de proteína C reactiva en todos los pacientes estudiados a los 7 días de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.
- El valor promedio de Proteína C reactiva a las 24 horas en los pacientes sépticos fue de 23.7 mg/dL y de 22.9 mg/dL a los 7 días de estancia en UCI.
- Se realizó ecocardiografía transtorácica a todos los pacientes con diagnóstico de sepsis a las 24 horas y a los 7 días.
- La medición de la FEVI a las 24 horas y 7 días tuvo un promedio de 47% (34-61%).
- Se obtuvo una mortalidad del 28.6% en el Hospital General Balbuena, 50% en Hospital General La Villa y 21.4% en Hospital General Dr. Rubén Leñero, en base a mediciones de FEVI <49.5% los cuales presentaron mayor riesgo de deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo.
- El grupo etario que desarrolló cardiomiopatía séptica se mantiene entre 40 y 50 años, con una edad promedio de 48 años.
- La prevalencia del género tuvo una proporción del 61.3% en el masculino y 38.7% en el femenino.

9. RECOMENDACIONES

Se sugiere ampliar el tiempo de estudio de 14 a 21 días, es decir, continuar el estudio en aquellos pacientes que continúen tratamiento fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos ya que el pronóstico de la cardiomiopatía séptica esta en relación a la recuperación o deceso a corto y mediano plazo.

Se propone realizar la determinación de otros biomarcadores como péptido natriurético tipo B (BNP), troponina I o velocidad de sedimentación globular junto con la Proteína C Reactiva para mayor especificidad de la PCR como biomarcador pronóstico en cardiomiopatía séptica.

Se sugiere capacitar a los médicos de Medicina Crítica en Ecocardiografía básica para una vigilancia estrecha y no invasiva en los pacientes sépticos para la mejor toma de decisiones en el tratamiento.

Se propone realizar una escala pronóstica que evalúe parámetros bioquímicos como la Proteína C reactiva y Ecocardiográficos, principalmente la medición de la FEVI para determinar la probabilidad de desarrollo de cardiomiopatía séptica, la cual sea fácilmente aplicable a todos los pacientes sépticos que se encuentren no solo en la Unidad de Cuidados Intensivos sino en cualquier servicio de una Unidad Hospitalaria con la finalidad de mejorar la toma de decisiones durante su tratamiento.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Yasuyuki Kakihana, Takashi Ito, et al. **Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management.** Review Article. Journal of Intensive Care (2016) 4:22
2. Vasiliki Tsolaki, Demosthenes Makris, et al. **Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Oxidative Implications in the Initiation and Resolution of the Damage.** Review Article. Hindawi Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2017, Article ID 7393525.
3. Han Saem Jeong, MD, Tae Hyub Lee, MS, et al. **Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock.** A comparative retrospective study. Medicine (2018) 97:13
4. Robert R. Ehrman, Ashley N. Sullivan, et al. **Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature.** Review Article. Critical Care (2018) 22:112
5. David Treacher. **Septic cardiomyopathy: pathophysiology and prognosis.** Signa Vitae 2017; 13 (Suppl 3): 40-43
6. Patricia A. Pellikka, MD; Lilin She, PhD, et al. **Variability in Ejection Fraction Measured by Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction.** Original Investigation. JAMA Network Open. 2018;1(4): e181456
7. Juan A Gómez Gerique. **Proteína C Reactiva como marcador de inflamación.** Programa de Formación Continuada a Distancia, 2010. Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Marqués de Valdecilla. Santander
8. Nicola R. Sproston and Jason J. Ashworth. **Role of C-Reactive Protein at Sites of inflammation and infection.** Review Article. Frontiers in Immunology. April 2018. Volume 9. Article 754

9. Juan Salazar, María Sofía Martínez, et al. **C-Reactive Protein: An In-Depth Look into Structure, Function, and Regulation**. Review Article. Hindawi Publishing Corporation International Scholarly Research Notices Volume 2014, Article ID 653045, 11 pages
10. Gewurz H, Molde C, Siegel J, Fiedel B. **Proteína C reactiva y la respuesta de fase aguda**. Adv Intern Med (1982) 27:345-72
11. Omar Domínguez-Amorocho, Diana Patiño-Cuervo. **Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular**. Medicina & Laboratorio, Volumen 14, Números 9-10, Editora Médica Colombiana S.A., 2008
12. Francisco Capelini, Francisco Durazo Q. **La proteína C reactiva ultrasensible, un marcador de riesgo cardiovascular**. Rev Mex Patol Clin, Vol. 55, Núm. 2, pp 55-58 • Abril - Junio, 2008
13. Márcio da Silva Campista et al. **From Echocardiographic Evaluation to Biomarkers Measurement: The Role of Myocardial Dysfunction in Mortality Associated with Sepsis**. Review Article. International Journal of Cardiovascular Sciences. 2018.
14. Gustavo Rolando, Emilio Daniel Valenzuela Espinoza, et al. **Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock**. Original Article. Rev Bras Ter Intensiva. 2015;27(4):333-339
15. Joseph R. Paonessa et al. **Hyperdynamic left ventricular ejection fraction in the intensive care unit**. Research Article. Critical Care (2015) 19:288
16. I.Narváez, A. Canabal et al. **Incidence and evolution of sepsis-induced cardiomyopathy in a cohort of patients with sepsis and septic shock**. Original Article. Med Intensiva. 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC.
17. Ryota Sato and Michitaka Nasu. **A review of sepsis-induced cardiomyopathy**. Review Article. Journal of Intensive Care (2015) 3:48
18. José de Jesus Rincón Salas. **Ecocardiografía Clínica en el paciente crítico**. Primera edición. México 2014, ZarPra Ediciones.

19. Catherine Otto Marta Sitges Carreño. **Guía práctica de ecocardiografía**. Elsevier España, S.L.U. 1ª ed., 1ª imp. (03/01/2012), 440 páginas.
20. Manual Beckman Coulter Sistema SYNCHRON Hoja de Información Química A18484 AC. CRP, **Proteína C reactiva**. Mayo 2007 Beckman Coulter, Ing.

11. ANEXOS

ANEXO 1

Hoja de Recolección de Datos

						
HOSPITAL GENERAL LA VILLA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS						
FEVI Y PROTEÍNA C REACTIVA COMO PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA						
NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____						
UNIDAD HOSPITALARIA: _____ NHC: _____ No. CAMA: _____						
FECHA DE INGRESO: _____						
DIAGNÓSTICOS DE INGRESO: _____ _____ _____ _____						
CRITERIOS DE SEPSIS: SI () NO ()						
<table border="1" style="width: 100%;"><thead><tr><th style="background-color: #008080; color: white;">PARAMETROS A LAS 24 HS</th><th style="background-color: #008080; color: white;">PARAMETROS A LOS 7 DÍAS</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="2">PROTEÍNA C REACTIVA (mg/dL)</td></tr><tr><td colspan="2">FEVI (%)</td></tr></tbody></table>	PARAMETROS A LAS 24 HS	PARAMETROS A LOS 7 DÍAS	PROTEÍNA C REACTIVA (mg/dL)		FEVI (%)	
PARAMETROS A LAS 24 HS	PARAMETROS A LOS 7 DÍAS					
PROTEÍNA C REACTIVA (mg/dL)						
FEVI (%)						
CARDIOMIOPATIA SEPTICA: SI () NO ()						
FECHA DE EGRESO: _____						
DIAGNÓSTICOS DE EGRESO: _____ _____ _____ _____						

ANEXO 2

Equipo, reactivo para Proteína C Reactiva Y Valores de Referencia de PCR del Hospital General La Villa



**VALORES DE REFERENCIA DE PROTEÍNA C REACTIVA
HOSPITAL GENERAL LA VILLA**

INFORME DE RESULTADOS

Foi estabelecida a equivalência entre os Sistemas SYNCHRON LX e UniCel DxC 600/800. Os resultados das análises químicas obtidos por estes sistemas são concordantes. Podem ser mostrados dados de sistemas representativos.

INTERVALOS DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia en base a la población de pacientes. Los intervalos de referencia listados a continuación provienen de la literatura y de un estudio realizado en los Sistemas SYNCHRON.⁶

Tabla 2.0 Intervalos de referencia

INTERVALOS	TIPO DE MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES S.I.
Literatura	Suero o plasma	< 1,0 mg/dL	< 10,0 mg/L
SYNCHRON	Suero o plasma	< 1,0 mg/dL	< 10,0 mg/L

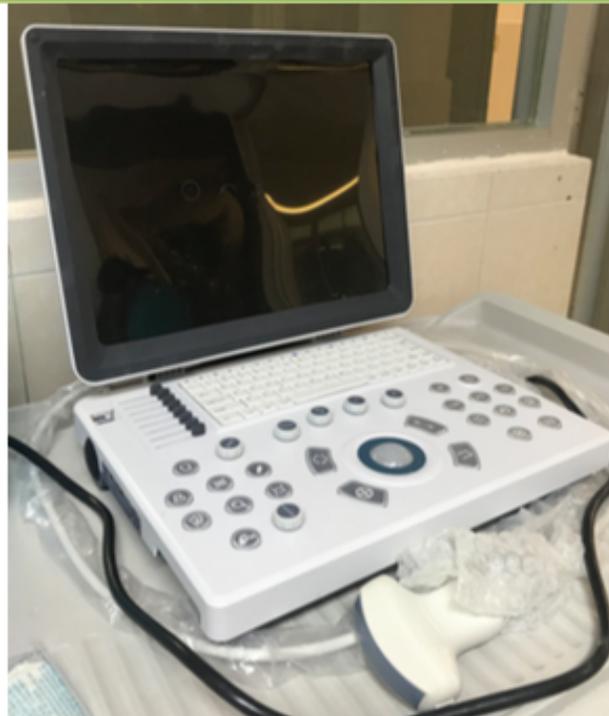
Valor mínimo: 0 mg/dL

Valor máximo: 6 mg/dL

ANEXO 2.1

Equipo de Ultrasonido del Hospital General La Villa

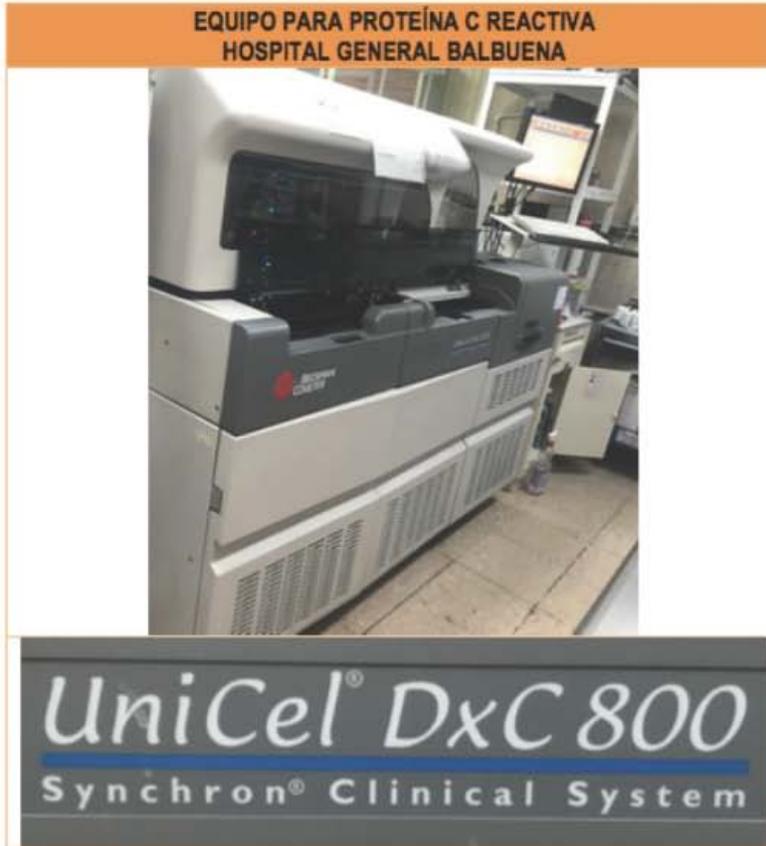
**EQUIPO DE ULTRASONIDO DE LA UCI
HOSPITAL GENERAL LA VILLA**



Modelo: SONOMEDIC MARSHALL M9

ANEXO 3

Equipo, reactivo para Proteína C Reactiva Y Valores de Referencia de PCR del Hospital General Balbuena



**TIPOS DE REACTIVO PARA PROTEÍNA C REACTIVA
HOSPITAL GENERAL BALBUENA**

<p>REACTIVO PARA PROTEINA C REACT 465131 REG.0655R2010 SSA</p> <p><small>C - Reactive Protein Reagent/CEP Calibrator SynchronSystem REACTIVO PARA DETERMINAR PROTEÍNA C Fabricado por: BECKMAN COULTER INC. 3575 FALCON AVENUE CARLSBAD, CA 92008, USA. Importado y Distribuido por: SICPA, S.A. DE C.V. Carr. Mérida - San José Km 20.5, Badajoz A.M., Yucatán Méx. 1 - 91 Fresno, Jalisco, CP 34716, Ciudad Guzmán, Jalisco. Este tipo "ASSETS DE DIAGNOSTICOS DE VITRO" "PARA USO EXCLUSIVO EN LABORATORIOS CLINICOS O DE GABINETES" Código: Lote: 8006066// Proyecto:</small></p> <p style="text-align: right;">Caducidad: 31/07/2020 Empaque: Caja</p> <p>281892</p>	<p>CALIBRADOR 5 PLUS PARA ASO 469965 REG.0878R2010 SSA</p> <p><small>ABARCADO POR BECKMAN COULTER INC. 128 WEST 101 STREET, BURLINGAME, FLORIDA U.S.A. HECHO EN U.S.A. DISTRIBUIDO POR SICPA S.A. DE C.V. 17 DE OCTUBRE # 80 CALLE ESCOBARON C.P 11000 DEL. MODEL ADALAZ, MEXICO D.F. "LEER INSTRUCTIVO ANEXO" "ASSETS DE DIAGNOSTICOS DE VITRO" "PARA USO EXCLUSIVO EN LABORATORIOS CLINICOS O DE GABINETES" Cliente: Lote: 81704004// Proyecto:</small></p> <p style="text-align: right;">Caducidad: 31/06/2019 Empaque: Caja</p> <p>240606</p>	<p>SYNCHRON Systems CAL 5 PLUS Calibrator 5 Plus</p> <p style="text-align: right;">IVD REF 469965</p> <p>For calibration of ASO-, CRP and CRPH on UniCel Dx-C. Contents: 2 x 2.0 mL CAL 5 Plus, 1 Value Assignment Sheet, 1 Calibrator Diskette. Reactive Ingredients: Human Based Material 2.00 mL.</p> <p>Calibrador 5 Plus para Sistemas SYNCHRON. Para la calibración de ASO-, CRP y CRPH en UniCel Dx-C. Contenido: 2 x 2.0 mL. Cal 5 Plus, 1 Hoja de valores asignados, 1 disquete del Calibrador.</p> <p>Kalibratör 5 Plus için SYNCHRON Sistemleri. UniCel Dx-C'de ASO-, CRP ve CRPH'nin kalibrasyonu içindir. İçinçakiller: 2 x 2,0 mL. CAL 5 Plus, 1 Değer Belirleme Sayfası, 1 Kalibratör Disketi.</p>
--	--	--

VALORES DE REFERENCIA DE PROTEÍNA C REACTIVA HOSPITAL GENERAL BALBUENA

INFORME DE RESULTADOS

Foi estabelecida a equivalência entre os Sistemas SYNCHRON LX e UniCel DxC 600/800. Os resultados das análises químicas obtidos por estes sistemas são concordantes. Podem ser mostrados dados de sistemas representativos.

INTERVALOS DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia en base a la población de pacientes. Los intervalos de referencia listados a continuación provienen de la literatura y de un estudio realizado en los Sistemas SYNCHRON.⁶

Tabla 2.0 Intervalos de referencia

INTERVALOS	TIPO DE MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES S.I.
Literatura	Suero o plasma	< 1,0 mg/dL	< 10,0 mg/L
SYNCHRON	Suero o plasma	< 1,0 mg/dL	< 10,0 mg/L

Valor mínimo: 0 mg/dL

Valor máximo: 6 mg/dL

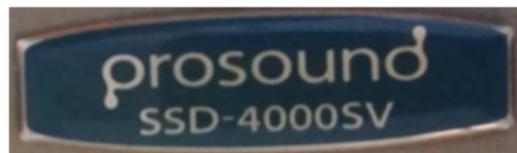
ANEXO 3.1

Equipo de Ultrasonido del Hospital General Balbuena

EQUIPO DE ULTRASONIDO DE LA UCI HOSPITAL GENERAL BALBUENA

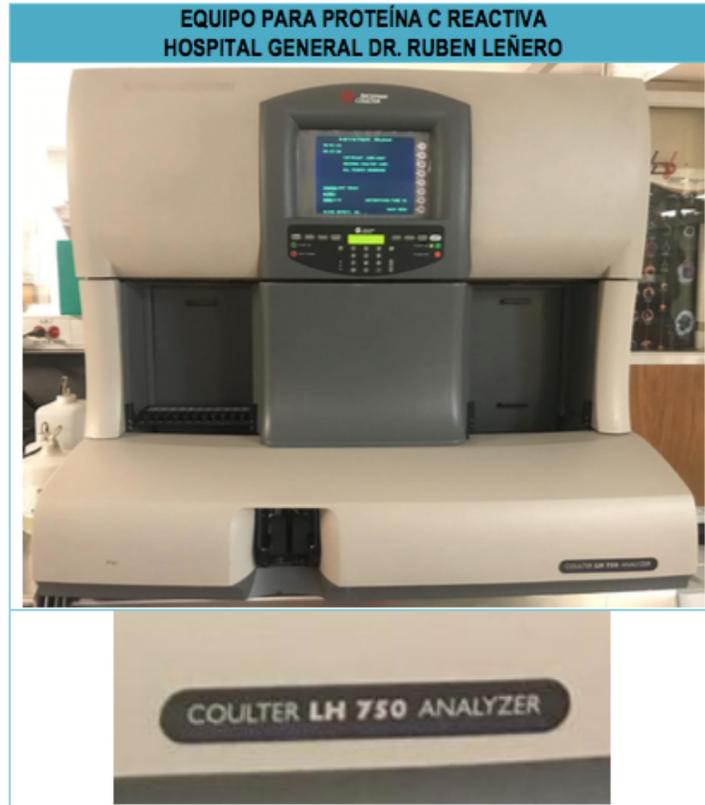


Modelo:



ANEXO 4

Equipo, reactivo para Proteína C Reactiva Y Valores de Referencia de PCR del Hospital General Dr. Rubén Leñero



**VALORES DE REFERENCIA DE PROTEÍNA C REACTIVA
HOSPITAL GENERAL DR. RUBEN LEÑERO**

INFORME DE RESULTADOS

Foi estabelecida a equivalência entre os Sistemas SYNCHRON LX e UniCel DxC 600/800. Os resultados das análises químicas obtidos por estes sistemas são concordantes. Podem ser mostrados dados de sistemas representativos.

INTERVALOS DE REFERENCIA

Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia en base a la población de pacientes. Los intervalos de referencia listados a continuación provienen de la literatura y de un estudio realizado en los Sistemas SYNCHRON. ⁶

Tabla 2.0 Intervalos de referencia

INTERVALOS	TIPO DE MUESTRA	UNIDADES CONVENCIONALES	UNIDADES S.I.
Literatura	Suero o plasma	< 1,0 mg/dL	< 10,0 mg/L
SYNCHRON	Suero o plasma	< 1,0 mg/dL	< 10,0 mg/L

Valor mínimo: 0 mg/dL
Valor máximo: 6 mg/dL

ANEXO 4.1

Equipo de Ultrasonido del Hospital General Dr. Rubén Leñero

**EQUIPO DE ULTRASONIDO DE LA UCI
HOSPITAL GENERAL DR. RUBEN LEÑERO**

