



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"
MEDICINA INTERNA**

"Utilidad pronóstica del péptido natriurético atrial BNP y la escala de clase funcional de la New York Heart Association en sujetos con sepsis. Modelo predictor".

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DR. JORGE EDUARDO REYES TOVILLA

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA

DR. ANTONIO CRUZ ESTRADA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

ASESOR DE TESIS:

DR. ROGELIO ZAPATA ARENAS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

Ciudad de México, Agosto de 2019



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.

Tabla de contenido	
Lista de tablas.....	iii
Agradecimientos.....	v
Abreviaturas.....	vi
INTRODUCCIÓN	1
Epidemiología de la Sepsis	1
Definición de sepsis.....	3
Patogenia de sepsis	4
Cardiomiopatía por sepsis.....	8
Péptidos Natriuréticos	13
Escala NYHA	21
Hipótesis.....	23
Objetivo general	24
Objetivos específicos.....	24
Justificación.....	25
Material y métodos.....	26
Tipo y diseño del estudio.	26
Población y tamaño de la muestra.....	26
Recolección de datos y análisis de los resultados	30
Implicaciones Éticas del Estudio	30
Resultados	32
Modelo de progresión de sepsis a choque séptico.	37
Regresión logística para desarrollo de lesión renal aguda	38
Discusión	39
Conclusión.....	40
Bibliografía	41

Lista de tablas

Tabla 1. Factores que incrementan la readmisión a los 30 días

Tabla 2. Primer consenso sepsis

Tabla3. Sepsis- 3 y qSOFA

Tabla4. Clasificación funcional de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física.

Tabla 5. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Tabla 6. Variables y escalas de medición

Tabla 7. Características clínicas de la población

Tabla 8. Pacientes con sepsis que desarrollaron choque séptico en el grupo del Q3 de BNP

Tabla 9. Mortalidad de los pacientes con sepsis que desarrollaron choque séptico en el Q3 de BNP

Tabla 10. Análisis Univariado de Desarrollo Choque Séptico en pacientes con sepsis

Tabla 11. Análisis Univariado Mortalidad a los 30 días en pacientes con sepsis

Tabla 12. Variables de la ecuación de la regresión logística para el desarrollo de choque séptico de pacientes con sepsis.

Tabla 13. Modelo de progresión de Lesión Renal Aguda en pacientes con sepsis

LISTA DE FIGURAS Y GRAFICOS

Figura 1. Receptores intracelulares y de superficie celular que son responsables del reconocimiento de productos microbianos y señales de peligro endógenas.

Figura 2. Diagrama de presión/volumen del ciclo cardiaco normal y en choque séptico.

Figura 3. Mecanismos moleculares involucrados en la Disfunción mioárdica inducida por sepsis.

Figura 4.- Resumen de odds ratios de mortalidad en pacientes sépticos con elevación BNP o NT-proBNP

Figura 5.- Curva ROC para BNP, SOFA score y combinación de BNP y SOFA score como un predictor pronóstico para 90 días de mortalidad.

Agradecimientos

A mi familia, por su apoyo incondicional, a mi madre Maribel Tovilla, por apoyarme en mis locuras y las metas que me he propuesto, su apoyo ha sido fundamental en esta larga travesía de la Medicina y la Residencia, a mi padre Mateo Reyes, por sus consejos que siempre han clarificado mi mente en los días malos y también en los buenos, mis hermanos Fabiola y David, a mis tíos, Hazel, Carmita, María de Jesús, Fred, Aristides, a mi tío Alfonso que siempre me ha apoyado profesionalmente, Marcelino.

A la Dra. Isela Juárez porque confió siempre en mí formación profesional.

A mis amigos, Juan Diego, Alejandra, Fabio, César, Lorena que se convirtieron en mi familia y me apoyaron siempre, aprendí a ser mejor ser humano cada día gracias a ellos. A Walter y Paulina por apoyarme en este lugar, traer un poco de Tabasco a esta gran ciudad.

Al Doctor Zapata, mi tutor de tesis, que me apoyó y nos inculcó la disciplina, la medicina basada en evidencias y sobre todo que si uno desea realizar algo se puede a pesar de las vicisitudes de la vida. ¡Gracias por confiar en nosotros!

Al Dr. Cruz, nuestro maestro, nos enseñó más allá de la Medicina Interna, él es un libro abierto de la clínica que nos preparó no para ser Especialistas, sino verdaderos clínicos.

Al Hospital General de México, que sin duda me enseñó a ser Internista y a ser mejor Médico, ver en sus pacientes el dolor y la esperanza a la vez, sus aulas son a la cabecera del paciente y ahí es donde aún el método de enseñanza médica tradicional se combina con lo científico y con miras hacia el futuro.

A Dios, por su infinita misericordia, porque todo se lo debemos a Él. A Él sea la Gloria. Josué 1:5.

Abreviaturas

TAS: Tensión arterial Sistólica

TAD: Tensión arterial Diastólica

TAM: Tensión arterial media

FC: Frecuencia cardiaca

FR: Frecuencia respiratoria

°T: Temperatura

IMC: Índice de masa corporal

CA-125: Antígeno carbohidrato 125

BNP: péptido natriuretico auricular

PT: Proteínas Totales

TGO: Transaminasa Glutámico Oxalacética

TGP: Transaminasa Glutámico Piruvica

LDH: Lactato Deshidrogenasa

FA: Fosfatasa alcalina

GGT: Gamaglutamil transferasa

BT: Bilirrubina total,

BD: Bilirrubina directa,

BI: Bilirrubina indirecta

TP, Tiempo de Protrombina

INR, Índice internacional normalizado

TTPa: Tiempo de tromboplastina parcial activada

TT: Tiempo de trombina

LEU: Leucocitos totales

NEU: Neutrófilos totales

LINF: Linfocitos totales

MON: Monocitos totales

EOS: Eosinófilos totales

GR: Glóbulos rojos

Hgb: Hemoglobina

Hto: Hematocrito

VCM: Volumen corpuscular medio,

HCM: Hemoglobina corpuscular media,

CMHC: Concentración media de hemoglobina corpuscular,

PLAQ: Plaquetas totales

pH: potencial de hidrogeniones

PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono

PaO₂: Presión arterial de oxígeno.

IK: Índice de Kirby

HCO₃: Bicarbonato sérico

ECG: Escala de coma de Glasgow

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

NYHA: New York Heart Association

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

INTRODUCCIÓN

Epidemiología de la Sepsis

La palabra sepsis se deriva de la palabra griega para "descomposición" o "decadencia", y su primer uso documentado fue hace unos 2700 años en los poemas de Homero(1). La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.(2)

La carga epidemiológica mundial de la sepsis es difícil de determinar, se estima que más de 30 millones de personas se ven afectadas por la sepsis cada año en todo el mundo, lo que ocasiona 6 millones de muertes anuales. Las tasas de mortalidad por sepsis, según los datos de *Surviving Sepsis Campaign 2012*, fueron aproximadamente del 41% en Europa frente a aproximadamente el 28,3% en los Estados Unidos.(3) La mayoría de los datos que describen la incidencia de sepsis provienen de países de ingresos altos, donde 2.8 millones de muertes por año son atribuibles a la sepsis.(4) En el Reino Unido, la prevalencia informada de sepsis en cohortes derivadas de UCI es el 27% de todas las admisiones en UCI, mientras que la prevalencia es del 12% en los EE. UU.(5) Desde el primer consenso de Sepsis para definir los conceptos operaciones en 1991 (6), la mortalidad ha disminuido hasta cerca del 2009 cerca de 10% aproximadamente, sin embargo es importante mencionar que los ensayos clínicos han utilizado las definiciones de 1991, teniendo todos los datos epidemiológicos antes de la 3ª definición de sepsis, incluso los códigos CIE 9 y 10 aún con los términos antiguos. (7). Estas cifras son simplemente estimaciones porque el conocimiento sobre la incidencia y la mortalidad de la sepsis en los países de ingresos bajos y medios sigue siendo pobre debido a los escasos datos y la dificultad de generar estimaciones a nivel de la población en estas regiones.

La sepsis tampoco se registra en el informe sobre la carga mundial de la enfermedad publicado por la OMS y el Banco Mundial, que controla la incidencia, la mortalidad y los factores de riesgo de las enfermedades más importantes del mundo (8). Sin embargo los estudios hechos en esta década dilucidan la mejoría en el manejo y las estrategias de identificación de factores de riesgo así como su etiología. Las que destacan en primer lugar son las del tracto respiratorio, seguido de sepsis de origen abdominal, bacteremias y vías urinarias, además como factores de riesgo para desarrollar sepsis se encuentran cirugías de urgencia, enfermedad pulmonar obstructiva, cáncer, falla cardiaca, inmunosupresión y cirrosis, es de destacar que en este estudio internacional, la enfermedad renal crónica ni la diabetes mellitus fueron significativos estadísticamente con OR 0.98 IC(0.83,1.15) p Value 0.79 y OR 1.02 IC(0.87,1.20) pValue 0.81 (9); en el 2018, se reclutó a 7055 pacientes con sepsis de 14 hospitales europeos la edad, diabetes, falla cardiaca y la enfermedad hepática fue asociada con menos sobrevivida a los 90 días(10). Se han asociado algunos factores que incrementan la readmisión a los 30 días (Tabla 1) (11).

Tabla 1. Factores que incrementan la readmisión a los 30 días

Diabetes (OR, 1.07; 95% IC, 1.06, 1.08; p < .001)
Enfermedad pulmonar crónica (OR, 1.09; 95% IC, 1.07-1.10; p < .001)
Enfermedad renal crónica (OR, 1.12; 95% IC, 1.10,1.14; p < .001)
Insuficiencia cardiaca crónica (OR, 1.16; 95% IC, 1.14, 1.18; p < .001)
Alta puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson (OR, 1.27; 95% IC 1.24, 1.29; p < .001)

Definición de sepsis

Tabla 2. Primer consenso sepsis definido como (6):

La respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a la infección, manifestada por al menos dos de los siguientes:

Temperatura de $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$

Frecuencia cardíaca de > 90 latidos por minuto

Frecuencia respiratoria de > 20 respiraciones por minuto o presión parcial de CO_2 de $< 32\text{mmHg}$

Recuento de glóbulos blancos de $> 12,000$ por ml o $< 4,000$ por ml, o $> 10\%$ de formas inmaduras (banda)

Sepsis grave

La sepsis asociada con disfunción orgánica, hipotensión o hiperfusión. Las anomalías de la hipoperfusión de los órganos terminales pueden incluir hiperlactataemia, oliguria o alteración del estado mental.

Choque séptico

La sepsis asociada con hipotensión y anomalías de perfusión a pesar de la reanimación adecuada de líquidos (volumen). Las anomalías de la perfusión incluyen acidosis láctica, oliguria o alteración aguda en el estado mental. Los pacientes con choque séptico que reciben terapia inotrópica o vasopresora aún pueden presentar anomalías de perfusión, a pesar de la falta de hipotensión.

$^{\circ}\text{C}$: grados centígrados, CO_2 : dióxido de carbono, mmHg: milímetros de mercurio, ml: mililitros.

Tercera definición de Sepsis

Entre enero del 2014 a enero del 2015 se reunieron los grupos de la European Society of Intensive Care Medicine y la Society of Critical Care Medicine para discutir los criterios del 2001, ya que la sensibilidad y la especificidad de los criterios de SIRS se cuestionaban, al igual que la afirmación de que la SIRS, la sepsis, la sepsis grave y el choque séptico se producen a lo largo de un continuo en lugar de entidades clínicas discretas (12, 13) . Por lo cual desde el 2016 las guías acuñan los conceptos de la siguiente manera (2):

Tabla 3. Sepsis-3 y qSOFA

Sepsis

Disfunción orgánica potencialmente mortal debido a una respuesta desregulada del huésped a la infección. Aparición marcada por el comienzo de cualquier disfunción orgánica alejada del sitio de la infección

Choque séptico

Un subconjunto de sepsis en el que las anomalías subyacentes circulatorias y celulares-metabólicas son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad. Definido operacionalmente como la necesidad de un tratamiento con vasopresores para mantener una presión arterial media de $> 65\text{ mmHg}$ y un aumento del nivel de lactato en plasma de $> 2\text{ mmoles}$ por litro.

quick Sequential Organic Failure Assesement

Frecuencia Respiratoria $\geq 22/\text{min}$

Alteración del estado mental (escala de coma de Glasgow ≤ 13 puntos)

Tensión arterial sistólica $\leq 100\text{ mmHg}$

Min: minutos, mmHg: milímetros de mercurio

Los criterios SIRS son más sensibles tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como en el entorno hospitalario, mientras que qSOFA (el grupo de trabajo recomendó el uso de "SOFA rápido" o qSOFA(2)), es más específico en ambos entornos y un mejor predictor de mortalidad. qSOFA supera a SIRS cuando se trata de predecir la mortalidad, aunque carece

de superioridad para predecir la mortalidad en los pacientes con DE más enfermos que requieren atención en la UCI (14), la discriminación de la mortalidad hospitalaria para qSOFA fue un AUC de 0,74 con un IC del 95% de 0,66, 0,81 y para SIRS un AUC de 0,59; IC del 95% de 0.51, 0.67 (15).

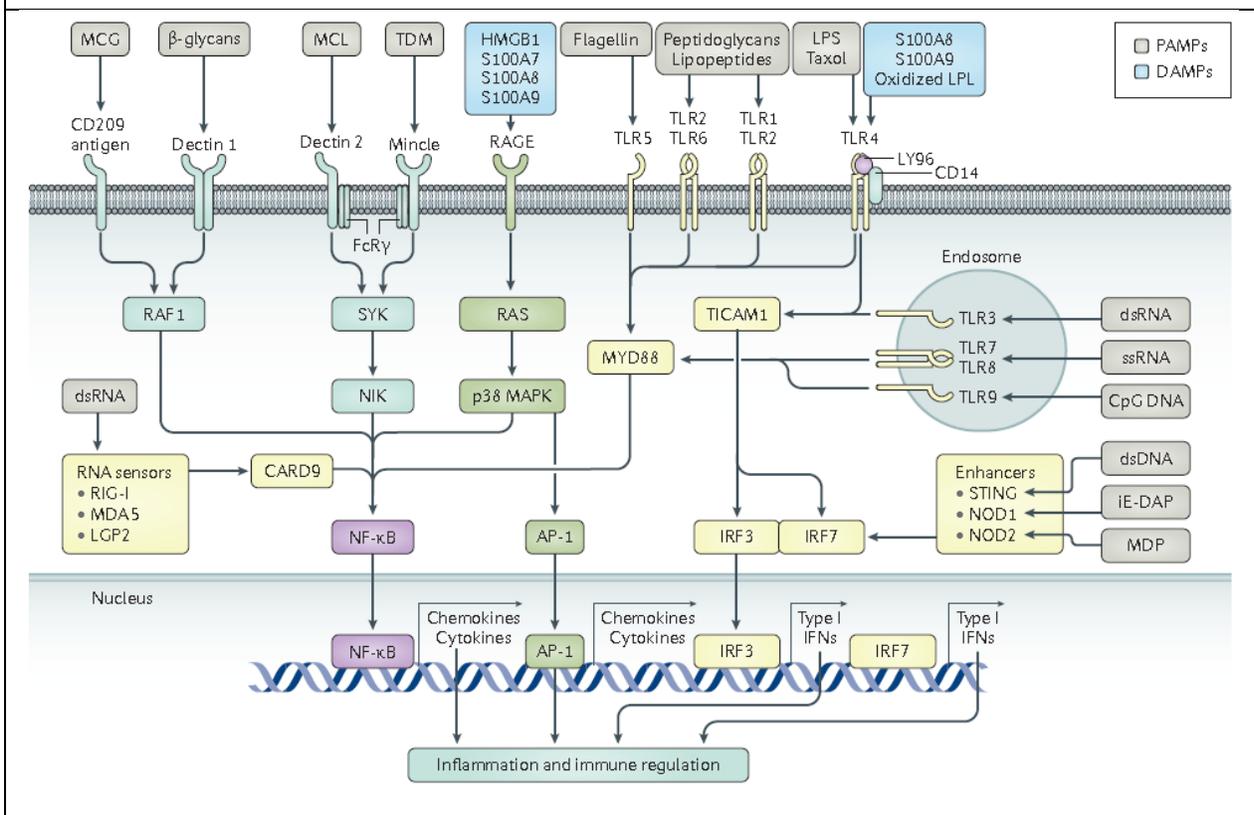
Patogenia de sepsis

Respuesta celular a la Sepsis

El primer paso en el inicio de la respuesta del huésped al patógeno es la activación de células inmunes innatas, constituidas principalmente por macrófagos, monocitos, neutrófilos y células asesinas naturales. Esto ocurre a través de la unión de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP en sus siglas en inglés de pathogen-associated molecular patterns), como endotoxinas bacterianas y β -glucanos fúngicos a receptores de reconocimiento de patrones específicos, en estas células. Otra fuente de dicha interacción son los patrones moleculares asociados al daño (DAMP por sus siglas en inglés damage-associated molecular patterns) que pueden ser material intracelular o moléculas liberadas de células huésped muertas o dañadas, como el ATP (Adenosin Trifosfato) y el ADN (ácido desoxirribonucleico) mitocondrial. Estos se unen a receptores específicos en monocitos y macrófagos, tales como receptores tipo toll (TLR toll-like receptors), receptores de leptina de tipo C, receptores de tipo NOD (dominio de oligomerización de unión a nucleótidos del inglés nucleotide-binding oligomerization domain) y receptores similares a RIG-1 (gen 1 inducible por ácido retinoico del inglés retinoic acid inducible gene 1). Esto resulta en la activación de vías de transducción de señales intracelulares que causan la transcripción y liberación de citoquinas proinflamatorias como $\text{TNF}\alpha$, IL-1 e IL-6. Además, algunos de los receptores de reconocimiento de patrones, como el grupo receptor de tipo NOD, pueden agregarse a complejos de proteínas más grandes llamados inflamasomas que participan en la producción de citoquinas cruciales, como la IL-1 β , la IL-18 y las caspasas, todos implicados en la muerte

celular programada. Las citocinas proinflamatorias causan la activación y proliferación de leucocitos, la activación del sistema del complemento, la regulación positiva de las moléculas de adhesión endotelial y la expresión de quimioquinas, la producción de factor tisular y la inducción de reactantes de fase aguda hepática (1).

Figura 1. Receptores intracelulares y de superficie celular que son responsables del reconocimiento de productos microbianos y señales de peligro endógenas



CARD9, proteína 9 que contiene el dominio de reclutamiento de caspasa; dsADN, ADN de doble cadena; ARNbc, ARN de doble cadena; FcRγ, receptor de Fcγ; HMGB1, proteína del grupo de alta movilidad B1; iE-DAP, ácido d-glutamil-meso-diaminopimélico; LGP2, laboratorio de genética y fisiología 2 (también conocido como DHX58); LPL, lipoproteína lipasa; LPS, lipopolisacárido; LY96, antígeno de linfocitos 96; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; MCG, glicoproteína que contiene manosa; MDA5, proteína 5 asociada a la diferenciación del melanoma (también conocida como IFIH1); MDP, dipéptido de muramilo; MCL, lipoarabinomanano rematado en manosa; Mincle, también conocido como CLEC4E; MYD88, proteína de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88; NIK, quinasa inductora de NF-κB (también conocida como MAP3K14); NOD, dominio de oligomerización de unión a nucleótidos; RAF1, serina / treonina-proteína quinasa del protooncogén de RAF; RAGE, receptor específico del producto final de glicosilación avanzada; RIG-I, proteína del gen 1 inducible por ácido retinoico (también conocida como DDX58); ssRNA, RNA monocatenario; STING, estimulador de la proteína del gen interferón; SYK, tirosina quinasa del bazo; TDM, trehalosa-6,6'-dimicolato; TICAM1, molécula adaptadora que contiene el dominio TIR 1 (16).

Epigenética en sepsis

La epigenética se refiere a la regulación de la expresión génica no causada por cambios subyacentes en la secuencia del ADN (40). En los eucariotas, el ADN forma una estructura estable con octómeros de proteínas histonas; esta estructura estable se conoce como cromatina. La "apertura" de la estructura de la cromatina afecta la accesibilidad del ADN a los factores de transcripción y la ARN (ácido ribonucleico) polimerasa II, y por lo tanto es un factor clave para determinar la tasa de expresión del ARNm (ácido ribonucleico mensajero)(17). Los cambios epigenéticos, como la acetilación de histonas, es un proceso clave involucrado en la regulación de los genes de respuesta inflamatoria. La adición o eliminación de grupos acetilo está mediada por dos familias de enzimas antagónicas, histona acetiltransferasas (HAT) e histona deacetilasas (HDAC). Los niveles de acetilación de histonas se asocian con la expresión de citoquinas proinflamatorias y otros productos antimicrobianos. La pérdida de la acetilación de histonas durante la lesión pulmonar aguda puede conducir parcialmente a la sobreexpresión de las moléculas de adhesión y regular la permeabilidad endotelial. Pérdida de acetilación en los promotores de los genes *Angp1*, *Tek* y *Kdr* con funciones críticas tanto en *Tie2 / Angiopoietina* como en las cascadas de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF / VEGFR) en pulmones y órganos extrapulmonares en un modelo de sepsis de ratón (18). Los micro ARN, son pequeños ARN no codificantes que inhiben después de la transcripción la expresión génica de dianas complementarias. Por lo tanto, los microARN son frecuentemente multifuncionales, interactúan con transcriptomas específicos de tipo celular y regulan la traducción de múltiples productos génicos. Esto hace que los microARN sean dianas terapéuticas atractivas en la disfunción cardiovascular asociada a sepsis, que comprende una compleja serie de vías de señalización. El MicroRNA-155 (miR-155) está regulado al alza por una multitud de mediadores inflamatorios e infecciosos, que promueven la inflamación cardíaca y las lesiones en la miocarditis viral y la sobrecarga de presión (19).

Afectación a tejidos y órganos

A medida que la sepsis avanza de infección localizada a inflamación sistémica leve y al choque séptico, el sistema cardiovascular sufre importantes perturbaciones que son bien conocidas por los profesionales de cuidados intensivos. La preservación o mejora en el gasto cardíaco se produce a pesar de la disfunción biventricular aguda que puede durar más de una semana. El aumento de lactato en estos pacientes predice la mortalidad. Tradicionalmente, se ha pensado que esto refleja la hipoxia tisular como resultado de la hipoperfusión, una teoría que estimuló gran parte del enfoque terapéutico durante las últimas tres décadas para aumentar el suministro de oxígeno sistémico en el contexto de un gasto cardíaco normal alto. En la sepsis, se producen alteraciones profundas en el endotelio, que incluyen un aumento de la adhesión de leucocitos, cambio al estado procoagulante, vasodilatación y pérdida de la función de barrera, lo que conduce a una enfermedad generalizada y edema tisular. Los cambios endoteliales en la sepsis están asociados con una función de barrera alterada en otros órganos. Los capilares pulmonares más permeables dan como resultado la acumulación de edema rico en proteínas en los espacios intersticiales del pulmón, y en presencia de sepsis induce disfunción de la barrera epitelial alveolar fluyendo el líquido del edema intersticial hacia los alvéolos. Estos cambios provocan desajustes en la perfusión/ventilación, hipoxemia arterial y disminución de la compliance pulmonar: SDRA. La lesión renal aguda (LRA) es común en la sepsis grave y aumenta sustancialmente el riesgo de muerte. Aunque en el pasado la LRA por sepsis se ha atribuido a la reducción de la perfusión renal y la necrosis tubular generalizada, hay poca evidencia que respalde la idea de que alguno de estos mecanismos sea lo suficientemente común o grave en la sepsis para explicar el grado profundo de insuficiencia renal. Más bien, la LRA por sepsis parece implicar mecanismos más complejos y sutiles de la citoquina y la disfunción microvascular y tubular mediada por el sistema inmune (20). Los estudios post mortem de pacientes con LRA por sepsis revelaron lesión celular tubular heterogénea con vacuolización celular apical pero sin los rasgos

característicos de la apoptosis tubular extensa o necrosis encontrada en la lesión isquémica grave. Del mismo modo, la necrosis es infrecuente en la LRA por sepsis de tipo experimental (21).

Entre otras manifestaciones a nivel de órganos se encuentran en el tracto gastrointestinal, el aumento de la permeabilidad del revestimiento de la mucosa resulta tanto en la translocación bacteriana a través del pozo intestinal como en la autodigestión del intestino por enzimas lumbinales. En el hígado, hay una supresión del aclaramiento de bilirrubina que produce colestasis. Comúnmente se nota una alteración en la sepsis y es indicativo de disfunción del SNC. Los cambios endoteliales descritos anteriormente socavan la barrera hematoencefálica y causan la entrada de toxinas, células inflamatorias y citoquinas. Los cambios subsiguientes del edema cerebral, la interrupción del neurotransmisor, el estrés oxidativo y el daño de la materia blanca dan lugar a un espectro clínico de encefalopatía séptica que varía desde una confusión leve hasta delirio y coma (1, 20).

Cardiomiopatía por sepsis

La depresión miocárdica en sepsis ha tomado relevancia en los últimos años, ya que el corazón es solo una parte del sistema cardiovascular, que cambia constantemente en respuesta a los cambios hemodinámicos periféricos, por lo que es difícil distinguir entre la sepsis cardíaca directa y la respuesta cardíaca a los cambios en la precarga, la poscarga y la actividad neurohumoral que se producen durante la sepsis (p. ej., como resultado de catecolaminas exógenas, efectos simpáticos, efectos del óxido nítrico [NO]) (22). La insuficiencia cardíaca aguda se presenta en dos formas: de novo, es la primera aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca aguda, y como descompensación aguda de la insuficiencia cardíaca crónica. Una causa relativamente común de descompensación es una infección, que va de leve a grave y que en ocasiones se asocia con sepsis (23). Por lo tanto la

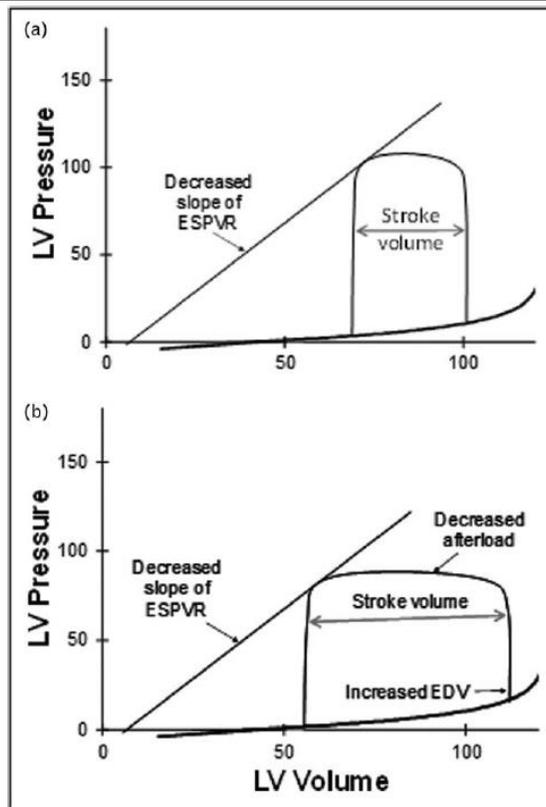
correcta discriminación entre insuficiencia cardiaca aguda con sepsis y cardiomiopatía por sepsis es el reto en estos últimos años.

Aunque numerosos estudios han demostrado evidencia de deterioro cardiovascular en pacientes con sepsis en los últimos 50 años, no existe una definición universalmente aceptada y se usa de manera indistinguible el término cardiomiopatía por sepsis, o disfunción miocárdica inducida por sepsis (24). El concepto inicial de SIMD (por sus siglas en inglés *sepsis-induced myocardial dysfunction*) provino del estudio de Parker y Parrillo et al. en 1984. Observaron que el 50% de los pacientes sépticos tenían disminución de la fracción inicial de eyección del ventrículo izquierdo (FE) con aumento del volumen medio sistólico final y diastólico final a pesar del índice cardíaco normal o elevado encontrado en todos los pacientes sépticos (25). Por lo tanto la SIMD se define como como una disminución reversible en la FE de ambos ventrículos con dilatación ventricular (disfunción global: sistólica y diastólica) y menor respuesta a la reanimación con líquidos y catecolaminas (22, 24). La disfunción miocárdica inducida por sepsis ocurre en un cuarto a la mitad de todos los pacientes adultos con choque séptico (26). Hasta en el 60% de los pacientes con choque séptico la FE se reduce durante los primeros 3 días de tratamiento, con una tasa de mortalidad del 15%. Sin embargo, la incidencia de disfunción sistólica del VI depende del momento de la evaluación; de hecho, la vasoplegia y la poscarga del VI se corrigen durante la reanimación y el tratamiento iniciales, desenmascarando así la cardiomiopatía séptica(27) .

La disminución del volumen intravascular que se observa en los estados sépticos se debe a la hipovolemia absoluta o relativa. Ambas condiciones pueden ser responsables de la reducción de la precarga, que, a su vez, representa un factor fundamental que influye en la función miocárdica en pacientes sépticos. La disminución del tono vascular suele asociarse con resistencia sistémica reducida, principalmente en el tracto mesentérico (vasos resistivos). Esta afección puede enmascarar temporalmente la depresión miocárdica, lo que permite

preservar la función sistólica del ventrículo izquierdo a pesar de la depresión miocárdica. De hecho, la FEVI refleja el acoplamiento entre la poscarga del VI y la contractilidad del VI; en el choque séptico, cuando el tono arterial está muy deprimido, se puede observar una FEVI normal, a pesar de la contractilidad intrínseca del VI gravemente dañada. Estas alteraciones en la resistencia sistémica se relacionan principalmente con el desequilibrio entre los factores vasoconstrictor y vasodilatador. En pacientes sépticos, la hiporrespuesta vascular (un estado definido por la respuesta de presión disminuida a los agentes vasopresores) ocurre muy a menudo(22).

Figura 2. Diagrama de presión/volumen del ciclo cardiaco normal y en choque séptico



(a) La disfunción miocárdica inducida por sepsis se manifiesta inicialmente como una disminución de la contractilidad, como lo indica la baja pendiente de la relación presión volumen al final de la sístole (*end-systolic pressure volume relationship* ESPVR), que inicialmente da como resultado un bajo volumen sistólico.

(b) Sin embargo, varios mecanismos compensatorios ayudan a restaurar el volumen sistólico y dan como resultado un shock séptico hiperdinámico con un volumen sistólico elevado. La poscarga disminuida permite una expulsión adicional a un volumen sistólico más pequeño. El aumento del volumen diastólico final (*end diastolic volumen* EDV) ocurre debido a la reanimación con volumen y también puede ocurrir como resultado del aumento del compliance diastólico (un cambio de la relación del volumen de la presión diastólica final hacia abajo y hacia la derecha). Finalmente, las catecolaminas infundidas pueden aumentar la contractilidad, que es un cambio hacia arriba y hacia la izquierda del ESPVR (28).

Una característica cardinal de la cardiomiopatía por sepsis es su aparente reversibilidad, y muchos estudios informan que la función cardíaca de los pacientes se recuperó completamente a su estado premórbido. La resonancia magnética cardíaca ha detectado cambios que sugieren edema miocárdico o estado metabólico alterado, patrón distinto del observado con isquemia y necrosis, siendo el primero compatible con la reversibilidad. Por lo tanto, algunos teorizan que la cardiomiopatía por sepsis representa un estado de "hibernación" protectora, como se ha demostrado en subconjuntos de pacientes con isquemia miocárdica aguda. También se ha descrito el patrón de takotsubo reversible, no entendido completamente, en pacientes sépticos (29).

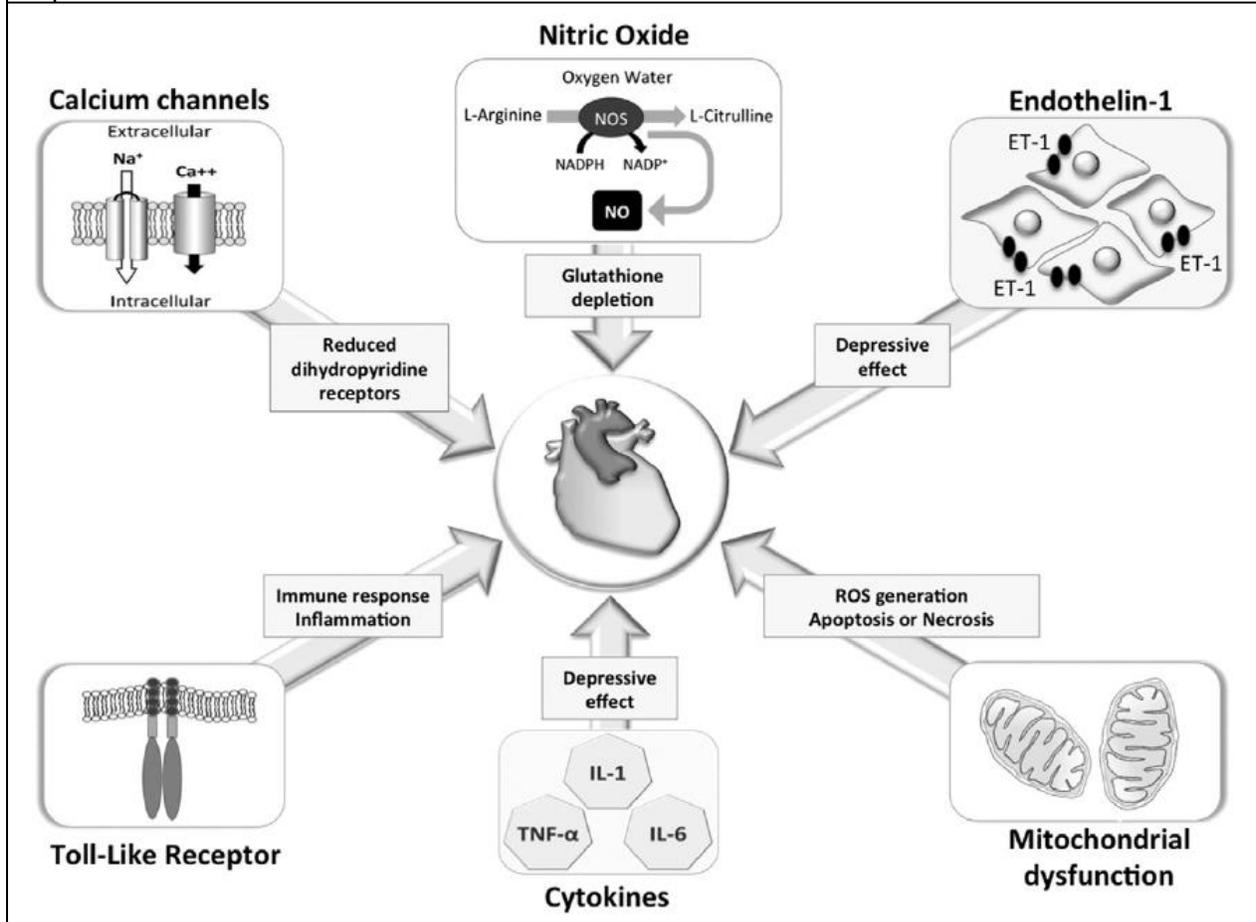
Mecanismos moleculares

La disfunción mitocondrial desempeña un papel clave en la patogénesis de la sepsis, como lo sugieren los datos múltiples, especialmente del hígado y el músculo esquelético. Además de los efectos de NO (óxido nítrico) en la función mitocondrial discutidos anteriormente, los estudios en el miocardio han demostrado el desarrollo de inhibición no competitiva de la citocromo C oxidasa durante la sepsis. Esta inhibición podría interrumpir la fosforilación oxidativa, lo que lleva a depresión miocárdica asociada con sepsis. Aunque el agotamiento de la energía miocárdica podría explicar la disfunción miocárdica durante la sepsis, existe cierta evidencia en contra de esta hipótesis; de hecho, un estudio experimental mostró que los niveles de energía libre intracelular en los miocitos se mantuvieron a pesar del aumento en el trabajo miocárdico. El estrés oxidativo se produce cuando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y los mecanismos de protección antioxidante están desequilibrados. Las endotoxinas pueden inducir la producción de ROS por las mitocondrias. No está claro si el ciclo de autoamplificación de la generación de ROS induce a disfunción mitocondrial, o si el estrés oxidativo inicia la disfunción mitocondrial y la liberación de ROS. La generación reactiva de especies de oxígeno en cardiomiocitos de corazones tratados con endotoxinas se

asocia con contracción cardíaca alterada y el consumo de oxígeno. El daño mitocondrial mediado por el estrés oxidativo, por lo tanto, parece ser fundamental para la fisiopatología de la insuficiencia orgánica durante la sepsis, lo que sugiere un posible papel terapéutico para los antioxidantes. Se ha demostrado que la administración de compuestos eliminadores de superóxido previene las anomalías mitocondriales y mejora la función de la contractilidad cardíaca en modelos animales, pero no existen datos en humanos (22).

La disfunción miocárdica se debe a una inflamación intramiocárdica que involucra muchas vías paralelas de la respuesta inflamatoria séptica. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) expresados por bacterias y otros patógenos activan inicialmente la respuesta inflamatoria séptica a través de receptores tipo toll (TLR) y otros receptores inmunes innatos. Los cardiomiocitos expresan los TLR y por tanto, pueden responder directamente a los PAMP y también a los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) que surgen de una lesión tisular concurrente. La función ventricular mejora cuando se elimina TLR4 en cardiomiocitos. Otros receptores inmunes innatos activan el inflamasoma NLRP3, que produce la maduración y señalización de la interleucina (IL) -1 β . Esta vía puede ser modulada por una baja concentración de monóxido de carbono, que luego mejora la disfunción miocárdica inducida por sepsis (28). A nivel celular, estos cambios fueron acompañados por aumento de la proteólisis, el daño mitocondrial, el óxido nítrico desregulado, la regulación por disminución del adrenoceptor β y el mal manejo del calcio y, por lo tanto, todos han sido implicados en la activación de la disfunción miocárdica durante la sepsis. En el examen histológico, SCM aparece como infiltrado inflamatorio intersticial, con aumento de la deposición de colágeno, acumulación de lípidos en los intramiocitos, y ruptura de aparatos contráctiles. Sin embargo, las biopsias de tejido miocárdico de pacientes sépticos rara vez están disponibles en el contexto agudo, y la sangre periférica puede no reflejar con precisión el medio inflamatorio en el miocardio (30).

Figura 3. Mecanismos moleculares involucrados en la Disfunción mioárdica inducida por sepsis



Péptidos Natriuréticos

Los péptidos natriuréticos (PN) son una familia de hormonas con efectos pleiotrópicos, el sistema de péptido natriurético incluye péptido natriurético auricular (ANP por sus siglas en inglés *atrial natriuretic peptide*), péptido natriurético tipo B (BNP, por sus siglas en inglés de *brain natriuretic peptide*), péptido natriurético tipo C (CNP por sus siglas en inglés de *C-type natriuretic peptide*), péptido natriurético dendroaspis (DPN por sus siglas en inglés de *dendroaspis natriuretic peptide*) y urodilatina.(31).

ANP

El ANP se secreta principalmente en las aurículas en respuesta al estiramiento del miocardio. La serina proteasa transmembrana (Corin) divide el péptido pro en la forma activa de 28

aminoácidos; Corin es una serina proteasa que se encuentra principalmente en el miocardio y cuya función principal es escindir y, por lo tanto, activar pro-PN's, convirtiendo principalmente pro-ANP en ANP activo (32). La secreción de ANP es causada por el estiramiento de la pared auricular y ventricular debido a la presión transmural o la sobrecarga de volumen, y también se ve afectada por la edad, el sexo, la frecuencia cardíaca y la función renal. El ANP se distribuye en el seno coronario y luego a varios órganos diana. Mientras tanto, el β -ANP humano, un dímero antiparalelo de α -ANP, está presente en el corazón deficiente y tiene niveles elevados en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Además, la urodilatina es un NP de 32 aa de origen renal con función local en la regulación de la excreción renal de sodio y agua a través de la interacción con NPR-A. Esto se produce como una forma N-terminal 4-aa extendida de α -ANP-like γ -ANP después de la escisión de pro-ANP por una proteasa desconocida en los túbulos distales renales (31).

BNP

Descubierto por primera vez en el cerebro porcino, el BNP se almacena en gránulos auriculares con ANP, pero no en gránulos en el ventrículo. El BNP es secretado principalmente por el atrio normal. Sin embargo, como característica distintiva de la remodelación inadaptada del ventrículo izquierdo (VI), el BNP se secreta principalmente en el ventrículo cuando la función del VI es insuficiente y la pared cardíaca se estira debido a la presión transmural o la sobrecarga de volumen (31). En el ventrículo producen una molécula precursora, prepro-BNP, que consta de 134 aminoácidos; prepro-BNP se divide para producir la prohormona pro-BNP de 108 aminoácidos, que se divide nuevamente para producir las dos moléculas utilizadas como biomarcadores: el fragmento BNP C-terminal de 32 aminoácidos, que es la hormona activa, y el fragmento inactivo de 76 aminoácidos N-terminal, NT-proBNP, el BNP tiene una vida media de 15-20 minutos, mientras que la de NT-proBNP supera los 60 minutos (33).

Gen NPPB

El gen NPPB tiene los siguientes exones: exón 1 (5'-UTR, un péptido señal de 26-aa y 15 aa de secuencia proBNP), exón 2 (la mayoría de la secuencia proBNP) y exón 3 (terminal tirosina y 3'-UTR). Varias causas, como la hipoxia tisular, la presión transmural o la sobrecarga de volumen, inducen la transcripción del gen NPPB en el retículo endoplásmico para producir 134-aa preproBNP. Los factores de células proinflamatorias, que incluyen la interleucina-1 β , la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral- α , inducen la síntesis de BNP en cardiomiocitos, lo que sugiere la participación activa del sistema inmunitario en la regulación de la síntesis de péptidos natriuréticos. LA repetición AUUUA en 3'-UTR de ARNm de BNP hace que sea más fácil de degradarse que el ARNm de ANP. Después de eliminar el péptido señal de 26-aa, se produce proBNP de 108-aa y luego se escinde por secreción por furin (o corin) en el BNP1-32 activo (o BNP4-32), y el inactivo proBNP N-terminal de 76-aa (NT -proBNP)

Receptores

Se han identificado tres receptores de péptidos natriuréticos (NPRA, NPRB, NPRC) y se ha confirmado el ARNm de los tres en tejido cardíaco humano y de rata. La distribución de NPRA y NPRB es aproximadamente homogénea en el corazón de rata, con los receptores NPRC localizados principalmente en las aurículas. En la vasculatura, el subtipo NPRA es la forma principal que se encuentra en las células endoteliales, mientras que las células musculares lisas expresan predominantemente los receptores NPRB y NPRC (34). Tanto el NPRA y NPRB tienen una región de unión al ligando extracelular, una región que atraviesa la membrana, otra intracelular de GC (guanilato ciclasa) y una región de proteína quinasa (PKG) intracelular dependiente de GMPc (monofosfato de guanosina cíclico). Los NPR activados catalizan la conversión de trifosfato de guanosina (GTP) en cGMP. Como segundo mensajero intracelular, el cGMP activa la PKG y la fosfodiesterasa (PDE) para regular varias

vías, incluidos los canales iónicos, la fosforilación de proteínas, la translocación nuclear y la expresión génica, todos los cuales ejercen efectos biológicos (31).

El receptor C del péptido natriurético, que está codificado por el gen NPR3, es uno de los mecanismos clave para la eliminación de péptidos natriuréticos. NPRC tiene una homología significativa con los otros PNr, pero carece del dominio de la guanilato ciclasa intracelular que poseen otros receptores de péptidos natriuréticos. Se piensa principalmente que está involucrado en la internalización y eliminación de .péptidos natriuréticos (32).

Función del BNP

En la etapa temprana de la insuficiencia cardíaca, los NP brindan acciones compensatorias que incluyen no solo la natriuresis, la diuresis y la vasodilatación, sino también la inhibición de RAAS y SNS. En la insuficiencia cardíaca severa, los PN tienen efectos atenuados a pesar de los altos niveles de PN en plasma evaluados por los inmunoensayos actuales. Varias explicaciones posibles incluyen mayor degradación de los NP, menor bioactividad, una mayor secreción de las formas inactivas, mayor degradación de las GMPN y menor actividad del NPR-A debido a la desfosforilación y degradación del receptor (31).

Existe una gran cantidad de evidencia de que los niveles de BNP y la parte N-terminal biológicamente inactiva de su pro-hormona, NT-proBNP, se correlacionan bien con la gravedad de la insuficiencia cardíaca. Dado que funcionan como un indicador de aumento de la masa ventricular y un marcador sustituto para la insuficiencia cardíaca, el NT-proBNP y el BNP se consideran biomarcadores, es decir, parámetros biológicos que se miden y evalúan objetivamente como indicadores de procesos biológicos normales, procesos patógenos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica (35).

Además de la natriuresis, la diuresis y la vasodilatación, el BNP también tiene efectos directos sobre el corazón. El BNP puede proporcionar protección compensatoria, como la inhibición de

la apoptosis y la necrosis miocárdicas y la reducción de la hipertrofia cardíaca y la fibrosis. El BNP también puede modular la reacción inmune e inflamatoria a la lesión cardíaca. El BNP agota los monocitos, los linfocitos B y las células asesinas naturales en la sangre periférica. El BNP regula la quimiotaxis de los monocitos y la producción de moléculas inflamatorias por los macrófagos. El BNP puede promover la infiltración de neutrófilos cardíacos y la expresión de la metaloproteasa-9 después del infarto de miocardio (IM), y también tiene efectos directos en la remodelación de la matriz y la curación de heridas (31).

El BNP y NT-proBNP se incluyen en la definición de insuficiencia cardíaca, la concentración plasmática de PN puede emplearse como prueba diagnóstica inicial, especialmente en un contexto no agudo cuando no se dispone inmediatamente de ecocardiografía. La elevación de PN ayuda a establecer un diagnóstico inicial de trabajo para identificar a los pacientes que requieren pruebas cardíacas adicionales; los pacientes con concentraciones inferiores al valor de corte para excluir una disfunción cardíaca importante no requieren ecocardiografía. El límite superior de lo normal en el contexto no agudo para péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) es de 35 pg/ml y para la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B (NT-pro-BNP) es de 125 pg/ml; en el contexto agudo deben emplearse títulos más altos (BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/ml). Los valores diagnósticos se aplican igualmente a la IC-FEr y la IC-FEc; como media, los valores son más bajos en la IC-FEc que en la IC-FEr (36).

BNP en sepsis y choque séptico

Se han sugerido algunos marcadores de insuficiencia cardíaca, como el péptido natriurético tipo N-terminal pro-B (NTpro-BNP), para facilitar el diagnóstico de miocardiopatía séptica (área bajo la curva 0.66; IC 95% 0.46 -0.86; $P= 0.14$)(37). Un nivel plasmático de péptido natriurético de tipo B > 190 ng / L podría diferenciar a los sobrevivientes de los no sobrevivientes, con una sensibilidad del 70% (95% IC, 55-85) y una especificidad del 67%

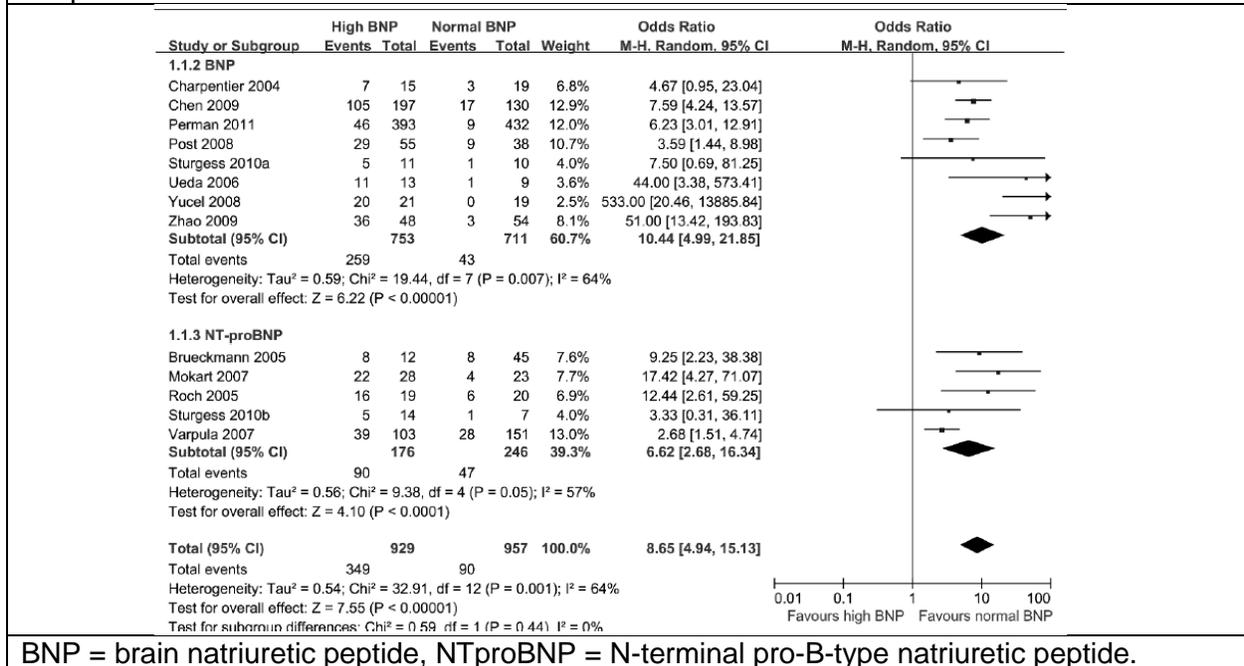
(95% IC, 51-83), la persistencia de niveles elevados de BNP en plasma aumentó significativamente el riesgo de muerte(38).

Se demostró en 13 pacientes críticamente enfermos y ventilados mecánicamente con shock séptico, así como 18 controles emparejados, tuvieron niveles elevados de BNP seguidos durante su estadía en la UCI. La comparación de los niveles plasmáticos de BNP en el ingreso en la ICU entre pacientes ($849,4 \pm 154,8$ pg / ml) e individuos sanos ($100 \pm 9,4$ pg / ml) mostró que los niveles plasmáticos de BNP en pacientes con choque séptico fueron significativamente mayores ($p < 0,05$). Para los pacientes que se recuperaron del choque séptico ($n = 9$), los niveles de BNP en plasma después de la recuperación (351.7 ± 136.6 pg / ml) fueron significativamente más bajos que en el ingreso en la UCI, pero se mantuvieron significativamente más altos que los niveles de BNP en niveles de sujetos sanos ($p < 0.05$) (39).

En un intento por predecir mortalidad en el departamento de urgencias, se encuentra que en pacientes con choque séptico, aquellos no sobrevivientes (1156 ± 1424.3), tienen niveles más altos que aquellos pacientes sobrevivientes con choque séptico (469.1 ± 761.8) $p < 0.01$ (40).

Así que durante años, se ha tratado de esclarecer la relación de niveles elevados de BNP y su relación con sepsis y choque séptico, como en el metaanálisis de Wang, donde se encuentra la relación de niveles elevados de BNP y su probable poder predictor de mortalidad, en la Figura 4 se observa que los niveles BNP elevados se asociaron con un riesgo significativamente mayor de mortalidad por todas las causas (OR 8.65, 95% IC 4.94, 15.13, $p < 0.00001$) (41).

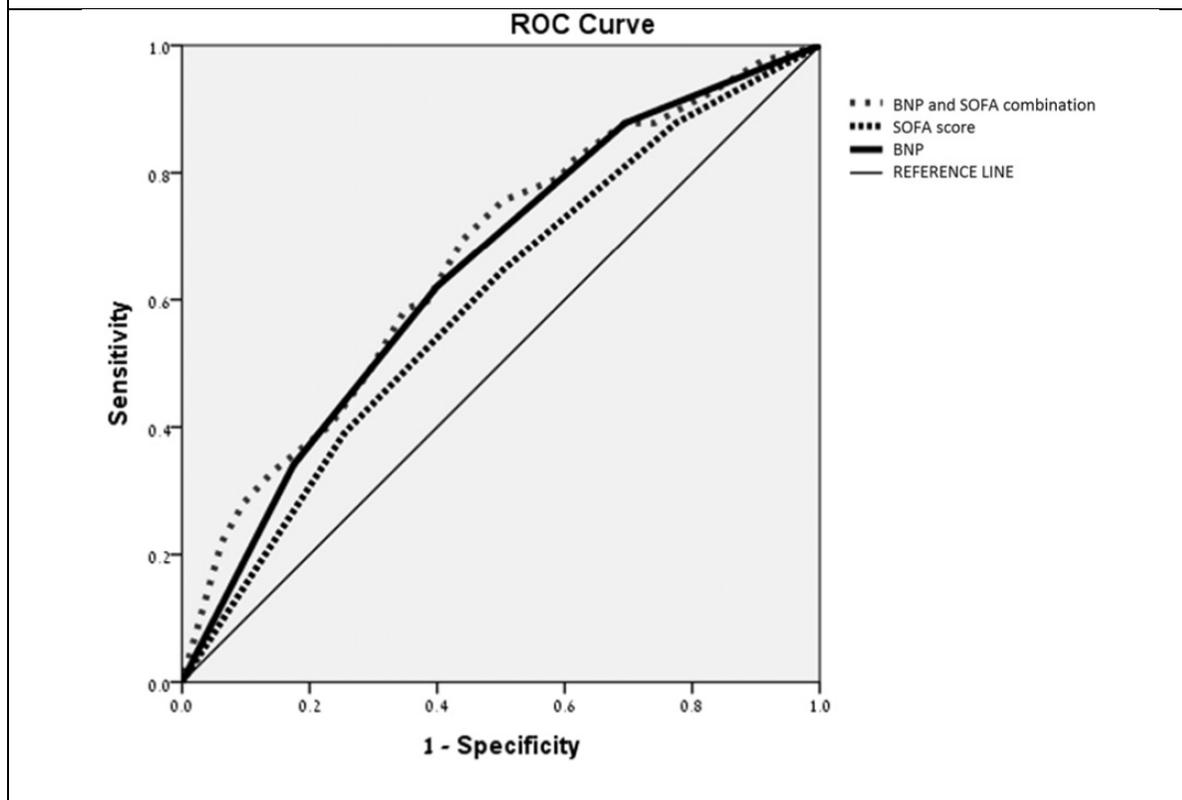
Figura 4.- Resumen de odds ratios de mortalidad en pacientes sépticos con elevación BNP o NT-proBNP.



BNP = brain natriuretic peptide, NTproBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

En un intento por normalizar o realizar un punto de corte de niveles de BNP en pacientes con sepsis (excluyendo pacientes con diagnóstico de falla cardiaca), se demuestra que con valores arriba de 1000 pg/ml, muestra mortalidad a los 90 días con OR 4.19, IC 95% de 1.77, 9.99 con $p < 0.001$; en este estudio se realizó una clasificación según puntos de corte, y aquel grupo de 500-1000 pg/ml, mostraba ya diferencias estadística, con un OR 2.65, IC 95% 1.11, 6.29, $p 0.027$, además en este estudio, se aplica SOFA score, que agregando valores de corte de BNP más la escala predictiva de mortalidad mediante una curva ROC con AUC 0.663 IC 95% 0.592, 0.734 (Figura 5) siendo que medir sólo el BNP muestra una AUC 0.646 IC 95% 0.575, 0.716 (42); si bien estos resultados hay que tomarlos con cautela, otro estudio ya comentado muestra un modelo similar de BNP mas SOFA score con una AUC 0.73 IC 95% 0.66, 0.80 (40).

Figura 5. Curva ROC para BNP, SOFA score y combinación de BNP y SOFA score como un predictor pronóstico para 90 días de mortalidad



Rivers y colegas midieron los niveles de BNP 0, 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 y 72 h después del ingreso en 252 pacientes con sepsis grave y shock séptico (aquí incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca crónica), y encontraron que los niveles elevados de BNP (>100 pg/mL) ocurrieron en el 42% y 69% de los pacientes en el momento de la presentación y a las 24 h. También encontraron que niveles de BNP >210 pg/ml a las 24 h era el indicador independiente más significativo de aumento de la mortalidad (sensibilidad 79% y especificidad 59%), y la mortalidad aumentó a medida que aumentaba el nivel de BNP. Por lo tanto, los niveles de BNP en serie pueden ser un complemento útil en la detección temprana, la estratificación, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes de alto riesgo (43).

Sin embargo, a pesar de los datos alentadores del BNP como marcador pronóstico, la heterogeneidad acerca del momento de la toma del BNP, así como el tipo de análisis que se realiza en el laboratorio, muestran una distribución muy amplia de la sensibilidad y

especificidad en cuanto a este biomarcador con sensibilidad del 0.84 IC 95%: 0.77, 0.89 y especificidad del 0.73 IC 95%: 0.65, 0.79, con una AUC 0.85 (0.8-0.88) (44).

Escala NYHA

La clasificación funcional de la New York Heart Association se ha empleado para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio. Sin embargo la gravedad de éstos no se correlacionan a bien con muchos de los parámetros de la función del ventrículo izquierdo, pero ha sido validada desde los años 70 del siglo pasado y es ampliamente usada en las guías de insuficiencia cardiaca por distintas sociedades de cardiología así como los grandes ensayos clínicos (36, 45).

Tabla 4. Clasificación funcional de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física.	
Clase I	Sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Cómodo en reposo pero una actividad menor que la ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase IV	Incapacidad de llevar a cabo cualquier actividad física sin sentir molestias. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar.

Dado que, tanto el BNP y la escala NYHA, son marcadores fáciles de registrar y sustentado fisiológicamente como indicadores agudos, este trabajo pretende evaluar su utilidad pronóstica en pacientes con sepsis, evaluando parámetros como la progresión a choque séptico.

Planteamiento del problema

En el Hospital General de México la sepsis es la tercera causa de ingreso intrahospitalario y la primera causa de muerte en el servicio de Medicina Interna. Su mortalidad esta relacionada con el desarrollo de choque. Existen estrategias que ayudan a identificar factores de progresión de la enfermedad con utilidad clinica. Consideramos que el uso del BNP y la escala de clase funciona cardiaca medida por NYHA podrian mostrar utilidad predictora para la progresión de la sepsis. Desconocemos su capacidad predictiva en nuestro medio.

Hipótesis

El BNP es una hormona que es secretada por el atrio normal. Sin embargo, como característica distintiva de la remodelación inadaptada del ventrículo izquierdo (VI), el BNP se secreta principalmente en el ventrículo cuando la función del VI es insuficiente y la pared cardíaca se estira debido a la presión transmural o la sobrecarga de volumen. Actualmente, es un marcador de insuficiencia cardíaca y se ha registra un aumento en sus valores en la miocardiopatía séptica causando por el estrés en la pared ventricular.

Por lo anterior, consideramos que los niveles sericos del BNP aumetarán en aquellos sujetos con sepsis que progresan a choque séptico, en comparación con los pacientes con sepsis que no tuvieron esta progresión y con peor clase funcional de la NYHA.

Objetivo general

Determinar la utilidad pronóstica del BNP en pacientes con sepsis y choque séptico del Hospital General de México.

Objetivos específicos

Realizar un modelo de progresión a choque séptico y mortalidad en pacientes con sepsis con BNP y NYHA.

Justificación

Existen bases fisiológicas y clínicas que apoyan la hipótesis de que el BNP y la clase funcional pueden tener capacidad predictora para el desarrollo de complicaciones y progresión de la sepsis en pacientes críticos. Sin embargo, no es clara la información al respecto y no se ha documentado en nuestro medio dicha asociación.

Este estudio permitirá generar conocimiento de eventos clínicos derivados de la presencia de sepsis y sus complicaciones en relación con los niveles séricos de BNP y se observará su relación con el riesgo de desarrollarlas.

Material y métodos

Tipo y diseño del estudio.

Estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal.

Población y tamaño de la muestra.

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

Tabla 5. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

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

Tabla 6. Variables y escalas de medición

<i>Variable de interés</i>	<i>Definición operacional</i>	<i>Tipo de variable</i>	<i>Unidad de medida</i>
<i>Ca-125_1</i>	<i>Valor de CA-125 en las primeras 24 hrs</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>U/mL</i>
<i>BNP_1</i>	<i>Valor de BNP en las primeras 24 hrs</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>pg/mL</i>
<i>Sepsis grave ingreso</i>	<i>Cumpla criterios de sepsis grave al ingreso</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Si/No</i>
<i>Choque séptico ingreso</i>	<i>Cumpla criterios de choque séptico al ingreso</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Si/No</i>
<i>Desarrollo choque séptico</i>	<i>Que cumpla criterios de choque séptico durante su evolución</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Si/No</i>
<i>Estadio NYHA</i>	<i>Estadio clínico según la clasificación NYHA al ingreso</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>I, II, III, IV</i>
<i>Mortalidad 30 días</i>	<i>Mortalidad por cualquier causa al día 30 desde su ingreso</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Murió/ no murió</i>
<i>Mortalidad días</i>	<i>Días a los cuales el paciente falleció después de su ingreso.</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Días</i>
<i>Edad</i>	<i>Años de vida cumplidos al ingreso</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Años</i>
<i>Tensión arterial</i>	<i>Valor de presión sanguínea</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmHg</i>
<i>Tensión arterial media</i>	<i>Valor de presión arterial media</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmHg</i>
<i>Frecuencia cardíaca</i>	<i>Numero de latidos cardiacos por minuto</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Latidos/minuto</i>
<i>Frecuencia respiratoria</i>	<i>Numero de respiraciones por minuto</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Respiraciones/minuto</i>
<i>Temperatura</i>	<i>Temperatura corporal</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>°C</i>
<i>Peso</i>	<i>Peso del paciente a su ingreso</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Kg</i>
<i>Talla</i>	<i>Altura del paciente al ingreso</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Metros</i>
<i>IMC</i>	<i>Relación del peso entre la talla al cuadrado</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Kg/m2</i>
<i>Glucosa</i>	<i>Valor sérico de glucosa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Urea</i>	<i>Valor de urea plasmática</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Creatinina</i>	<i>Valor de creatinina plasmática</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Ácido Úrico</i>	<i>Valor de ácido úrico plasmático</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Proteínas totales</i>	<i>Valor sérico de proteínas plasmáticas</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>
<i>Albumina</i>	<i>Valor sérico de albumina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>

<i>TGO</i>	<i>Valor sérico de transaminasa glutámico-oxalacética</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>TGP</i>	<i>Valor sérico de transaminasa glutámico-pirúvica</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>LDH</i>	<i>Valor sérico de lactato deshidrogenasa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>FA</i>	<i>Valor sérico de fosfatasa alcalina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>GGT</i>	<i>Valor sérico de gamaglutamil transferasa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>UI/L</i>
<i>BT</i>	<i>Valor sérico de bilirrubina total</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>BD</i>	<i>Valor sérico de bilirrubina directa</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>BI</i>	<i>Valor sérico de bilirrubina indirecta</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Sodio</i>	<i>Valor sérico de sodio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Potasio</i>	<i>Valor sérico de potasio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Cloro</i>	<i>Valor sérico de cloro</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mEq/L</i>
<i>Calcio</i>	<i>Valor sérico de calcio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Fosforo</i>	<i>Valor sérico de fosforo</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>Magnesio</i>	<i>Valor sérico de magnesio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mg/dL</i>
<i>TP</i>	<i>Tiempo de protrombina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>segundos</i>
<i>INR</i>	<i>Relación del tiempo de protrombina y el tiempo control</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	
<i>TTPa</i>	<i>Tiempo de tromboplastina parcial activado</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>segundos</i>
<i>TT</i>	<i>Tiempo de trombina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Segundos</i>
<i>Leucocitos</i>	<i>Valor plasmático de leucocitos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Neutrófilos totales</i>	<i>Valor plasmático de neutrófilos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Linfocitos totales</i>	<i>Valor plasmático de linfocitos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Monocitos totales</i>	<i>Valor plasmático de monocitos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Eosinófilos totales</i>	<i>Valor plasmático de Eosinófilos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>Glóbulos rojos</i>	<i>Cifra plasmática de eritrocitos totales</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10⁶ /uL</i>
<i>Hemoglobina</i>	<i>Valor plasmático de hemoglobina</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>

<i>Hematocrito</i>	<i>Porcentaje de glóbulos rojos plasmáticos</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Porcentaje %</i>
<i>VCM</i>	<i>Volumen corpuscular medio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>fL</i>
<i>HCM</i>	<i>Hemoglobina corpuscular medio</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>pg</i>
<i>CMHC</i>	<i>Concentración media de hemoglobina corpuscular</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>g/dL</i>
<i>Plaquetas</i>	<i>Cifra plasmática de plaquetas</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>1x10³ /uL</i>
<i>pH</i>	<i>Grado de acidez o alcalinidad plasmática</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>PaCO2</i>	<i>Presión arterial de bióxido de carbono</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmHg</i>
<i>PaO2</i>	<i>Presión arterial de oxígeno</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmHg</i>
<i>Índice de kirby</i>	<i>Relación entre la PaO2 y la fracción inspirada de oxígeno</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>HCO3</i>	<i>Valor plasmático de bicarbonato</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Lactato</i>	<i>Valor plasmático de lactato</i>	<i>Cuantitativa continua</i>	<i>mmol/L</i>
<i>Glasgow</i>	<i>nivel de consciencia según la escala de coma de Glasgow</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>Lesión renal aguda</i>	<i>Presencia de criterios de lesión renal aguda según la acute kidney injury network</i>	<i>Cualitativa nominal</i>	<i>Si/No</i>
<i>SOFA</i>	<i>Puntuación en la escala de falla orgánica secuencial</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Número absoluto</i>
<i>APACHE II</i>	<i>Puntuación en la escala de gravedad</i>	<i>Cuantitativa discontinua</i>	<i>Número absoluto</i>

Recolección de datos y análisis de los resultados

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

Implicaciones Éticas del Estudio

La participación del sujeto de estudio será voluntaria y previa aceptación y firma de consentimiento informado, se realizará el reclutamiento de sujetos en Hospitalización de Medicina Interna, urgencias o terapia intensiva, siendo su participación libre. En caso que el paciente no se encuentre en condiciones neurológicas para decidir por sí mismo, será el familiar responsable el encargado de la autorización de participación. Una vez aceptada su participación se le realizara determinación de los marcadores séricos de interés en 3 momentos: basal (en las primeras 24 horas), a las 72 horas y a las 144 horas de su ingreso hospitalario mediante la obtención de muestras sanguíneas por punción en brazo, cuyos riesgos, aunque mínimos son prácticamente locales, como la punción venosa traumática y aparición de un hematoma y en menor frecuencia flebitis. Debido a que no se realizaran

intervenciones procedimentales, farmacológicas ni modificaciones al tratamiento médico, no existe riesgo de afectar su evolución o respuesta al tratamiento por su participación en el estudio. Los datos obtenidos del paciente, familiar responsable y expediente clínico serán manejados totalmente de forma confidencial.

Resultados

Se estudiaron 56 sujetos con diagnóstico de sepsis con base a criterios Sepsis-3, de los cuales el 46.4% (26 sujetos) eran femenino con una mortalidad acumulada del 16.1% (9 casos) (Tabla 4).

Tabla 7. Características clínicas de la población

Género	N=56	(%)
Femenino	26	(46.4)
Masculino	30	(53.6)
Desarrolló choque séptico	11	(19.6)
BNP >226.1	7	(12.5)
Lesión Renal Aguda al momento del diagnóstico	23	(41)
Mortalidad a los 30 días	9	(16.1)

Se categorizó los valores de BNP al momento del ingreso por cuartiles considerando el Q3 (226.1) como el punto de corte para considerar otras demandas se realizó prueba de $X^2=2.731$, gl (1), $p=0.09$; OR 3.8 (IC 95% 0.718, 20.58; Tabla 5); con respecto a la mortalidad a 30 días se observó una frecuencia relativa 2 veces mayor en sujetos con un valor de BNP >226.1 con respecto a los valores inferiores, sin embargo no hubo significancia estadística ($p=0.31$); se observó que valores > 226.1 mostraba un OR 2.24 (IC 95% 0.387, 14.881; Tabla 9).

Tabla 8. Pacientes con sepsis que desarrollaron choque séptico en el grupo del Q3 de BNP

	No desarrolló Choque séptico	Desarrolló choque séptico	Total	OR	IC 95%
Total BNP >226.1	4	3	7	3.84	0.718-20.57
% dentro del BNP Q3	80.4%	19.6%	100%		
% dentro de desarrollo de choque séptico	8.9%	27.3%	12.5%		
% total	7.1%	5.4%	12.5%		

Tabla 9. Mortalidad de los pacientes con sepsis que desarrollaron choque séptico en el Q3 de BNP

	No falleció < 30 días	Falleció < 30 días	Total	OR	IC 95%
Total BNP >226.1	5	2	7	2.4	0.38-14.881
% dentro del BNP Q3	71.4%	28.6%	100%		
% dentro de desarrollo de choque séptico	10.6%	22.2%	12.5%		
Total	8.9%	3.6%	12.5%		

Tabla 10. Análisis Univariado de Desarrollo Choque Séptico en pacientes con sepsis

	Desarrolló choque séptico N= 11	No desarrolló choque séptico N= 45	p value
	Media (DE)	Media (DE)	
TAS	74.18 ± 28.85	100.33 ± 24.20	<0.001
TAD	46.36 ± 19.11	64.51 ± 14.99	<0.001
TAM	53.30 ± 21.88	76.47 ± 17.73	<0.001
FC	105.00 ± 16.18	90.53 ± 17.83	0.01
FR	23.27 ± 3.60	21.46 ± 4.92	0.25
Temperatura	33.45 ± 9.98	36.79 ± 0.88	0.02
Peso	62.09 ± 6.62	68.82 ± 15.70	0.03
Talla	1.60 ± 0.06	1.63 ± 0.07	0.24
IMC	23.29 ± 3.93	24.86 ± 4.61	0.30
Ca-125	239.72 ± 391.13	35.38 ± 56.21	0.11
BNP	345.16 ± 421.94	121.27 ± 201.43	0.11
Glucosa	161.36 ± 85.74	213.98 ± 140.91	0.12
Urea	88.99 ± 47.51	61.11 ± 41.97	0.05
Creatinina	1.75 ± 0.94	1.50 ± 1.25	0.53
Ácido Úrico	6.86 ± 2.14	6.53 ± 2.75	0.71
Proteínas	6.19 ± 0.85	6.24 ± 0.84	0.84
Totales			
Albúmina	1.94 ± 0.55	2.90 ± 1.69	0.07
TGO	89.36 ± 72.60	150.84 ± 600.72	0.73
TGP	68.45 ± 73.55	83.16 ± 212.63	0.82
LDH	299.81 ± 141.11	342.42 ± 557.43	0.79
FA	212.82 ± 184.76	140.93 ± 103.50	0.08
GGT	96.09 ± 48.67	120.80 ± 128.34	0.31
BT	1.89 ± 1.69	1.64 ± 1.80	0.67
Na	129.62 ± 5.01	131.36 ± 7.48	0.47
K	4.22 ± 1.41	3.91 ± 0.84	0.50
Cl	98.64 ± 7.35	97.71 ± 9.45	0.76
Ca	8.81 ± 3.08	8.17 ± 0.87	0.51
P	4.40 ± 1.57	3.83 ± 1.67	0.30
Mg	2.07 ± 0.66	1.94 ± 0.42	0.44
TP	16.20 ± 3.19	13.13 ± 2.74	0.00
INR	1.35 ± 0.29	1.12 ± 0.19	0.03
TTPa	35.33 ± 8.65	28.39 ± 8.10	0.01
TT	16.93 ± 4.86	16.28 ± 2.56	0.53
Leucocitos	22981.82 ± 14115.51	16975.56 ± 10924.14	0.21
Neutrófilos	18230.91 ± 13869.95	13398.00 ± 6230.10	0.28
Linfocitos	1092.73 ± 330.39	1229.56 ± 740.23	0.36
Monocitos	710.91 ± 520.66	658.62 ± 435.67	0.73
Eosinófilos	67.27 ± 112.16	44.44 ± 253.66	0.77
Glóbulos	3744545.45	4165555.56	0.13
Rojos	± 7718466.66	± 826084.83	
Hemoglobina	10.14 ± 2.41	12.03 ± 2.46	0.02
VCM	79.57 ± 8.03	86.69 ± 7.39	0.00
HCM	27.05 ± 2.79	28.93 ± 2.60	0.03
Plaquetas	286272.73	281111.11	0.91
	± 114423.85	± 150637.46	
pH	7.30 ± 0.24	7.38 ± 0.09	0.30

PaCO2		29.25 ± 13.84	33.60 ± 7.76	0.16
PaO2		67.54 ± 35.80	46.86 ± 18.46	0.09
Índice de Kirby	de	272.73 ± 114.03	189.52 ± 61.80	0.03
Bicarbonato		15.92 ± 6.55	20.44 ± 5.17	0.01
Lactato		4.89 ± 6.41	2.54 ± 1.53	0.25
SOFA		7.27 ± 3.52	4.69 ± 2.49	<0.001
APACHE II		18.54 ± 6.72	12.11 ± 6.51	<0.001
Logaritmo BNP		5.06 ± 1.37	4.04 ± 1.16	0.01

Tabla 11. Análisis Univariado Mortalidad a los 30 días en pacientes con sepsis

	Mortalidad < 30 días N= 9	Sobrevivieron a los 30 días N= 47	
	Media (DE)	Media (DE)	p value
TAS	90.06 ± 42.60	96.06 ± 23.50	0.72
TAD	57.77 ± 27.28	61.55 ± 15.03	0.69
TAM	68.66 ± 32.13	72.55 ± 18.06	0.73
FC	100.44 ± 21.16	92.02 ± 17.66	0.20
FR	27.22 ± 7.41	20.78 ± 3.20	0.03
Temperatura	32.97 ± 11.11	36.74 ± 0.86	0.33
Peso	61.44 ± 9.13	68.66 ± 15.19	0.72
Talla	1.60 ± 0.09	1.63 ± 0.07	0.22
IMC	22.86 ± 3.92	24.87 ± 4.57	0.22
Ca-125	260.30 ± 436.37	40.13 ± 56.80	0.16
BNP	268.92 ± 385.86	145.39 ± 242.37	0.37
Glucosa	183.89 ± 114.85	207.43 ± 136.88	0.63
Urea	78.03 ± 54.26	64.39 ± 42.21	0.40
Creatinina	1.80 ± 0.90	1.50 ± 1.24	0.48
Ácido Úrico	6.65 ± 2.31	6.58 ± 2.70	0.94
Proteínas Totales	6.40 ± 0.73	6.20 ± 0.86	0.53
Albúmina	2.63 ± 1.13	2.73 ± 1.66	0.86
TGO	76.00 ± 57.75	150.79 ± 587.84	0.70
TGP	39.67 ± 39.32	88.04 ± 209.31	0.49
LDH	355.55 ± 185.79	330.89 ± 543.88	0.89
FA	132.89 ± 27.56	159.30 ± 135.69	0.56
GGT	86.89 ± 75.19	121.51 ± 123.32	0.42
BT	0.99 ± 0.65	1.82 ± 1.88	0.02
Na	133.36 ± 10.60	130.57 ± 6.22	0.46
K	3.70 ± 0.86	4.03 ± 0.99	0.28
Cl	101.22 ± 15.63	97.26 ± 7.23	0.47
Ca	9.45 ± 3.26	8.08 ± 0.84	0.24
P	3.63 ± 1.40	4.00 ± 1.71	0.54
Mg	1.95 ± 0.50	1.97 ± 0.47	0.90
TP	14.54 ± 3.70	13.58 ± 2.94	0.39
INR	1.22 ± 0.33	1.16 ± 0.20	0.61
TTPa	31.18 ± 7.54	29.45 ± 8.82	0.59
TT	19.05 ± 4.70	15.90 ± 2.46	0.04
Leucocitos	17433.33 ± 10913.18	18293.62 ± 11981.69	0.84
Neutrófilos	12031.11 ± 8640.04	14790.85 ± 8318.79	0.98
Linfocitos	1275.56 ± 750.58	1188.72 ± 672.48	0.72
Monocitos	617.78 ± 405.39	678.68 ± 460.25	0.71
Eosinófilos	33.33 ± 70.71	51.91 ± 251.90	0.82
Glóbulos Rojos	4278888.89 ± 822457.36	4045319.15 ± 830491.86	0.44
Hemoglobina	12.41 ± 2.46	11.52 ± 2.56	0.34
VCM	87.90 ± 5.27	84.79 ± 8.34	0.28
HCM	29.04 ± 2.03	28.47 ± 2.84	0.57
Plaquetas	246777.78 ± 965778.69	288893 ± 150475.94	0.42
pH	7.34 ± 0.13	7.37 ± 0.14	0.53
PaCO2	29.93 ± 8.63	33.29 ± 9.38	0.32
PaO2	48.18 ± 16.17	51.45 ± 25.29	0.71
Índice de Kirby	178.99 ± 40.48	211.01 ± 85.77	0.28
Bicarbonato	18.14 ± 7.37	19.83 ± 5.38	0.42

Lactato	3.12 ± 2.49	2.98 ± 3.34	0.90
SOFA	6.22 ± 3.59	5.00 ± 2.72	0.24
APACHE II	18.11 ± 6.45	12.46 ± 6.77	0.02

Modelo de progresión de sepsis a choque séptico.

En el análisis univariado se observan diferencias significativas entre el BNP, glucosa, neutrófilos, linfocitos, calcio y categoría de NYHA al momento de su ingreso entre sujetos con sepsis que desarrollan choque séptico y los que no. Se realizó regresión logística binomial para determinar los efectos del NYHA (I, II vs III, IV), BNP=226.1, frecuencia cardiaca, creatinina para que los sujetos desarrollaran choque.

El modelo de regresión logística fue estadísticamente significativo, $X^2=11.244$, gl (5), $p=0.47$, el modelo explicó el 28.9% de la varianza y clasificó correctamente al 83.9% de los casos. La sensibilidad fue del 27.3% con una especificidad 97.8% con un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 78.5%, este modelo determinó que sólo el BNP y la frecuencia cardiaca fueron estadísticamente significativos $p=0.038$ y $p=0.017$ respectivamente; destaca además que los sujetos con valores superiores a 226.1 mostraban un OR 9.6 para desarrollar choque y que los sujetos con clase funcional III y IV al momento de su ingreso hospitalario mostraban un OR 2.28.

Tabla 12. Variables de la ecuación de la regresión logística para el desarrollo de choque séptico de pacientes con sepsis.

Variable	beta	Error estándar	Wald	gl	p	OR	IC95%	
bnp1_Q3_D	2.265	1.092	4.305	1	0.038	9.635	1.134	81.877
NYHA_D	0.825	1.246	0.438	1	0.508	2.282	0.198	26.227
FC_1	0.059	0.025	5.723	1	0.017	1.061	1.011	1.113
Cr_1	0.258	0.314	0.672	1	0.412	1.294	0.699	2.396
Plaq_tot_1	0	0	0.918	1	0.338	1	1	1
Constante	-7.244	2.593	7.803	1	0.005	0.001		

Regresión logística para desarrollo de lesión renal aguda

Las variables NYHA I, II vs III y IV, TAM, BNP, INR, TTPa, el modelo fue estadísticamente significativo $X^2(3) = 28.139$, $p < 0.001$, lo cual explica el 53.2% de la varianza y discrimina el 80.4% de los casos.

Tanto TAM como BNP fueron estadísticamente significativos ($p=0.016$ y $p=0.042$ respectivamente), con sensibilidad del 78.8% y especificidad del 82.6.

Tabla 13. Modelo de progresión de Lesión Renal Aguda en pacientes con sepsis

	gl	OR	IC 95%	p value
BNP	1	0.92	1.001-1.02	0.042
TAM	1	1.01	0.87-0.98	0.016
INR	1	2.53	0.013-480.61	0.72

Discusión

Evaluamos el comportamiento del BNP y su relación con otras variables, entre las que destacan la clase funcional, y los eventos de progresión de la sepsis.

Observamos en el análisis univariado que los niveles séricos de BNP al momento del diagnóstico son candidatos a ser factores pronóstico de progresión de la enfermedad no así la clase funcional. Esto es probablemente debido a que los paciente con probable manifestaciones hemodinámicas ya cuenta con una patología crónica a nivel cardiovascular aun compensada por distintos mecanismos al momento de su diagnóstico.

Se ha observado que las escalas de SOFA y APACHE II, en conjunto con el BNP, se asocian a un peor pronóstico, menor supervivencia después del alta, esto último con niveles altos de BNP(42), sin embargo, en nuestros resultados mostramos que además, los altos niveles de BNP están asociados con la mortalidad a 30 días.

Para determinar lo anterior se han propuestos distintos puntos de cortes de los niveles séricos de BNP. Nuestro punto de corte mostró poder para discriminar a los casos con mayor gravedad. Sin embargo, se debe considerar otros aspectos y parámetros para considerar como la administración de líquidos donde se ha asociado a los días de estancia hospitalaria y mortalidad (46).

La escala de clase funcional de la NYHA es ampliamente utilizada para determinar la severidad de la falla cardíaca, en nuestro estudio decidimos categorizar para desarrollar un modelo predictivo junto con el BNP, ya que hay algunos que se ha realizado con diferentes escalas predictoras ya conocidas, pero ninguna que relacione la clase funcional. No observamos una asociación entre las categorías de esta escala y los resultados finales. Sin embargo, durante la evaluación multivariada su determinación influye positivamente en la capacidad predictora del modelo.

De igual manera proponemos un modelo para lesión renal aguda en pacientes con sepsis, con variables que son fáciles de obtener en la evaluación inicial con parámetros paraclínicos donde la asociación del BNP y la presión mostraron capacidad predictora, probablemente derivado del componente hemodinámico cardiovascular.

Consideramos que el BNP, un marcador ampliamente usado y económico, que puede ser considerado como factor pronóstico al momento del diagnóstico hospitalario de sepsis.

Existen limitaciones en el este estudio. No fue posible determinar la existencia de riesgo cardiovascular al momento del diagnóstico por el estado de los pacientes. Así mismo, no fue posible medir ni ajustar algunas intervenciones empleadas en los pacientes como la administración de líquidos.

Conclusión

El péptido natriurético cerebral (BNP) es un potencial marcador de progresión de sepsis a choque séptico, falla renal y muerte.

Bibliografia

1. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med.* 2019;7:2050312119835043.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-10.
3. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):919-24.
4. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet.* 2010;376(9749):1339-46.
5. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4-11.
6. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med.* 1992;20(6):724-6.
7. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2014;42(3):625-31.
8. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med.* 2013;369(5):448-57.
9. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9.
10. Kopczyńska M, Sharif B, Cleaver S, Spencer N, Kurani A, Lee C, et al. Red-flag sepsis and SOFA identifies different patient population at risk of sepsis-related deaths on the general ward. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(49):e13238.
11. Gadre SK, Shah M, Mireles-Cabodevila E, Patel B, Duggal A. Epidemiology and Predictors of 30-Day Readmission in Patients With Sepsis. *Chest.* 2019;155(3):483-90.
12. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet.* 2013;381(9868):774-5.
13. Churpek MM, Zdravcevic FJ, Winslow C, Howell MD, Edelson DP. Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(8):958-64.
14. Harimtepathip P, Lee JR, Griffith E, Williams G, Patel RV, Lebowitz D, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Versus Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Predicting Organ Dysfunction and Mortality. *Cureus.* 2018;10(10):e3511.

15. Finkelsztein EJ, Jones DS, Ma KC, Pabon MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*. 2017;21(1):73.
16. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
17. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med*. 2009;27(5):351-7.
18. Cross D, Drury R, Hill J, Pollard AJ. Epigenetics in Sepsis: Understanding Its Role in Endothelial Dysfunction, Immunosuppression, and Potential Therapeutics. *Front Immunol*. 2019;10:1363.
19. Vasques-Novoa F, Laundos TL, Cerqueira RJ, Quina-Rodrigues C, Soares-Dos-Reis R, Baganha F, et al. MicroRNA-155 Amplifies Nitric Oxide/cGMP Signaling and Impairs Vascular Angiotensin II Reactivity in Septic Shock. *Crit Care Med*. 2018;46(9):e945-e54.
20. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.
21. Kellum JA, Prowle JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(4):217-30.
22. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care*. 2014;29(4):500-11.
23. Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Ikonomidis I, Mebazaa A, et al. Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management. *Heart Fail Rev*. 2019.
24. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res*. 2016;3:30.
25. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med*. 1984;100(4):483-90.
26. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999;116(5):1354-9.
27. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1701-6.
28. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(4):292-9.
29. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018;22(1):112.

30. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018;46(4):625-34.
31. Fu S, Ping P, Wang F, Luo L. Synthesis, secretion, function, metabolism and application of natriuretic peptides in heart failure. *J Biol Eng*. 2018;12:2.
32. Abuzaanona A, Lanfear D. Pharmacogenomics of the Natriuretic Peptide System in Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(6):536-42.
33. Kakoullis L, Giannopoulou E, Papachristodoulou E, Pantzaris ND, Karamouzos V, Kounis NG, et al. The utility of brain natriuretic peptides in septic shock as markers for mortality and cardiac dysfunction: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2019:e13374.
34. Ritchie RH, Rosenkranz AC, Kaye DM. B-type natriuretic peptide: endogenous regulator of myocardial structure, biomarker and therapeutic target. *Curr Mol Med*. 2009;9(7):814-25.
35. Calzetta L, Orlandi A, Page C, Rogliani P, Rinaldi B, Rosano G, et al. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker. *Int J Cardiol*. 2016;221:1031-8.
36. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200.
37. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Carrer S, Caricato A, Fassini P, et al. Sequential N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin Measurements During Albumin Replacement in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Crit Care Med*. 2016;44(4):707-16.
38. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32(3):660-5.
39. Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, Hennekens CH. Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis*. 2004;8(5):271-4.
40. Ryoo SM, Kim WY, Huh JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide with the sequential organ failure assessment score in septic shock. *Am J Med Sci*. 2015;349(4):287-91.
41. Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(3):R74.
42. Khoury J, Arow M, Elias A, Makhoul BF, Berger G, Kaplan M, et al. The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *J Crit Care*. 2017;42:117-22.

43. Rivers EP, McCord J, Otero R, Jacobsen G, Loomba M. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med.* 2007;22(6):363-73.
44. Bai YL, Hu BL, Wen HC, Zhang YL, Zhu JJ. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide value for patients with sepsis: A meta-analysis. *J Crit Care.* 2018;48:145-52.
45. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation.* 1981;64(6):1227-34.
46. Singh H, Ramai D, Patel H, Iskandar M, Sachdev S, Rai R, et al. B-Type Natriuretic Peptide: A Predictor for Mortality, Intensive Care Unit Length of Stay, and Hospital Length of Stay in Patients With Resolving Sepsis. *Cardiol Res.* 2017;8(6):271-5.