



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

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS:

**USO DEL PRO-BNP COMO MARCADOR PRONÓSTICO
EN CARDIOMIOPATÍA SÉPTICA EN NIÑOS QUE
INGRESAN A LA TERAPIA INTENSIVA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. JUAN PABLO IZQUIERDO TOLOSA

TUTORA DE TESIS:

DRA. MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ

ASESORES METODOLÓGICOS

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TITULO DE TESIS:

**USO DEL PRO-BNP COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN CARDIOMIOPATÍA
SÉPTICA EN NIÑOS QUE INGRESAN A LA TERAPIA INTENSIVA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



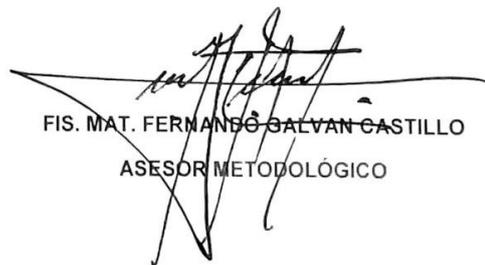
**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. MIREYA MUÑOZ RAMÍREZ
TUTORA DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICO**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

INDICE

1-. MARCO TEÓRICO	5
1.1 Antecedentes	5
1.2 Definición y Diagnóstico	6
1.3- Fisiopatología	9
1.4-. Biomarcadores	12
2-. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
3-. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
4-. JUSTIFICACIÓN	17
5-. OBJETIVOS	18
5.1. Objetivo General	18
5.2 Objetivo Específicos	18
6-. METODOLOGIA	18
6.1 Tipo de estudio	18
6.2 Criterios de inclusión	18
6.3 Criterios de exclusión	19
6.4 Variables de estudio	19
6.5 Tamaño de la muestra.	20
7. Plan de análisis	20
8. RESULTADOS	20
9 ANÁLISIS DE RESULTADOS	28
10.DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
11. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	30
12.CONCLUSIONES	31
13. BIBLIOGRAFIA	31

MARCO TEORICO

1.1. -ANTECEDENTES

La Sepsis es una condición que amenaza la vida, esta se origina cuando la respuesta del organismo a una infección causa daño a sus propios tejidos. Sin importar los avances significativos en el tratamiento estandarizado, continúa siendo la principal causa de muerte en los pacientes críticamente enfermos alrededor del mundo y es el diagnóstico más frecuente no cardíaco en las terapias intensivas cardiovasculares.¹

Es una de las causas principales de muerte en niños. Esta se asocia frecuentemente a una disfunción multiorgánica por una desregulación de la respuesta inmune del individuo a una infección. Se estima que, a nivel global, la sepsis y las infecciones causan 6.3 muertes por cada 1000 niños nacidos vivos menores de 5 años. Así mismo se estima que la mortalidad de la sepsis pediátrica es del 25% a nivel mundial. Recientemente la Organización mundial de la salud paso una resolución reconociendo la magnitud de la sepsis, como una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y reafirmo la importancia de mitigar la carga mundial de la sepsis. En países en desarrollo la probabilidad de fatalidad es 4 veces mayor en comparación a países desarrollados, otros factores independientes que se asocian a mayor mortalidad son localización geográfica, menor edad, choque séptico. Es necesario realizar esfuerzos para mejorar la atención médica en países con recursos limitados para disminuir la mortalidad global en sepsis y choque séptico en pediatría.²

La cardiomiopatía inducida por sepsis o disfunción cardíaca inducida por sepsis es una afección que está siendo cada vez más reconocida como causa de disfunción cardíaca transitoria en los pacientes sépticos.¹

Dentro de las fallas orgánicas inducidas por la sepsis, es de importancia la disfunción cardíaca inducida por sepsis, ya que es uno de los mayores predictores de morbilidad y mortalidad de la sepsis.³

Sin importar las implicaciones para el pronóstico del paciente, la comunidad de cuidados críticos no ha dado el énfasis suficiente en este síndrome, y los libros

de texto de cuidados críticos no tienen secciones específicas acerca del mismo.¹

La disfunción miocárdica reversible fue inicialmente descrita en modelos experimentales en 1975 y con la introducción del monitoreo hemodinámico la existencia de una depresión miocárdica en pacientes con choque séptico fue confirmada.³

El concepto de disfunción cardíaca inducida por sepsis se origina en el estudio de Parker et. Al. en 1984. Demostrando a través de ventriculografía radio nucleada y del gasto cardíaco por termo dilución, la depresión miocárdica en pacientes con choque séptico, encontrando una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor al 40%, un volumen tele sistólico y tele diastólico incrementado con un volumen latido normal. Dichos cambios se mantuvieron por hasta cuatro días y regresaron a la normalidad 10 días posteriores al inicio del choque. ³

Actualmente no existe una definición formal para la cardiomiopatía séptica, sin embargo, la mayoría de los artículos de revisión y la opinión de expertos concuerdan en algunos puntos fundamentales de esta forma de disfunción cardíaca. ¹

Cabe mencionar que la mayoría de la evidencia científica respecto a este tema se basa en estudios con pacientes adultos.

La cardiomiopatía inducida por sepsis es una patología que se encuentra más comúnmente en ambientes de cuidado crítico como lo son las terapias intensivas y su prevalencia en pacientes con sepsis varía del 10 al 70%, esta variación entre estudios puede deberse a la falta de criterios diagnósticos formales, así como a la complejidad de factores relacionados en sepsis.⁵

1.2 Definición y diagnóstico

Uno de los mayores impedimentos para entender la cardiomiopatía inducida por sepsis es la que esta ha tenido varias definiciones diferentes. Así mismo la

cardiomiopatía séptica puede manifestarse en múltiples maneras, ya sea falla del ventrículo izquierdo y/o ventrículo derecho, falla sistólica o diastólica, gasto cardiaco inadecuado y transporte de oxígeno, o daño celular primario del miocardio.¹ Así mismo puede ser complicado distinguir entre una falla cardiovascular sistémica (choque distributivo) y falla cardíaca (cardiomiopatía inducida por sepsis), y los dos frecuentemente coinciden.⁴

Cuando se describió inicialmente en la década de 1980, se definió como una depresión aguda de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con dilatación ventricular que ocurría durante la sepsis.⁵

Estos primeros estudios sugerían que los sobrevivientes tenían un incremento en los volúmenes telesistolicos y telediastolicos en comparación con los no sobrevivientes que tenían volúmenes ventriculares normales. Sin embargo, en retrospectiva estas diferencias probablemente reflejaban las diferencias en las presiones de llenado y la poscarga más que en la función miocárdica intrínseca, un problema abordado por los recientes cambios en las estrategias de resucitación con fluidos en las últimas décadas.

Es por eso que se ha abordado de diferentes maneras y con diferentes herramientas diagnósticas para esta afección.¹

Electrocardiograma

No existen hallazgos diagnósticos electrocardiográficos de la cardiomiopatía séptica. Se observan más comúnmente ritmos de taquicardia sinusal y fibrilación atrial. En metaanálisis recientes se encontró que la fibrilación atrial de reciente inicio ocurre en pacientes sin factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de fibrilación atrial, aunque esto sugiere que los cambios cardiacos inducidos por sepsis pueden originar la fibrilación atrial esto no lleva a usar a la fibrilación atrial como una herramienta diagnóstica ni pronostica.

Ecocardiografía

La ecocardiografía es la base para el diagnóstico de la cardiomiopatía séptica. Existe por lo mismo consenso y opinión de expertos que todo paciente hemodinámicamente estable debe recibir ecocardiografía del paciente crítico.¹

Volumen de eyección del ventrículo izquierdo- Inicialmente se pensó que el diagnóstico se podía realizar solo con una depresión del volumen de eyección del ventrículo izquierdo, sin embargo el problema es que si existe una disminución de la poscarga por el choque distributivo, esto podría también aumentar la fracción de eyección. Este fenómeno probablemente lleva a sub diagnosticar la cardiomiopatía inducida por sepsis cuando solo se utiliza el volumen de eyección del ventrículo izquierdo. Esto podría explicar la paradoja de supervivencia identificada por Parker et al. Cuando un paciente con choque profundo (que involucre vasodilatación) con una fracción de eyección normal, puede tener peor pronóstico que uno con menor grado de choque y con una fracción de eyección baja. Por lo tanto se recomienda que la fracción de eyección en pacientes críticos se reporte con el grado de soporte ionotrópico y vasopresor y el grado de choque.¹

Volumen latido e índice cardiaco- Tanto el volumen latido como el índice cardiaco se pueden calcular según el diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo y la integral de velocidad, pero es difícil de interpretar la medida de estos índices en la cardiomiopatía inducida por sepsis, debido a las amplias variaciones en la precarga, poscarga y contractilidad intrínseca al choque séptico.

Disfunción sistólica del ventrículo derecho- Aproximadamente dos tercios de los pacientes con sepsis y choque séptico tienen disfunción del ventrículo derecho. Las medidas para valorar el ventrículo derecho incluyen el área telediastólica del ventrículo derecho en comparación al ventrículo izquierdo, el cambio del área fraccional del ventrículo derecho.

Excursión e imagen Doppler del tejido del anillo tricúspideo, y la imagen Doppler del tejido de la pared libre del ventrículo derecho. Un estudio sugiere que el estrés de la pared del ventrículo derecho es el predictor más importante de la mortalidad en pacientes con cardiomiopatía inducida por sepsis.

Disfunción diastólica-La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es un hallazgo común del choque séptico. La relajación septal en la imagen doppler de tejido es un muy buen predictor de la mortalidad en pacientes con choque séptico posterior a ajustar para la severidad de la enfermedad, comorbilidades, y otros índices ecocardiográficos.

Speckle Tracking- Algunas nuevas modalidades ecocardiográficas han ido mostrando más información sobre la cardiomiopatía inducida por sepsis. Speckle tracking fue desarrollada en 2014 y usa algoritmos para rastrear segmentos del miocardio. Un pequeño ensayo piloto mostró que la afección del miocardio en la sepsis puede ser detectada como el estrés global longitudinal. Mostrando ser esta medición la medida más sensible para cardiomiopatía séptica. Un beneficio de esta técnica es que no es tan susceptible a la reducción de la post carga que puede pseudo normalizar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. 5 esto es por que mide realmente el desplazamiento de puntos de la pared ventricular con relación a otros puntos durante la sístole, por lo cual, al medir la contractilidad del músculo, el estrés es menos dependiente de las condiciones de llenado, por lo que puede detectar los cambios tempranos de isquemia miocárdica y correlaciona muy bien con las medidas por resonancia magnética que es el gold estándar. 1

Sin embargo, es importante comentar que la evaluación ecocardiografía de los pacientes con posible cardiomiopatía inducida por sepsis debe realizarse de una manera oportuna y eficiente, ya que es posible que se pierda mucho tiempo en esta evaluación y tomar tiempo que podría usarse en intervenciones vitales para los pacientes. Algunos estudios inclusive han mostrado que la valoración ecocardiográfica se asocia a retrasos y aumento de la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.¹

1.3 Fisiopatología

Desde los primeros estudios en 1966 por Clowes, donde se observó una posible relación entre la peritonitis visceral fulminante y la función cardiovascular, se ha estudiado la fisiopatología de esta entidad, encontrando varias vías por las cuales se puede llegar a afectar el miocardio en la sepsis. Por lo que existen varias teorías acerca de esto.

Uno de los primeros estudios de relevancia mostro que la infusión de lipopolisacáridos en voluntarios humanos resultaba en una depresión miocárdica significativa y dilatación del ventrículo izquierdo en 4 horas. ¹

Una hipótesis temprana era que la cardiomiopatía inducida por sepsis se ocasionaba por una disminución del flujo coronario. Posteriormente se encontró que este se encuentra conservado o inclusive aumentado en algunos pacientes con sepsis.⁵

La cascada fisiopatológica de la sepsis comienza cuando el sistema inmune del hospedero responde a un patógeno invasor, activando así la respuesta inmune innata. Finalmente, esto genera la liberación de mediadores proinflamatorio y moléculas de señalización que pueden ser de beneficio o dañar al hospedero, al mismo tiempo se liberan mediadores antiinflamatorios. La desregulación inducida por sepsis de la respuesta inmune normal puede llevar a varios efectos dañinos incluyendo la cardiomiopatía inducida por sepsis, la falla orgánica múltiple y finalmente la muerte en algunos pacientes.⁵

Los factores depresores del miocardio que se han ido encontrando incluyen citocinas, componentes de la cascada del complemento, patrones moleculares endógenos asociados a daño, estrés oxidativo, alteración del metabolismo del óxido nítrico, disfunción mitocondrial, movimiento anormal del calcio intracelular, apoptosis de los miocitos y desregulación autonómica.¹

El choque séptico es normalmente clasificado como un choque de tipo distributivo, con hipovolemia relativa debido a distribución alterada del volumen circulatorio debido a vasodilatación periférica, disfunción del glucocálix, e incremento de la permeabilidad capilar. Así mismo se conoce que este fenómeno puede tener un comportamiento bifásico con una fase hiperdinámica temprana (gasto cardíaco elevado, resistencias vasculares sistémicas bajas, extremidades calientes, y una fase hipo dinámica tardía (bajo gasto cardíaco, disminución de la perfusión).⁵

Se piensa que los agentes causales son los mediadores de la inflamación circulantes, actuando directamente en los cardiomiocitos y la vasculatura periférica, lo que afecta el rendimiento del miocardio a través de las resistencias venosas sistémicas y el retorno venoso.⁵

Se cree que las afecciones del miocardio pueden afectarse a nivel microcirculatorio y no a nivel de la macrocirculación.

Se cree que las moléculas inflamatorias son las responsables de estos cambios de manera pleiotrópica. El daño ocurre a través de cambios en la permeabilidad endotelial, lo que lleva a edema, mayor transferencia de neutrófilos al intersticio, deposición de fibrina y en algunos casos activación de la cascada de coagulación.⁵

El aumento del estrés oxidativo puede inducir disfunción mitocondrial y alteración del uso del calcio, que es de vital importancia debido a las altas demandas energéticas del tejido cardíaco.⁵

El mecanismo exacto que culmina en la disfunción cardíaca no es claro todavía, una teoría es que el edema miocárdico lleva a la disrupción o malfuncionamiento del aparato contráctil. La desregulación autonómica que lleva a una expresión disminuida de los receptores adrenérgicos, y por lo tanto una resistencia a las catecolaminas endógenas podría también estar presente.⁵

Sin importar la patología, uno de los puntos cardinales de la miocardiopatía inducida por sepsis es su aparente reversibilidad, con varios estudios que reportan que la función cardíaca de los pacientes se recupera de manera completa a su estado prepatológico. La resonancia magnética cardíaca ha detectado cambios que sugieren edema miocárdico o un estado metabólico alterado, con patrones diferentes a los que se observan en la isquemia y la necrosis, y de misma manera compatibles con la reversibilidad. Hay quienes sugieren que la miocardiopatía inducida por sepsis representa un estado de hibernación para proteger el miocardio.⁵

Aunque varios modelos experimentales de sepsis muestran clara evidencia de alteración de la contractilidad del miocardio, lo que desata exactamente la cardiomiopatía inducida por sepsis aun es desconocido. Varios investigadores han manipulado de manera exitosa componentes de la vía reguladora para revertir la depresión séptica cardíaca a nivel celular in vitro, sin embargo, los resultados de ensayos clínicos enfocados en estos componentes in vivo han dado resultados poco favorables. Lo que indica que posiblemente nuestros modelos aun fallan en representar de manera precisa lo complejo que es el proceso de la miocardiopatía inducida por sepsis en el humano.

1.4 Biomarcadores

Con el desarrollo de nuevas tecnologías de laboratorio, se ha renovado el interés de usar biomarcadores para el tratamiento dirigido pronóstico de la sepsis. Cerca de 178 biomarcadores se han estudiado recientemente, siendo la Proteína C. reactiva y la procalcitonina los estudios más usados en la práctica clínica actual. Los marcadores cardiacos que se han evaluado previamente en estos pacientes para ayudar en el pronóstico y el diagnóstico del daño miocardio y/o disfunción. La Troponina T e I han mostrado fuerte correlación entre la severidad de la sepsis y el pronóstico y desenlace. Sin embargo, los péptidos natriuréticos, ya sea el BNP y proBNP no se han estudiado tan a detalle. ⁶

El péptido natriurético B se aisló inicialmente de cerebro porcino, y posteriormente se encontró que igual se secretaba por las células ventriculares miocárdicas humanas. El tiempo de vida media del BNP y del proBNP son de 22 y 120 minutos de manera respectiva. Estos péptidos se secretan predominantemente en respuesta una sobrecarga de volumen y el estiramiento miocárdico. Posteriormente este se elimina a través de diversos mecanismos, que incluyen un receptor específico (receptor-C de péptidos natriuréticos) que internaliza el péptido para su degradación, y por endopeptidasas en hígado, pulmón y riñón. El proBNP se excreta exclusivamente por riñón.

La secreción de estos biomarcadores durante la sepsis se encuentra estimulada por múltiples factores. Como lo es el estiramiento miocárdico con disfunción ventricular y moléculas proinflamatorias como lipopolisacáridos, interleucina 1, Proteína C reactivan que promueven la expresión del gen BNP y su liberación en pacientes con sepsis. Además, la falla renal y procedimientos médicos llevan a una elevación del BNP y del ProBNP. ⁶

La mayoría de los estudios correlacionan la Elevación del BNP y del ProBNP con mortalidad en sepsis especialmente en adultos ⁶ en un meta análisis del 2012 que incluyo a 1865 pacientes se encontró que péptidos natriuréticos elevados se asociaron significativamente con un incremento del riesgo de mortalidad (OR 8.65, 95% CI 4.94-15.13, P <0.00001. BNP OR 10.44, 95% CI 4.99 to 21.58, P < 0.00001, pro-BNP OR 6.62, 95% CI 2.68 to 16.34, P < 0.0001. Sensibilidad 79%, Especificidad 60%, PLR 2.22, NLR 0.32. En dicho estudio se encontró que valores elevados, podrían mostrar un poderoso predictor de mortalidad en pacientes sépticos, sin embargo, se requería más información para estandarizar, poner el punto de corte optimo y el valor pronostico. ⁷

Posteriormente otros estudios se han enfocado en encontrar los valores de corte para estos péptidos, encontrando puntos de corte entre los 100 a 500pg/ml (10) así mismo se encontró una relación inversa del BNP con la TFG. (8)

Otros estudios han comparado la sensibilidad y especificidad del pro-BNP con otros índices predictores de mortalidad como el MEDS score, en los cuales se ha encontrado que el pro BNP en valores de >1000pg/mL tiene una mayor sensibilidad y especificidad, 97.36%(95% CI: 92.92-94.48) y 92.32% (95% CI:86.35-96.53), respectivamente.⁹

Un meta análisis más recientes incluyo 35 estudios que incluyeron 3508 pacientes, en los cuales se utilizaron los valores promedios de los sobrevivientes y no sobrevivientes para estimar una curva ROC usando un modelo de regresión paramétrica. Donde se encontró que un valor de BNP de 622 pg/mL tenía la mayor discriminación para la mortalidad (sensibilidad, 0.695 [95% CI, 0.659-0.729]; especificidad, 0.907 [95% CI, 0.810-1.003]; área bajo la ROC, 0.766 [95% CI, 0.734-0.797]). Un proBNP de 4000 pg/mL tiene la mayor discriminación para la mortalidad (sensibilidad 0.728 [95% CI, 0.703-0.753]; especificidad, 0.789 [95% CI, 0.710-0.867]; área bajo la ROC, 0.787 [95% CI, 0.766-0.809]). En los análisis de subgrupos, se encontró que los valores obtenidos en las primeras 24horas tienen una mayor discriminación. Así mismo se encontró que un ajuste inconsistente.⁷

En pediatría ha sido recientemente que se comenzó el estudio de la relación de niveles de BNP elevados en niños con choque séptico.¹⁴ En estos primeros estudios se encontró que al ingreso a terapia intensiva los valores de BNP están elevados en pacientes con choque séptico, y estos valores correlacionan con la severidad de la enfermedad y con disfunción miocárdica (considerado como uso de ionotrópicos). Así mismo se encuentra que el BNP se encuentra mas elevado en los pacientes que se presentan con Choque frío.¹⁴

En estudios posteriores se valoraron niveles de ProBNP iniciales comparado con procalcitonina, en un estudio de 47 pacientes pediátricos, como predictores de mortalidad, en este se encontró que los pacientes que fallecieron tenían niveles iniciales de proBNP mayores a los no sobrevivientes, encontrando que un nivel de mayor a 11,200 pg/mL predecía la mortalidad en la UTIP comuna sensibilidad del 85.7% y una especificidad del 90%, siendo un mejor predictor que los valores de procalcitonina.²⁰

Sin embargo, existen estudios recientes en lo que no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a 28 días, teniendo una curva ROC con un AUC de 0.624.¹⁹

Una revisión reciente encontró que la tendencia del BNP y de proBNP más que una medición aislada, podría ser un mejor predictor del pronóstico de estos pacientes.⁶

Así mismo se ha intentado correlación directamente los valores de péptidos natriuréticos con la miocardiopatía inducida por sepsis, principalmente en estudios en adultos, en estos estudios se han encontrado diferentes resultados dentro de los cuales en algunos estudios la elevación de dichos biomarcadores no se ha visto que sean específicos para el diagnóstico de dicho síndrome (1)

En un estudio se comparó los niveles de BNP y proBNP en pacientes con FEVI >50% y menor al 50%, en el que se encontró que a menor FEVI mayor era el nivel de BNP, siendo esta diferencia más significativa a los 5 días. Así mismo se encontró que si tenían estos dos criterios la mortalidad y la morbilidad se encontraban elevadas. Demostrando que la concentración de BNP era un buen predictor de mortalidad a 30 días. Sin embargo, este estudio excluyó a pacientes con enfermedades cardíacas previas.¹

En general el BNP y el pro BNP ha demostrado tener una fuerte correlación con la función del ventrículo izquierdo, sin embargo, la medición de la función del ventrículo izquierdo continua siendo un tema de discusión, y por lo tanto la correlación de los péptidos natriuréticos con el mismo está sujeto a cierta variabilidad. La cuestión es que la FEVI es una función de la precarga, post carga y contractibilidad del miocardio, componentes que varían en pacientes sépticos. Así mismo algunos autores han mostrado que los niveles de BNP se encuentran elevados en sepsis grave y choque séptico sin importar la presencia o ausencia de la falla del ventrículo izquierdo.

Así mismo se ha buscado la correlación con la falla diastólica del ventrículo izquierdo, que tiene una prevalencia de 20-57%, en pacientes sépticos. Teóricamente presiones altas de llenado del ventrículo izquierdo inducirían la liberación de BNP. Algunos autores han demostrado que la disfunción diastólica como un predictor independiente de la concentración del BNP en pacientes con choque séptico, y otros han mostrado que estos valores correlacionan con la severidad de la disfunción diastólica en pacientes sépticos. Se requiere más información al respecto ya que la disfunción diastólica ha mostrado fuerte correlación a los desenlaces clínicos.

Falla ventrículo derecho

El rol específico del BNP y del PRBNP en la falla del ventrículo derecho relacionada a la sepsis aún debe de ser clarificada, ya que en algunos estudios ha parecido correlacionar mejor que con otros parámetros ecocardiográficos. Sin embargo, se requiere más información al respecto.

Terapia de resucitación de volumen y péptidos natriuréticos

Una resucitación temprana y apropiada lleva a mejores desenlaces en sepsis, sin embargo, esto requiere un balance delicado entre la sub y sobre compensación. Aproximadamente solo 50% de los pacientes con sepsis inestable, responden a un reto de fluidos, e identificar a estos pacientes aún sigue siendo un reto para los médicos. Se ha investigado en pacientes con falla cardíaca a los péptidos natriuréticos como marcadores del estado de volumen, la precarga, la presión de llenado del VI, y el volumen tele diastólico. Sin embargo, estos resultados no han podido ser replicados de manera confiable en pacientes con choque o sepsis. En algunos estudios se ha logrado mostrar la correlación del pro-bnp con ciertos puntos de corte para predecir la funcionalidad en pacientes sépticos con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 71 % (.). En contraste varios autores no han encontrado la correlación del estado de BNP y varios parámetros de volumen, así que a partir de los datos existentes que son limitados, no parece que sean marcadores confiables del estado de fluido o de la responsabilidad de los pacientes sépticos. Sin embargo, es un campo importante de estudio, con aplicaciones prácticas de importancia, y no se cuentan con estudios similares en la población pediátrica.^{6,9}

Existe poca evidencia al respecto en pacientes pediátricos, que correlacione la función miocárdica de los pacientes con sepsis y los valores de péptidos natriuréticos, un estudio reciente con 94 pacientes pediátricos encontró que los niveles de BNP se encuentran elevados en los pacientes pediátricos con sepsis temprano en su enfermedad y los niveles elevados correlacionan con la disfunción cardiovascular y un peor desenlace clínico.¹²

Péptidos natriuréticos en pediatría

Se han estudiado los valores normales de BNP en pediatría, encontrando que las concentraciones en neonatos son relativamente mas altas, con gran

variación y disminuyen durante la primera semana de vida. En menores de dos semanas la concentración media en plasma es menor que en los adultos. Así mismo se encuentra una diferencia relacionada al sexo durante la segunda década de vida, teniendo valores mas elevados de BNP en las mujeres. Así mismo la concentración de BNP en niñas se encuentra relacionada a su estadio puberal.

Por lo tanto, debemos de tener siempre en cuenta ciertas variables al analizar los valores de BNP, como lo son la edad, patología cardiaca de base, sexo y creatinina.¹⁶

2. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

La cardiomiopatía séptica, aunque es un tema que se menciona desde ya hace algunas décadas, sigue siendo un tema con mucho por estudiar. Es de especial importancia recalcar que la mayoría de todos estos estudios se han llevado a cabo en adultos, por lo que existe muy poca literatura referida a población pediátrica. Por lo que no se conoce mucho de su comportamiento y abordaje. Se ha logrado correlacionar los péptidos natriuréticos con la mortalidad en la sepsis y la cardiomiopatía séptica, sin embargo, aún no queda claro su potencial como predictor de miocardiopatía séptica en la población pediátrica, y su potencial como adyuvante para tomar decisiones clínicas

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En esta investigación planeamos resolver la siguiente pregunta de investigación: ¿La elevación del péptido natriurético es un factor pronóstico en los pacientes que se presentan con cardiomiopatía séptica y choque séptico?

4. JUSTIFICACIÓN

Es de especial importancia ya que la sepsis sigue siendo una de las causas importantes de muerte en el mundo y su mortalidad es de aproximadamente 25%. La cantidad de literatura en lo que se refiere a cardiomiopatía séptica es limitada, y esto es aún más claro en la población pediátrica donde existe muy poca evidencia. En los adultos se han valorado diversos índices para el diagnóstico y pronóstico de la misma, siendo el abordaje ecocardiográfico de alta especialidad el que muestra mejores resultados. Así mismo en adultos se ha investigado la relación de los péptidos natriuréticos con la función miocárdica. Sin embargo, no existen muchos estudios que lo aborden, y así mismo la evidencia es de difícil interpretación en el grupo de adultos, debido a los pocos estudios en el tema. Por lo tanto, es importante comenzar a realizar más estudios en la población pediátrica, aunque en los estudios en adultos parece haber mejores estudios que los péptidos natriuréticos no se ha estudiado tanto en pacientes pediátricos, así mismo el ecocardiograma de alta especialidad es un procedimiento que está más limitado para aplicarse, por lo que investigar los péptidos natriuréticos puede llevarnos a una opción más costo efectiva y con mayor disponibilidad.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la relación de los valores del péptido natriurético con la miocardiopatía séptica, en pacientes con choque séptico admitidos a la terapia intensiva pediátrica del instituto nacional de pediatría en el periodo comprendido entre 01 de enero del 2018 al 31 de diciembre de 2020.

5.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Estadificar los niveles de Péptidos natriuréticos en los pacientes con sepsis sin cardiopatías previas
- 2.- Clasificar a los pacientes según su funcionalidad miocárdica según parámetros ecocardiográficos.
- 3.- Estudiar la correlación de los niveles de péptidos natriuréticos y su funcionalidad miocárdica

6. METODOLOGÍA

6.1 TIPO DE ESTUDIO:

Se propone un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para el análisis de los valores de péptidos natriuréticos en pacientes pediátricos con sepsis según sus parámetros de funcionalidad miocárdica que no tengan diagnóstico previo de cardiopatía, que desarrollen o ingresen a la terapia intensiva con el diagnóstico de sepsis en el Instituto Nacional de pediatría en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020

6.2 Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de sepsis atendidos en la terapia intensiva del INP desde el 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020.
2. Expedientes de pacientes que cuenten con niveles de troponinas durante un periodo de 5 días alrededor del episodio activo de sepsis.

3. Expedientes de pacientes que cuenten con valoración ecocardiográfica durante un periodo de 5 días alrededor del episodio activo de sepsis

6.3 Criterios de exclusión:

1. Expedientes de pacientes con presencia de cualquier defecto cardiaco anatómico, congénito o adquirido, diagnosticado previamente al episodio de sepsis mediante clínica o ecocardiograma.
2. Expedientes de pacientes que hayan sido intervenidos quirúrgicamente para corrección de cardiopatías.

6.4 Variables de estudio.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Fecha de nacimiento	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Día, mes, año.
Fecha de primer diagnóstico de sepsis durante estancia o ingreso a la terapia intensiva	Es el momento en el que el paciente es diagnosticado por primera vez con sepsis quedando registrado en el expediente clínico electrónico.	Intervalo	Día, mes, año
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, aquí será dada según los genitales externos.	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Lugar de procedencia	Entidad federativa donde vive el paciente.	Nominal	Catálogo INEGI
Comorbilidades	Condición médica que existe simultáneamente, pero con independencia de otra en un paciente.	Nominal	Nombre de la condición adicional al diagnóstico de síndrome de Down.
Presencia de Choque séptico	Presencia de variables clínicas que caracterizan un choque séptico	Categórica dicotómica	Con choque séptico Sin choque séptico
Tipo de choque séptico	Presencia de variables clínicas como tiempo de llenado capilar, coloración, temperatura de extremidades	Categórica dicotómica	Frío Caliente
Fecha de realización de ecocardiograma	Es el momento en el se le realiza al paciente estudio ecocardiográfico quedando registrado en el expediente clínico electrónico	Intervalo	Día, mes, año
Fracción de eyección del	Porcentaje del volumen tele diastólico del ventrículo	Intervalo	Porcentaje

ventrículo izquierdo	izquierdo que es eyectado a la circulación sistémica al final de la sístole		
Fecha de toma de péptido natriuretico	Es el momento en el se le realiza al paciente se le realiza estudio de laboratorio para cuantificar péptidos natriureticos	Intervalo	Día, mes, año
Niveles de péptido natriurético en sangre	Es el valor medido en sangre del peptido natriuretico	Intervalo	pg/mL
Tipo de infección causante de la sepsis	Es el sistema donde se origina el foco infeccioso que origina la respuesta septica.	Nominal	ITU IGI SNC Pulmonar Osteomuscular Tegumentaria

6.5 Tamaño de muestra

Muestreo a conveniencia del periodo comprendido entre el 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020 con los pacientes con sepsis atendidos en la terapia intensiva del INP que cumplan los criterios de inclusión y no tengan criterios de exclusión.

7. Plan de análisis

Elaboración de base de datos en Excel que incluya las variables de estudio, posteriormente se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21, a través del cual se va a realizar el análisis analítico. Las variables de tipo categóricas (nominales y ordinales) se analizarán como frecuencias y proporciones y las variables de intervalo o numéricas continuas a través de promedios, desviación estándar, distribución percentilar; estos análisis descriptivos se estratificarán según sexo, edad, Presencia de choque septico, fracción de eyección de ventriculo izquierdo, Se medira la correlación de la FEVI con el valor de Pro-BNP con la prueba de Correlación de Pearson

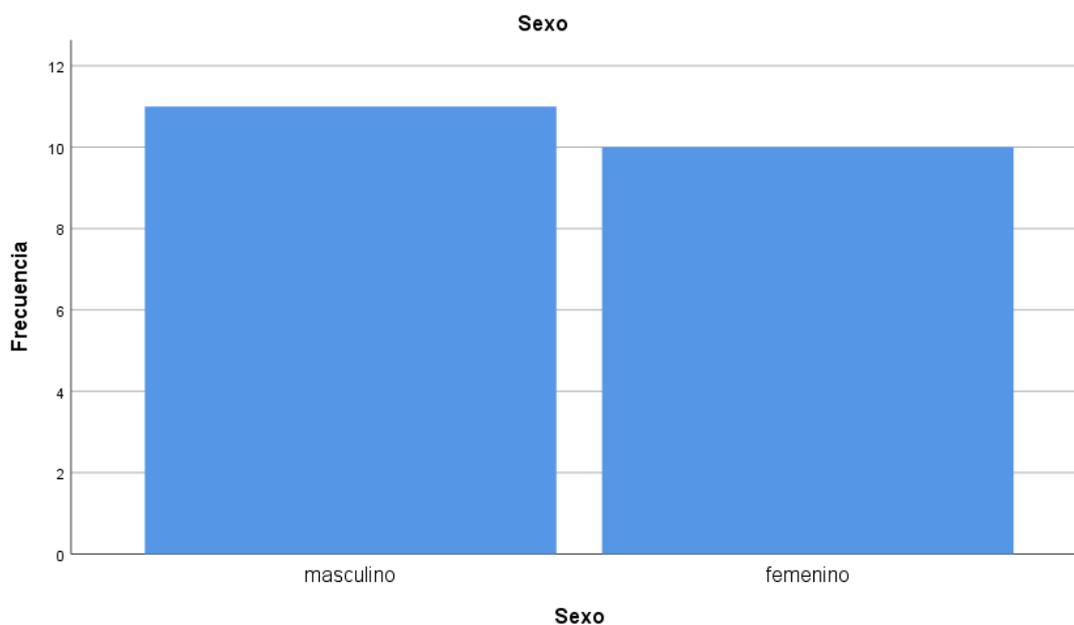
8. Resultados

Dentro del protocolo, se revisaron todos los expedientes cuyo motivo de ingreso a la terapia intensiva fue el de choque séptico durante el periodo de tiempo establecido, revisando un total de 73 pacientes. De estos 73 pacientes se encontró que solo 21 de ellos eras seleccionables para el estudio debido a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

De estos 21 pacientes observamos que 11 son masculinos y 10 son femeninos ocupando el 52.4 y 47.6 por ciento de la muestra respectivamente.

DISTRIBUCIÓN

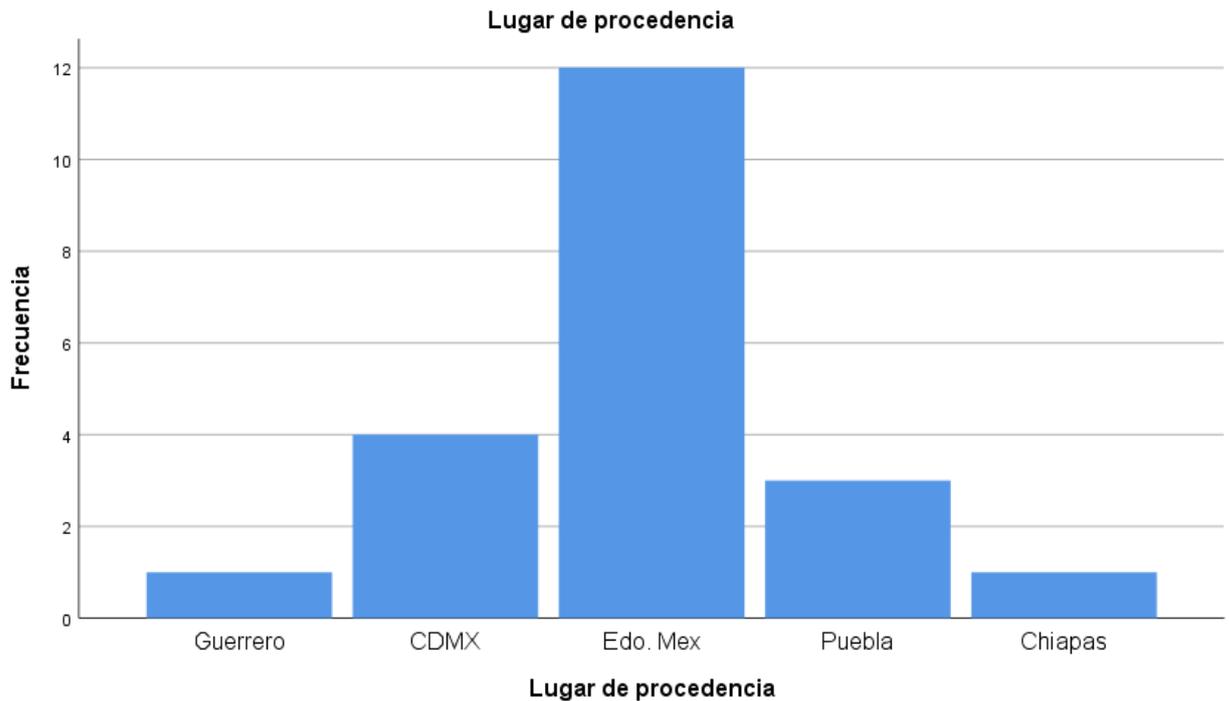
	Frecuencia	Porcentaje
masculino	11	52.4
femenino	10	47.6
Total	21	100.0



Se contó con pacientes provenientes de 5 diferentes entidades federativas; Estado de México, Ciudad de México, Puebla, Chiapas y Guerrero. La mayoría de los pacientes pertenecían al estado de México siendo un 57.1% originarios de dicha entidad.

PROCEDENCIA

Estado	Frecuencia	Porcentaje
Guerrero	1	4.8
CDMX	4	19.0
Edo. Mex	12	57.1
Puebla	3	14.3
Chiapas	1	4.8
Total	21	100.0



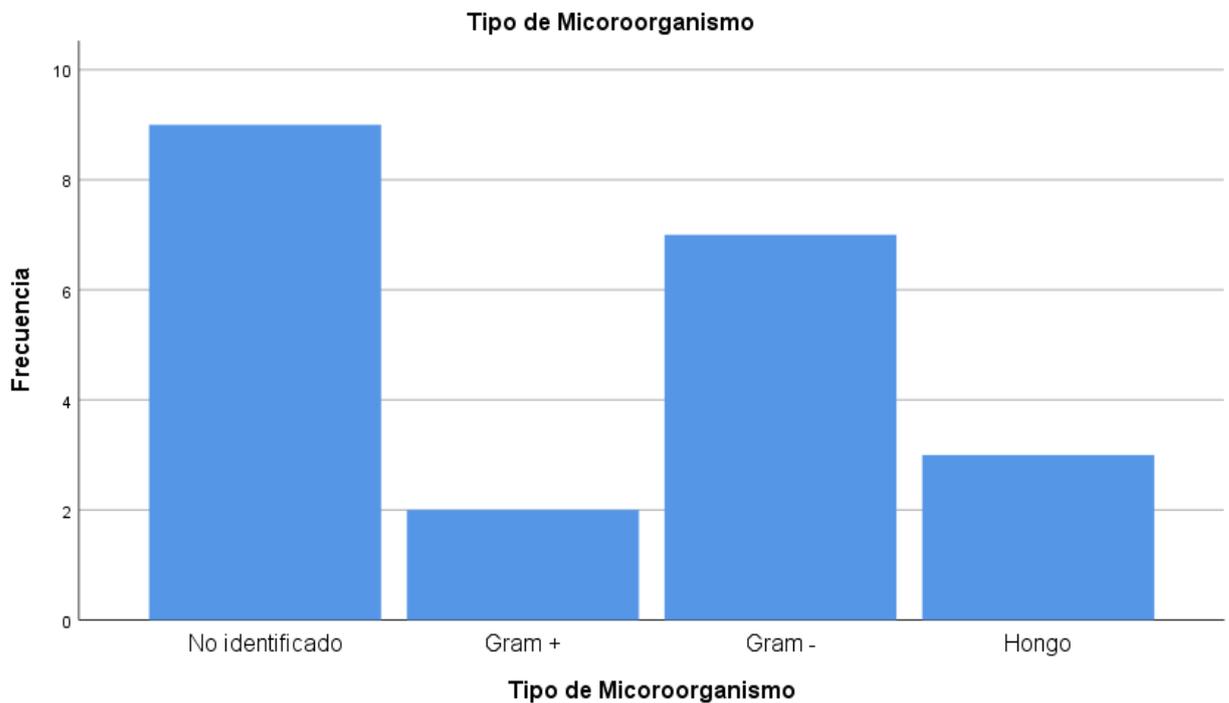
Se encontró que el principal foco de sepsis en los pacientes fue el abdominal, con un 66.7 por ciento, seguido del foco pulmonar con 14.3%. Solo en un paciente no se identificó el origen de la sepsis.

FOCO DE SEPSIS

Foco	Frecuencia	Porcentaje
No identificado	1	4.8
Abdominal	14	66.7
Pulmonar	3	14.3
Tejidos Blandos	1	4.8
Bacteriemia	2	9.5
Total	21	100.0

De los tipos de microorganismos, la mayoría de los pacientes no se logró aislar un agente específico, 42.9%, seguido de los Gram negativos en 33.3% y micosis en 14.4%.

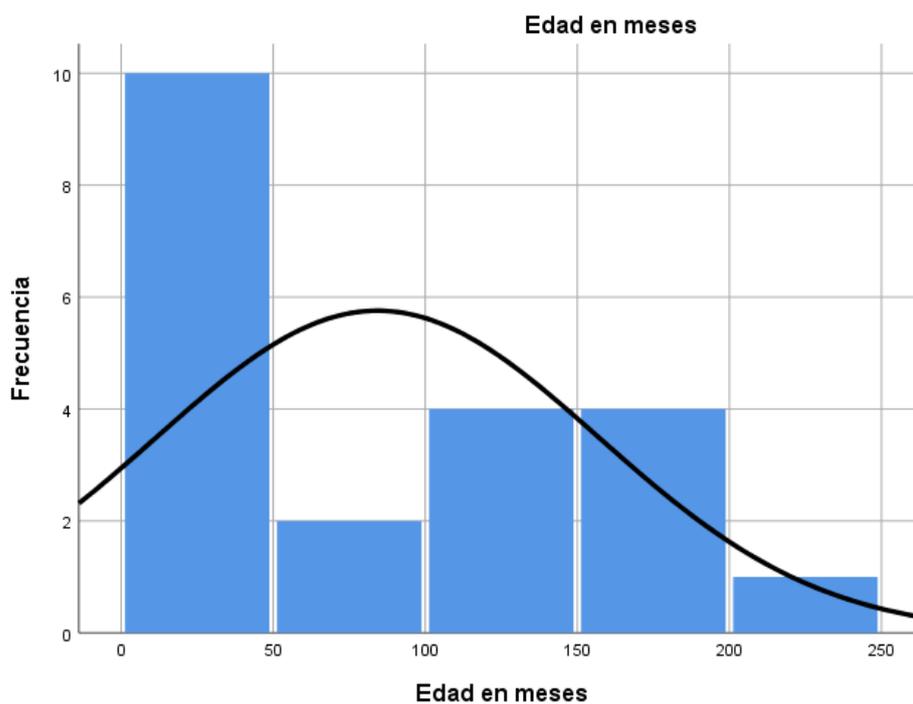
TIPO DE MICRO ORGANISMO		
Grupo de microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
No identificado	9	42.9
Gram +	2	9.5
Gram -	7	33.3
Hongo	3	14.3
Total	21	100.0

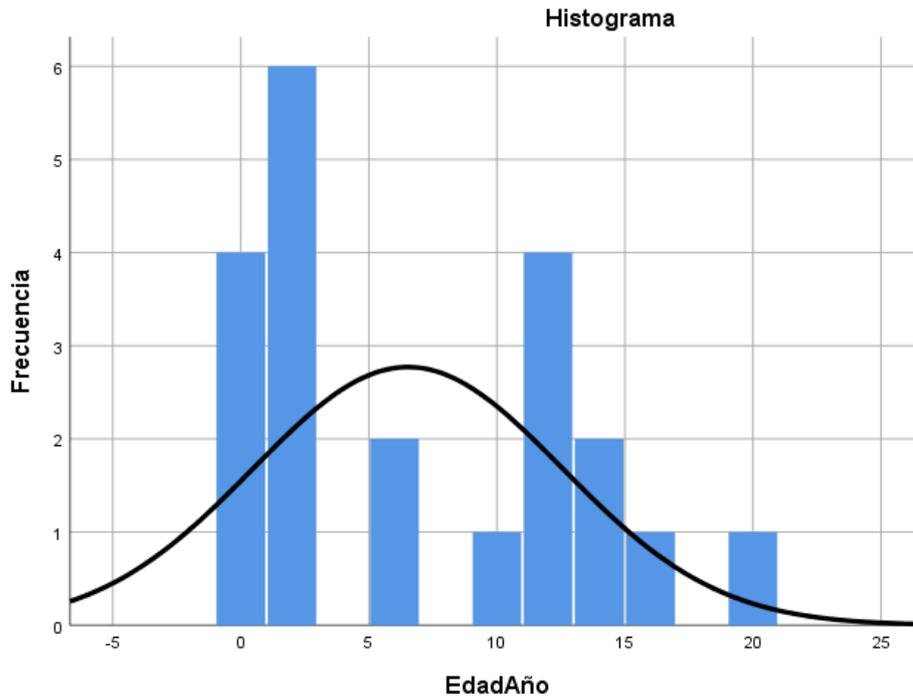


La edad media fue de 84 meses, con la edad mínima de 1 mes y la máxima de 235 meses, se dividió a los pacientes en los siguientes grupos por edad, menores de 1 año, de 1 año a menores de 6 años, de 6 años a menores de 12 años y de 12 años y mayores, los que se dieron con los siguientes porcentajes 18.6 %, 28.6% 23.8% y 19% respectivamente.

GRUPOS POR EDAD

	Edad en meses	
Media	84.29	
Error estándar de la media	15.879	
Mediana	80.00	
Moda	10	
Desv.	72.767	
Varianza	5295.014	
Rango	234	
Mínimo	1	
Máximo	235	
Percentiles	25	19.50
	50	80.00
	75	151.00

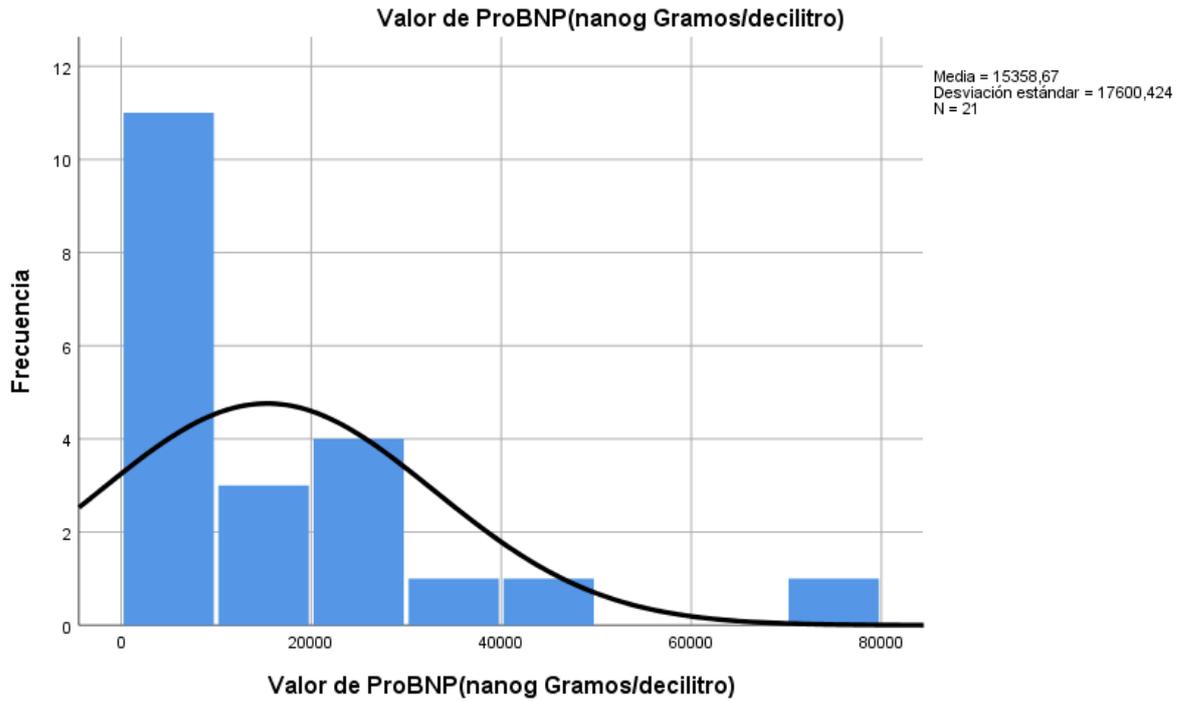




El valor del Pro BNP fue desde 163 a 70000, con una media de 15358, una desviación estándar de 17,600.

PROBNP

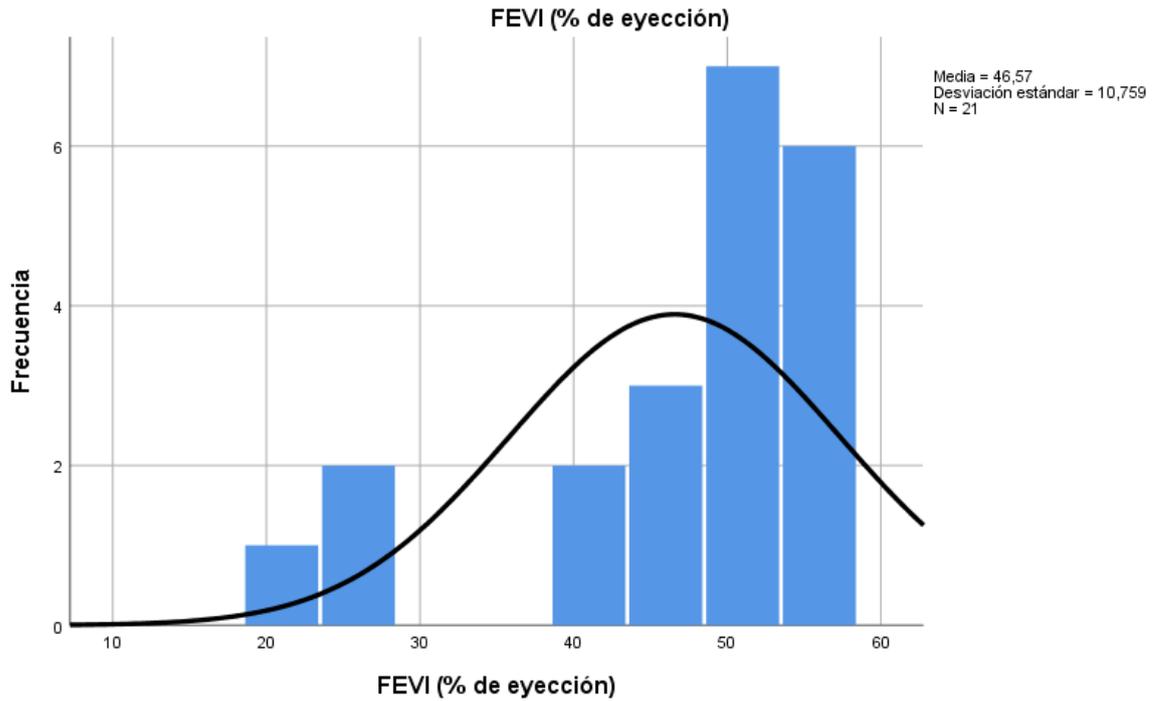
	Valor de ProBNP(ng/dl)	
Media	15358.67	
Error estándar de la media	3840.727	
Mediana	9420.00	
Moda	23000 ^a	
Desv.	17600.424	
Varianza	309774916.333	
Rango	69837	
Mínimo	163	
Máximo	70000	
Percentiles	25	882.50
	50	9420.00
	75	24000.00



El valor de la FEVI tuvo un mínimo de 21 y un máximo de 58, una media de 46.57, una mediana de 50 y una moda de 45.

FRACCION DE EYECCION DE VENTRICULO IZQUIERDO

	FEVI (% de eyección)
Media	46.57
Error estándar de la media	2.348
Mediana	50.00
Moda	45 ^a
Desv.	10.759
Varianza	115.757
Rango	37
Mínimo	21
Máximo	58
Percentiles	
25	43.50
50	50.00
75	54.00

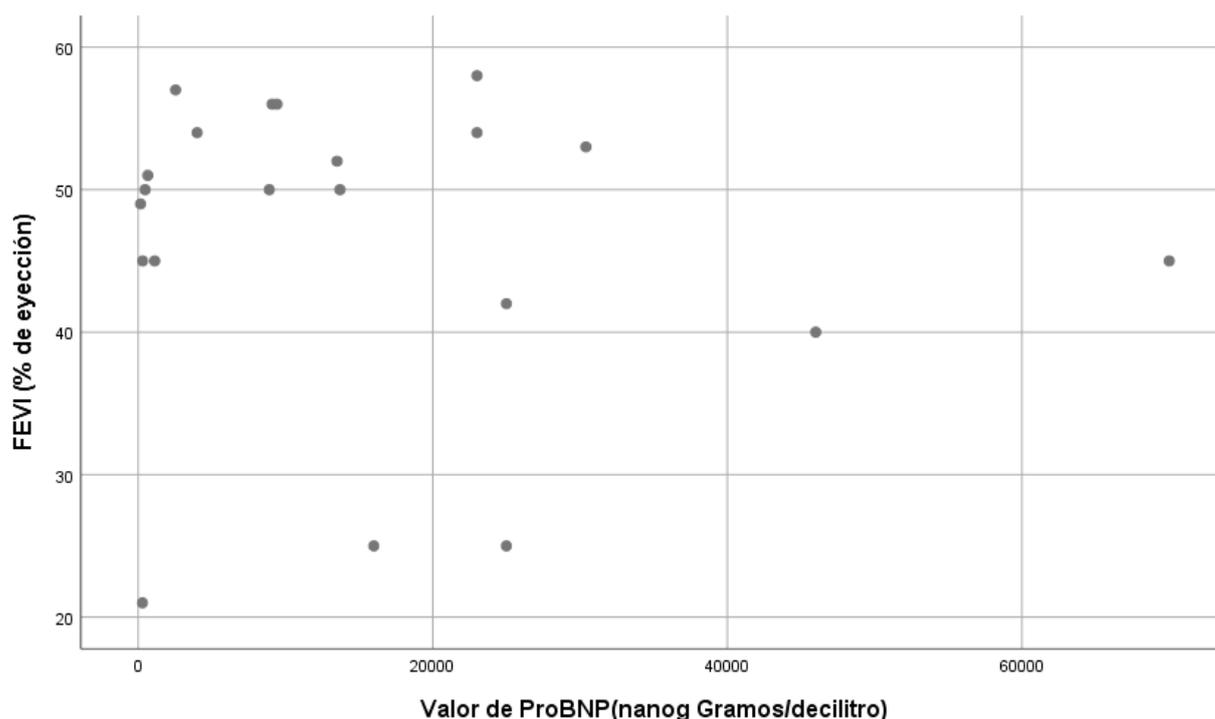


Se analizaron los datos con la prueba de correlación de Pearson, el resultado principal fue la correlación entre la FEVI y el valor de ProBNP encontrándose una correlación de -0.107, lo que inicialmente denota una baja correlación negativa entre ambas variables,

Correlaciones

Variable principal		Valor de ProBNP(nanog Gramos/decilitro)	FEVI (% de eyección)
Valor de ProBNP(nanog Gramos/decilitro)	Correlación de Pearson	1	-.107
	Sig. (bilateral)		.644
	N	21	21
FEVI (% de eyección)	Correlación de Pearson	-.107	1
	Sig. (bilateral)	.644	
	N	21	21

Se realizó una gráfica de dispersión de datos donde se observa lo siguiente



Así mismo se realizó un sub análisis de correlación de la FEVI y el ProBNP tomando los siguientes sub grupos, Sexo, Foco de sepsis, Tipo de microorganismo, Grupo etario.

Presentando los siguientes Valores de correlación de Pearson según el subgrupo, Masculino -0.406, Femenino 0.094.

Según el foco, Abdominal -0.120, Pulmonar -0.310, Bacteremia 1, el número de pacientes para foco no identificado y tejidos blandos no contaron con pacientes suficientes para realizar el análisis estadístico.

Según el tipo de microorganismo, no identificado -0.178, Gram + 1, Gram - 0.508, Hongo 0.979.

Grupo etario, Igual o menores de un año 0.403, de un a 6 años -0.493, mayores de 6 años a 12 años 0.157, mayores de 12 años 0.946.

9. Análisis de resultados

Dentro de la muestra obtuvimos una buena proporción de pacientes masculinos y femeninos, casi con una distribución equitativa de la muestra en este rubro. Contamos con pacientes de 5 entidades diferentes siendo la principal el estado de México y la CDMX lo que se explica por la cercanía

geográfica, así mismo se presentaron algunos pacientes de estado más distantes debido a ser el hospital un centro de referencia a nivel nacional.

Dentro de los focos de sepsis el más frecuente fue el de patología abdominal, siendo más de la mitad de los casos, siendo una gran parte de nuestra muestra pacientes oncológicos, así mismo llama la atención que tenemos pocos casos de foco pulmonar, sin embargo, por ser tiempo de pandemia contamos con menor cantidad de pacientes de patologías respiratorias, y se excluyeron a pacientes con neumonía por covid.

De los microorganismos los que más se aislaron fueron los Gram negativos, lo que concuerda con el foco principal que fue abdominal. Se tuvieron algunos Gram negativos, pero lo que llama la atención es que en cerca de la mitad de los pacientes no logramos aislar ningún microorganismo causal.

De los grupos de edad, se dividieron en 4 grupos, los cuales por frecuencia se encontraron con cantidades similares de pacientes. Sin embargo, la mayoría de nuestros sujetos de estudio fueron pacientes menores de 2 años de vida siendo estos casi el 50 por ciento de la muestra, por lo que podría considerarse una sobre representación de este grupo en específico, sin embargo ya tomando en cuenta las demás edades, nuestros grupos se comportaron muy cercanos a los cuartiles de la población.

Los valores de pro BNP se encontraron elevados, en la mayoría de los pacientes, 23% de los pacientes se encontraron dentro del punto de corte de valores considerados como normales en la población estudiada, el resto se encontró con valores más elevados, lo que nos habla de compromiso miocárdico similar al descrito en la literatura que se ha encontrado en algunas series 70%.

Los valores de FEVI se encontraron arriba o igual a 50% en el 57.1% de nuestros pacientes, teniendo 42.9% de pacientes con valores menores a estos. Lo que es menos de la mitad de la muestra, que si bien está dentro de lo descrito en la literatura de los pacientes sépticos que tendrán compromiso miocárdico podemos observar una discrepancia entre los pacientes con BNP elevado y aquellos con FEVI disminuida.

Al momento de realizar la prueba estadística observamos que el valor no denota correlación fuerte en los resultados de las dos variables, es decir que no el valor no es estadísticamente significativo, como se puede también observar en la gráfica de dispersión.

De los subgrupos analizados podemos mencionar que según los grupos por sexo igualmente no se encontró una correlación estadísticamente significativa. En cuestión de los focos de sepsis el grupo de bacteriemia y el de hongos mostraron un valor significativo positivo, sin embargo, la cantidad de pacientes en cada subgrupo son muy bajos por lo que no se considera un resultado con validez, el resto de los focos de sepsis no alcanzaron significancia estadística.

En cuestión del grupo etario solo en el grupo mayores de 12 años se encontró una correlación estadísticamente significativa de 0.946, sin embargo, al ser solo 4 pacientes en este subgrupo tampoco se puede llegar a generalizar el resultado.

10. Discusión de resultados

En nuestra muestra se observó que más del 50% de los pacientes no presentaron disfunción miocárdica según el valor de la FEVI, cosa que es contra intuitiva ya que todos los pacientes incluidos en el estudio fueron pacientes cuya gravedad amerito el ingreso a terapia intensiva por presentar choque séptico.

Sin embargo, los valores de pro BNP en más de tres cuartas partes de los pacientes, presentaron valores que son compatibles con disfunción del miocardio. Estos valores no se encuentran alterados en los pacientes por lo que se puede esperar un comportamiento más uniforme de esta medición en pacientes que efectivamente presentan miocardiopatía séptica. Nuestros resultados se encuentran en lineamiento con lo observado en distintos estudios citados en la bibliografía por lo que se puede inferir que los pacientes que presentaron valores de Pro BNP efectivamente presentaron disfunción miocárdica secundaria a la sepsis.

El objetivo principal fue estudiar la correlación entre el Pro BNP y la FEVI. En nuestro estudio se encontró que no existe una correlación estadísticamente significativa entre estas dos variables.

Dicho resultado se puede llegar a explicar por diversos factores, como comentamos la FEVI es un parámetro sumamente variable, y aunque por mucho tiempo se usó como único parámetro de funcionalidad del miocardio en pacientes sépticos, actualmente se ha corroborado que no es el mejor estudio para determinar la funcionalidad del miocardio en el contexto de estos pacientes, debido a los diversos factores que afectan su valor independientemente de la función intrínseca del miocardio, pacientes pueden presentar disfunción cardiovascular por alguno de los múltiples mecanismos que se mencionan en la bibliografía citada sin necesidad de verse repercusión en la FEVI.

En los análisis de subgrupo se encontró en algunos casos una correlación positiva, lo cual no se tomó en cuenta por el número de pacientes en cada subgrupo.

11. Limitaciones del estudio

El número de muestra fue reducido ya que aunque la cantidad de pacientes que ingresan a la terapia intensiva del instituto por diagnóstico de choque séptico es considerable; no todos contaban con los criterios de inclusión completos, principalmente la toma de pro BNP, dentro del tiempo establecido con respecto al ecocardiograma.

12. Conclusiones

Se concluyó en nuestro estudio, que no existió una correlación entre las dos variables principales. Al hacer un análisis extenso de la literatura se puede atribuir a que la FEVI no es el parámetro ideal para medir la funcionalidad del miocardio en pacientes con choque séptico. Que, si bien esto se ha constatado en estudios de población adulta, la información específica en población pediátrica aun es escasa. Con este estudio se apoya la idea de que en caso de solicitar FEVI para valoración de pacientes con choque séptico debemos ser muy conscientes de que es un parámetro variable y puede dar falsos negativos frecuente mente, por el contrario, el Pro-bnp, que ya se ha estudiado más extensamente en adultos también mostro en nuestro estudio ser un buen marcador de disfunción miocárdica.

Siendo aun un estudio con pocos pacientes cabe recalcar el valor del mismo ya que en la literatura actual no se encuentran estudios similares en población pediátrica

Idealmente se podrían proponer estudios consiguientes con una mayor población de estudio que incluyan otras medidas de funcionalidad miocárdica, por ejemplo, las mencionadas en el marco teórico como lo es el Speckle tracking el cual es el Gold estándar u otras medidas para poder seguir validando y correlacionando el valor de los biomarcadores como el Pro-Bnp como marcadores de cardiomiopatía séptica en pediatría.

13 Bibliografía

1.-Beesley, S. J., Weber, G., Sarge, T., Nikravan, S., Grissom, C. K., Lanspa, M. J., Shahul, S., & Brown, S. M. (2018). Septic Cardiomyopathy. *Critical care medicine*, 46(4), 625–634. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002851>

2.-Flynn, A., Chokkalingam Mani, B., & Mather, P. J. (2010). Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart failure reviews*, 15(6), 605–611. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9176-4>

5.-L'Heureux, M., Sternberg, M., Brath, L., Turlington, J., & Kashiouris, M. G. (2020). Sepsis-Induced Cardiomyopathy: a Comprehensive Review. *Current cardiology reports*, 22(5), 35. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01277-2>

4.-Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, Levy PD. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018 May 4;22(1):112. doi: 10.1186/s13054-018-2043-8. PMID: 29724231; PMCID: PMC5934857.

3.-Romero-Bermejo, F. J., Ruiz-Bailen, M., Gil-Cebrian, J., & Huertos-Ranchal, M. J. (2011). Sepsis-induced cardiomyopathy. *Current cardiology reviews*, 7(3), 163–183. <https://doi.org/10.2174/157340311798220494>

6.-Wang, F., Wu, Y., Tang, L., Zhu, W., Chen, F., Xu, T., Bo, L., Li, J., & Deng, X. (2012). Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 16(3), R74. <https://doi.org/10.1186/cc11331>

7.-Vallabhajosyula, S., Wang, Z., Murad, M. H., Vallabhajosyula, S., Sundaragiri, P. R., Kashani, K., Miller, W. L., Jaffe, A. S., & Vallabhajosyula, S. (2020). Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 4(1), 50–64. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.10.008>

8.-Pandompatam, G., Kashani, K., & Vallabhajosyula, S. (2019). The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock. Papel dos peptídeos natriuréticos no controle, nos desfechos e no prognóstico em sepse e choque séptico. *Revista Brasileira de terapia intensiva*, 31(3), 368–378. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190060>

9.-Huang, H. B., Xu, B., Liu, G. Y., & Du, B. (2019). N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting fluid challenge in patients with septic shock. *Annals of translational medicine*, 7(12), 264. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.05.60>

10.-Singh, H., Ramai, D., Patel, H., Iskandir, M., Sachdev, S., Rai, R., Patolia, J., & Hassen, G. W. (2017). B-Type Natriuretic Peptide: A Predictor for Mortality, Intensive Care Unit Length of Stay, and Hospital Length of Stay in

Patients With Resolving Sepsis. *Cardiology research*, 8(6), 271–275.
<https://doi.org/10.14740/cr605w>

11.- Shojaee, M., Safari, S., Sabzghabaei, A., Alavi-Moghaddam, M., Arhami Dolatabadi, A., Kariman, H., & Soltani, S. (2018). Pro-BNP versus MEDS Score in Determining the Prognosis of Sepsis Patients; a Diagnostic Accuracy Study. *Emergency (Tehran, Iran)*, 6(1), e4.

12.- Wu JR, Chen IC, Dai ZK, Hung JF, Hsu JH. Early Elevated B-Type Natriuretic Peptide Levels are Associated with Cardiac Dysfunction and Poor Clinical Outcome in Pediatric Septic Patients. *Acta Cardiol Sin*. 2015 Nov;31(6):485-93. doi: 10.6515/acs20141201e. PMID: 27122912; PMCID: PMC4804972.

13.- Tan, B., Wong, J. J., Sultana, R., Koh, J., Jit, M., Mok, Y. H., & Lee, J. H. (2019). Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA pediatrics*, 173(4), 352–362. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.4839>

14.-Domico, M., Liao, P., Anas, N., & Mink, R. B. (2008). Elevation of brain natriuretic peptide levels in children with septic shock. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 9(5), 478–483. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181849b99>

15.-Fried, I., Bar-Oz, B., Algur, N., Fried, E., Gavri, S., Yatsiv, I., Perles, Z., Rein, A. J., Zonis, Z., Bass, R., & Nir, A. (2006). Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics*, 118(4), e1165–e1168. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0569>

16.-McLean, A. S., Huang, S. J., Nalos, M., Tang, B., & Stewart, D. E. (2003). The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Critical care medicine*, 31(11), 2611–2618. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000094225.18237.20>

17.-Koch, A., & Singer, H. (2003). Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart (British Cardiac Society)*, 89(8), 875–878. <https://doi.org/10.1136/heart.89.8.875>:

18.-Soldin, S. J., Soldin, O. P., Boyajian, A. J., & Taskier, M. S. (2006). Pediatric brain natriuretic peptide and N-terminal pro-brain natriuretic peptide reference intervals. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 366(1-2), 304–308. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.11.005>

19.-Li, J., Ning, B., Wang, Y., Li, B., Qian, J., Ren, H., Zhang, J., & Hu, X. (2019). The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine*, 98(13), e15070. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015070>

20 Samransamruajkit, R., Uppala, R., Pongsanon, K., Deelodejanawong, J., Sritippayawan, S., & Prapphal, N. (2014). Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 18(2), 70–76. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.126075>

21.-Raj, S., Killinger, J. S., Gonzalez, J. A., & Lopez, L. (2014). Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *The Journal of pediatrics*, 164(1), 72–77.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.09.027>