



# Predicción de mortalidad con el uso de biomarcadores inflamatorios en pacientes con choque séptico

Mortality prediction with the use of inflammatory biomarkers in patients with septic shock

Predição de mortalidade com o uso de biomarcadores inflamatórios em pacientes com choque séptico

Hans de Jesús Cruz Bolaños,\* Cristhian Josué Gaytán García,\* Janet Silvia Aguirre Sánchez,\* Braulia Aurelia Martínez Díaz\*

## RESUMEN

**Introducción:** el choque séptico es una de las causas más frecuentes de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. La mortalidad por choque séptico abarca entre 15 y 30%. La respuesta inmunitaria a los agentes infecciosos puede desencadenar una cascada de citocinas, lo que provoca el deterioro de las células, el fallo de los órganos y coagulopatía, lo cual se correlaciona significativamente con el pronóstico de los pacientes. Durante el deterioro pueden ocurrir hipotensión y taquicardia debido a trastornos cardiovasculares, aumento de los niveles séricos péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT pro-BNP) dímero D y troponina I en pacientes con depresión miocárdica y a menudo se asocian con un mal pronóstico.

**Objetivo:** determinar la utilidad pronóstica de la determinación precoz (< 24 horas) de troponina I, dímero D y pro-BNP para predecir muerte en pacientes con choque séptico.

**Material y métodos:** se realizó un estudio de cohorte simple con 65 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ABC con criterios de sepsis según la tercera definición y mayores de 18 años. Los pacientes se excluyeron del estudio si tenían antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia coronaria, embolia pulmonar o insuficiencia renal crónica. En todos los casos se determinaron variables demográficas y clínicas. La troponina, dímero D y pro-BNP se determinó en las primeras 24 horas del ingreso. Las variables continuas se expresaron como la media o mediana. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Se realizó curva ROC (característica operativa del receptor) para encontrar un punto de corte de los valores de troponina y pro-BNP y dímero D. Se determinaron OR (razón de momios) para los desenlaces con su respectivo intervalo de confianza. La variable de desenlace fue muerte.

**Resultados:** Se agregaron al estudio 65 pacientes con choque séptico; 30 (46%) pacientes tenían troponina I sérica elevada. La mortalidad fue de 33% frente a 26% en comparación con los pacientes con troponina I normal. Se realizó una curva ROC para encontrar un punto de corte con valores de troponina de 50 ng/dL con una sensibilidad de 73% para predecir muerte. Se determinaron los OR para los resultados de troponina con un OR de 6.6 para muerte con un IC de 95% (1.24-34.9).

**Conclusión:** la determinación en las primeras 24 horas de pro-BNP y dímero D no mostraron asociación con mortalidad en choque séptico. Los valores de troponinas son un mal predictor de muerte en pacientes con choque séptico. Un valor elevado de troponina durante los primeros días de ingreso puede ser una prueba confiable para identificar pacientes con un alto riesgo de mortalidad y riesgo de disfunción miocárdica u orgánica. Estos pacientes deberán ser seleccionados para un manejo más agresivo.

**Palabras clave:** choque séptico, troponina, mortalidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** septic shock is one of the most frequent causes of admission to the intensive care unit. It is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Mortality from septic shock ranges from 15 to 30%. The immune response to infectious agents can trigger a cytokine cascade, leading to cell damage, organ failure, and coagulopathy, which correlates significantly with patient prognosis. Hypotension and tachycardia due to cardiovascular disturbances, increased serum levels of the N-terminal prohormone brain natriuretic peptide (NT pro-BNP), troponins, and

D-dimer may occur during deterioration in patients with myocardial depression and are often associated with poor prognosis.

**Objective:** to determine the prognostic utility of early determination (< 24 hours) of troponin I, D-dimer and pro-BNP to predict death in patients with septic shock.

**Material and methods:** a simple cohort study was carried out with 65 patients admitted to the Intensive Care Unit of the ABC Medical Center with sepsis criteria according to the 3rd definition and older than 18 years. Patients were excluded from the study if they had a history of myocardial infarction, angina pectoris, coronary angioplasty, pulmonary embolism, or chronic renal failure. Demographic and clinical variables were determined in all cases. Troponin, D-dimer and pro-BNP were determined in the first 24 hours after admission. Continuous variables were expressed as the mean or median. Categorical variables were expressed as frequency and percentage. A ROC curve was performed to find a cut-off point for troponin and pro-BNP and D-dimer values. ORs were determined for the outcomes with their respective confidence intervals. The outcome variable was death.

**Results:** sixty-five patients with septic shock were added to the study. Thirty (46%) patients had elevated serum troponin I. Mortality was 33% versus 26% compared to patients with normal troponin I. A ROC curve was performed to find a cut-off point with troponin values of 50 ng/dL with a sensitivity of 73% to predict death. ORs for troponin outcomes were determined with an OR of 6.6 for death with 95% CI (1.24-34.9).

**Conclusion:** the determination in the first 24 hours of pro-BNP and D-dimer showed no association with mortality for septic shock. Troponin values are a poor predictor of death in patients with septic shock. An elevated troponin value during the first days of admission can be a reliable test to identify patients with a high risk of mortality and risk of myocardial or organic dysfunction. These patients should be selected for more aggressive management.

**Keywords:** septic shock, troponin, mortality.

## RESUMO

**Introdução:** o choque séptico é uma das causas mais frequentes de internação na unidade de terapia intensiva. É definida como uma disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. A mortalidade por choque séptico varia de 15 a 30%. A resposta imune a agentes infecciosos pode desencadear uma cascata de citocinas, levando à deterioração celular, falência de órgãos e coagulopatía, o que se correlaciona significativamente com o prognóstico do paciente. Durante a deterioração, hipotensão e taquicardia devido a distúrbios cardiovasculares, níveis séricos aumentados de peptídeo natriurético tipo B N-terminal pro (NT pro-BNP), D-dímero e troponina I podem ocorrer em pacientes com depressão miocárdica e estão frequentemente associados a um mau prognóstico.

**Objetivo:** determinar a utilidade prognóstica da determinação precoce (< 24 horas) de troponina I, D-dímero e Pro-BNP para prever a morte em pacientes com choque séptico.

**Material e métodos:** foi realizado um estudo de coorte simples com 65 pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva do Centro Médico ABC com critérios de sepsis de acordo com a 3ª definição e maiores de 18 anos. Os pacientes foram excluídos do estudo se tivessem história de infarto do miocárdio, angina pectoris, angioplastia coronariana, embolia pulmonar ou insuficiência renal crônica. Determinaram-se variáveis demográficas e clínicas em todos os casos. Troponina, D-dímero e Pro-BNP foram medidos nas primeiras 24 horas após a admissão. As variáveis contínuas foram expressas como média ou mediana. As variáveis categóricas foram expressas como frequência e porcentagem. A curva ROC foi realizada para encontrar um ponto de corte para os valores de troponina e pró-BNP e D-dímero. Foram determinados OR para os resultados com seus respectivos intervalos de confiança. A variável de desfecho foi o óbito.

**Resultados:** sessenta e cinco pacientes com choque séptico foram adicionados ao estudo. Trinta (46%) pacientes apresentavam troponina I sérica elevada. A mortalidade foi de 33% vs 26% em comparação com pacientes com troponina I normal. Realizou-se uma curva ROC para encontrar um ponto de corte com valores de troponina de 50 ng/dL com sensibilidade de 73% para prever a

\* Centro Médico ABC. México.

Recibido: 02/09/2022. Aceptado: 07/09/2022.

**Citar como:** Cruz BHJ, Gaytán GCJ, Aguirre SJS, Martínez DBA. Predicción de mortalidad con el uso de biomarcadores inflamatorios en pacientes con choque séptico. Med Crit. 2023;37(3):198-202. <https://dx.doi.org/10.35366/111295>

morte. Determinou-se OR para os resultados de troponina com um OR de 6.6 para morte com um IC de 95% (1.24-34.9).

**Conclusão:** a determinação nas primeiras 24 h de pró-BNP e D-dímero não mostrou associação com mortalidade por choque séptico. Os valores de troponina são um mau preditor de morte em pacientes com choque séptico. Um valor elevado de troponina durante os primeiros dias de internação pode ser um teste confiável para identificar pacientes com alto risco de mortalidade e risco de disfunção miocárdica ou orgânica. Esses pacientes devem ser selecionados para um tratamento mais agressivo.

**Palavras-chave:** choque séptico, troponina, mortalidade.

## Abreviaturas

APACHE II = escala de evaluación fisiológica de enfermedades graves y crónicas

CDC = centro de control de enfermedades

ROC = característica operativa del receptor

DD = dímero D

IQR = rango intercuartil

OR = razón de momios

Pro-BNP = péptido natriurético tipo B

SOFA = escala de evaluación de fallo orgánico secuencial

TP = tiempo de protrombina

## INTRODUCCIÓN

El choque séptico es una de las causas más frecuentes de ingreso en cuidados intensivos. La incidencia de sepsis a nivel internacional considerada por el centro de control de enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) ha evidenciado el incremento de este problema en un periodo de 10 años, alcanzando una incidencia que varía de 73.6 por 100,000 habitantes en 1979 a 175.9 por 100,000 habitantes en 2000, posiblemente su aumento se encuentre relacionado a factores como edad, exposición a procedimientos invasivos, resistencia antimicrobiana y falta de diagnóstico temprano, entre otras causas.

La sepsis y sus complicaciones constituyen la decimotercera causa de muerte en Estados Unidos se estima que cada año hay alrededor de 500,000 nuevos casos de sepsis.

Durante el periodo 2008-2015 se registraron 45 millones de egresos hospitalarios, de los cuales se identificaron 139,062 egresos registrados con sepsis como afección principal, lo que implica una frecuencia global para el periodo de 30.8 casos de sepsis por cada 10,000 egresos hospitalarios.<sup>1</sup>

En cuanto a las características demográficas, existe una ligera prevalencia de casos femeninos (51%) respecto a los masculinos (49%). No obstante, es importante hacer mención que a partir del grupo de 60 años y más comienza a incrementarse de forma importante el registro de casos de sepsis con mayoría de mujeres.

La mortalidad estimada en los pacientes con sepsis es de 30%, y en adultos mayores se incrementa hasta 40%, mientras que en pacientes con choque séptico alcanza una media de 50%.

En 68 servicios de urgencias médicas de México analizados se atendió a 2,379 pacientes, de los cuales

307 presentaron sepsis. La prevalencia de la sepsis fue de 12.9%, con mortalidad global de 16.93%, que en los casos de sepsis fue de 9.39% y en los de choque séptico fue de 65.85%.

La fisiopatología de los pacientes con sepsis abarca múltiples aspectos desde la respuesta del huésped a la infección, la inmunidad innata, las alteraciones de la coagulación inducidas por sepsis, los mecanismos antiinflamatorios y de inmunosupresión endógenos hasta la disfunción orgánica que lleva a la muerte.

La disfunción orgánica aguda afecta principalmente los sistemas: respiratorio, cardiovascular y nervioso. Las anomalías hemodinámicas llevan a un estado de hipoperfusión que se perpetúa si no es tratado inmediatamente.

Las anomalías cardiovasculares son frecuentes en la sepsis relacionada con lesión miocárdica. Las troponinas son marcadores específicos de daño miocárdico. En un inicio fueron un marcador de angina inestable; posteriormente tuvieron un papel fundamental para la estratificación y para guiar la terapia de pacientes con síndrome coronario agudo.

Se ha descrito que un porcentaje importante de pacientes con troponina elevada detectada en el servicio de urgencias y que son hospitalizados no tienen un síndrome coronario. En especial en varones de edad avanzada puede detectarse basalmente troponina elevada (por encima del percentil 99), independientemente de cualquier afección cardiovascular o sistémica aguda.<sup>2</sup>

En la serie de Javed y colaboradores, 65% de los pacientes con troponina elevada no fueron catalogados de infarto de miocardio, porcentaje muy similar al detectado en los datos del presente estudio.

En estos pacientes es prevalente el diagnóstico de insuficiencia cardíaca entre sus antecedentes o como diagnóstico principal como motivo de atención en urgencias.

La elevación de la troponina cardíaca entre los pacientes con sepsis es común, pero aún se debate su papel en la estratificación del riesgo.

En la literatura mundial se reporta un aumento de la troponina de 30 a 55% en los pacientes con sepsis y choque séptico.

Existen diferentes estudios en pacientes sépticos que relacionan niveles elevados de troponina I y T con disfunción ventricular izquierda monitorizada con ecocardiografía o catéter arterial pulmonar.

Los niveles elevados de troponina en pacientes sépticos se correlacionan con la magnitud de la depresión miocárdica como también con mayores requerimientos de inotrópicos y peor pronóstico.<sup>3</sup>

En un conjunto de estudios publicados entre 1998 y 2008 se evidenció que la troponina I o T se elevó en 62% de los pacientes con sepsis, sin que existiera una asociación obvia entre la elevación de dichas enzimas

e historia de enfermedad cardíaca. De esos estudios, cinco concluyeron que existía una asociación significativa entre la elevación de enzimas cardíacas y muerte.

Se ha postulado que la fisiopatología de la elevación de troponina en la sepsis se debe a una disfunción miocárdica. Los mecanismos propuestos para la disfunción miocárdica en la sepsis incluyen isquemia por aumento de la demanda, efectos citotóxicos cardíacos directos secundarios a las endotoxinas, citocinas o radicales de oxígeno libre y alteraciones en el flujo sanguíneo coronario regional.

En un estudio de 37 pacientes con choque séptico, aquéllos con troponina positiva tenían mayor incidencia de anomalías regionales del movimiento de la pared en la ecocardiografía (56% frente a 6%,  $p = 0.002$ ), fracción de eyección más baja (46% frente a 62%,  $p = 0.04$ ) y mayor mortalidad (56% frente a 24%,  $p = 0.04$ ) en comparación con los pacientes con troponina normal.

En un estudio de 926 pacientes con sepsis, 645 (69.7%) pacientes con niveles elevados de troponina cardíaca tuvieron mayor mortalidad a los 30 días (31% versus 17%,  $p < 0.0001$ ), en comparación con pacientes con niveles normales de troponina. Después del ajuste por la gravedad de la enfermedad y las características iniciales, los niveles de troponina permanecieron asociados con la mortalidad a los 30 días.

Jhon y colaboradores encontraron que en un subconjunto de pacientes ( $n = 598$ ) del ensayo *Protein C worldwide evaluation in severe sepsis*, la troponina elevada se asoció con mayor mortalidad. Los pacientes con troponina positiva tuvieron una mortalidad significativamente mayor de 28 días en comparación con el grupo con troponina negativa (32.2% frente a 13.6%,  $p < 0.0001$ ).<sup>4</sup>

La troponina I es un marcador de daño miocárdico asociado a peor pronóstico y muerte. De tal manera, se presenta el siguiente estudio para corroborar o anular dicha hipótesis en el Departamento de Medicina Crítica del Centro Médico ABC.

El dímero D (DD) es una proteína producida por la destrucción de la fibrina en múltiples situaciones. En el estudio del Dr. Kinasevitz GT de 2004, 99.7% de los pacientes con sepsis grave tenían elevación del DD y 93.4% tenían el tiempo de protrombina (TP) prolongado, lo que evidencia la disfunción del sistema de coagulación presente en la sepsis.

Asimismo, el DD se correlacionó con los cuartiles más altos del APACHE II ( $p \leq 0.006$ ); con el síndrome de disfunción multiorgánica, que estaba presente en 6.7% de los pacientes con elevaciones leves del DD en comparación con 29.6% de los que tenían valores elevados ( $p < 0.001$ ); y con mayor mortalidad intrahospitalaria: 55.6% de muertes en los pacientes con niveles altos en comparación con quienes no elevaron este marcador ( $p < 0.001$ ).<sup>5</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

La unidad de análisis fue el expediente clínico de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Departamento de Medicina Crítica del Centro Médico ABC durante el período del 1 de enero al 31 de marzo de 2022.

Las tomas de muestras de troponina I se realizaron dentro de las primeras 24 horas de ingreso del paciente al Área de Medicina Crítica del Centro Médico ABC.

Las tomas de muestra se realizaron por el Servicio de Laboratorio del Centro Médico ABC. La medición de troponina I, DD y pro-BNP por el método de inmunoensayo.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, comparativo, con 65 pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico ABC con criterios de sepsis según la tercera definición y mayores de 18 años. Los pacientes fueron excluidos del estudio si tenían antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia coronaria, embolia pulmonar o insuficiencia renal crónica. En todos los casos se determinaron variables demográficas y clínicas. La troponina, DD y pro-BNP (péptido natriurético tipo B) se determinaron en las primeras 24 horas del ingreso. Las variables continuas se expresaron como la media o mediana. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y porcentaje. Se realizó una curva ROC para encontrar un punto de corte de los valores de troponina, pro-BNP y DD. Se determinaron OR para los desenlaces con su respectivo intervalo de confianza. La variable de desenlace fue muerte.

Se excluyeron pacientes con infarto agudo al miocardio. Se realizaron electrocardiogramas, ecocardiogramas y curvas de troponinas posteriormente para descartar infarto al miocardio agudo.

**Criterios de inclusión:** pacientes mayores de 18 años, ambos sexos, criterios para sepsis según la tercera definición de sepsis, que contaran con medición de troponina en las primeras 24 horas de su ingreso al Departamento de Terapia Intensiva del Centro Médico ABC y que no tuvieran diagnóstico de infarto agudo al miocardio.

**Criterios de exclusión:** se excluyeron pacientes que tuvieran previamente cardiopatía isquémica crónica, infarto agudo al miocardio, embolia pulmonar. Pacientes con paro cardiorrespiratorio, enfermedad renal crónica.

## RESULTADOS

Se agregaron al estudio 65 pacientes con choque séptico.

De los pacientes, 30 (46%) tenían troponina I sérica elevada.

La mortalidad fue de 33% frente a 26% en comparación con los pacientes con troponina I normal (*Tabla 1*).

Se realizó una curva ROC para encontrar un punto de corte con valores de troponina de 50 ng/dL con una sensibilidad de 73% para predecir muerte. Se determinaron los OR para los resultados de troponina de 6.6 para muerte con un IC de 95% (1.24-34.9) (*Figuras 1 y 2*).

## DISCUSIÓN

La determinación en las primeras 24 horas de pro-BNP y DD no mostraron asociación con mortalidad para choque séptico.

Los valores de troponina I parece ser un mal predictor de muerte en pacientes con choque séptico.

Un valor elevado de troponina durante los primeros días de ingreso puede ser una prueba confiable para identificar pacientes con alto riesgo de mayor morbilidad y riesgo de disfunción miocárdica u orgánica. Estos pacientes deberán ser seleccionados para un manejo más agresivo.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio es que se trata de una investigación en dos centros de trabajo dentro de los cuales se manejan pacientes con múltiples patologías.

## CONCLUSIONES

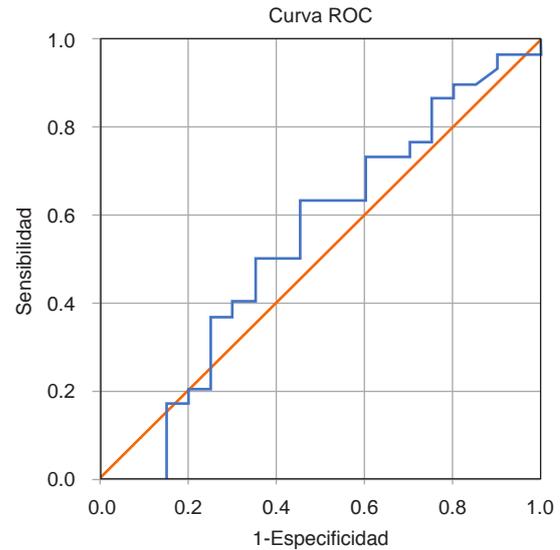
Los valores de troponina I parece ser un mal predictor de muerte en pacientes con choque séptico.

Un valor elevado de troponina durante los primeros días de ingreso puede ser una prueba confiable para identificar pacientes con un alto riesgo de mayor morbilidad y riesgo de disfunción miocárdica u orgánica. Estos pacientes deberán ser seleccionados para un manejo más agresivo.

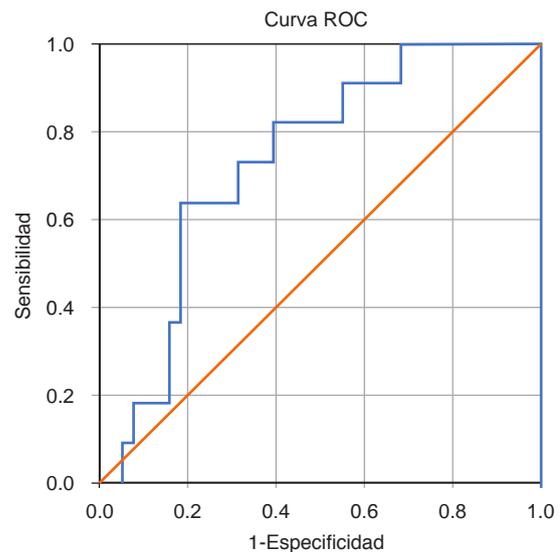
**Tabla 1: Características demográficas.**

Características	Troponina	
	Normal (N = 35)	Elevada (N = 30)
Edad [años], mediana (IQR)	64 (35-84)	73 (42-90)
Sexo, n (%)		
Mujer	17 (48)	9 (30)
Hombre	18 (52)	21 (70)
Comorbilidades, %		
Diabetes	30	45
Hipertensión	22	23
Ventilación mecánica, n (%)	14 (40)	18 (60)
Escala pronóstica, puntos		
APACHE II	18	22
SOFA	8	12
Días estancia en terapia intensiva, media	7	12

APACHE II = escala de evaluación fisiológica de enfermedades graves y crónicas.  
SOFA = escala de evaluación de fallo orgánico secuencial.



**Figura 1:** Curva ROC de pro-BNP para mortalidad en pacientes con choque séptico. El punto de corte de 260 ng/dL no es predictor de mortalidad.



**Figura 2:** Resultados de curva ROC troponina I. Punto de cohorte de troponina de 50 pg/dL con sensibilidad de 76% y especificidad de 38% para mortalidad.

A pesar de tener una OR de 6.6 en la troponina I asociada a la mortalidad, un intervalo de confianza tan amplio, IC de 95% (1.24-34.9), revela un tamaño reducido de muestra, o que muy probablemente existían otros factores de riesgo que intervenían en la mortalidad de los pacientes con choque séptico.

## REFERENCIAS

- Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004;95(1):13-17.

2. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2004-2009.
3. Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013;39(7):1181-1189.
4. 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):500-511.
5. Vasile VC, Chai HS, Abdeldayem D, Afessa B, Jaffe AS. Elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with sepsis. *Am J Med*. 2013;126(12):1114-1121.

**Patrocinios:** el trabajo no cuenta con patrocinio por parte de la institución interna o externa.

**Conflicto de intereses:** el trabajo no cuenta con ningún conflicto de intereses.

*Correspondencia:*

**Dr. Hans de Jesús Cruz Bolaños**

**E-mail:** hans\_on14@hotmail.com