

**Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis.**

*“Estudio anidado al proyecto de investigación “Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (- 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos.”*

**DAVID FERNANDO CORREA GÓMEZ, MD.**

Universidad Autónoma de Bucaramanga UNAB

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna Bucaramanga

2020

**Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis.**

*“Estudio anidado al proyecto de investigación “Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteínasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (– 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos.”*

**David Fernando Correa Gómez**

Trabajo de Investigación para optar al Título de Especialista En Medicina Interna

Director del proyecto:

**Dr. Diego Torres Dueñas**

Médico., MSc y PhD en farmacología molecular. Docente de Programa de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Codirector del proyecto:

**Dr. Juan Diego Higuera Cobos**

Médico internista., Docente de Programa de posgrado Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

Asesor epidemiológico del proyecto:

**Dr. Miguel Enrique Ochoa**

Médico., MSc en Epidemiología, Grupo de Investigaciones Clínicas de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.

**Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB**

**Facultad de medicina, Departamento de Medicina Interna**

**Bucaramanga 2020**



<b>Ciudad:</b> Floridablanca <b>Departamento:</b> Santander
<b>Duración del proyecto:</b> 12 meses
<b>Tipo de Proyecto:</b> Investigación Básica: Investigación Aplicada: <b>X</b> Desarrollo Tecnológico o Experimental:
<b>Descriptores/Palabras claves:</b> Sepsis, troponina I, NT pro BNP, mortalidad, Insuficiencia cardiaca sistólica, Insuficiencia cardiaca diastólica, Disfunción Ventricular, choque séptico, Acuaporina 5.  <b>Programa Nacional de Ciencia y Tecnología sugerido:</b> Ciencia y Tecnología de la salud: <b>X</b> Ciencias Básicas: Ciencia y Tecnología del Mar:

**Con toda gratitud a Dios por ser mi guía. A mi familia, principal razón de fuerza y apoyo para la realización de esta investigación.**

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo representa un gran esfuerzo a todos aquellos que me apoyaron y aportaron a su culminación. Con especial agradecimiento a mis docentes de Investigación de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, al grupo SEPSIS, con dirección del Dr. Diego Torres Dueñas. Igualmente, al Dr. Juan Diego Higuera, Dr. Miguel Ochoa por su valiosa asesoría.

# Contenido

<b><u>RESUMEN</u></b> .....	<b><u>9</u></b>
<b><u>SUMMARY</u></b> .....	<b><u>11</u></b>
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	<b><u>12</u></b>
<b><u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN</u></b> .....	<b><u>15</u></b>
<b><u>MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE</u></b> .....	<b><u>18</u></b>
Definición y epidemiología de la Sepsis.....	18
Fisiopatología de la sepsis:.....	22
Disfunción cardiaca asociada a la sepsis .....	29
Disfunción cardiaca asociada a la sepsis, fisiopatología: .....	31
Alteraciones hemodinámicas en miocardiopatía séptica.....	34
Definición de cardiomiopatía séptica .....	35
Métodos diagnósticos de cardiomiopatía séptica: .....	37
Biomarcadores de origen cardiogénico .....	38
Manifestaciones ecocardiográficas .....	40
Acuaporinas conceptos generales .....	42
Acuaporinas de origen cardiaco:.....	43
Acuaporinas cardiacas asociada a la sepsis: .....	45
<b><u>OBJETIVOS</u></b> .....	<b><u>47</u></b>
Objetivos específicos .....	47
<b><u>METODOLOGÍA PROPUESTA</u></b> .....	<b><u>48</u></b>
Tipo de estudio: .....	48
Población.....	48
Muestra .....	49
Recolección de la información.....	50
Procesamiento y control de calidad .....	52
Procesamiento y análisis estadístico .....	52
<b><u>CONSIDERACIONES ÉTICAS</u></b> .....	<b><u>54</u></b>
<b><u>RESULTADOS</u></b> .....	<b><u>56</u></b>

Características de base .....	56
Desenlaces primarios .....	57
Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción sistólica medida por ecocardiograma.....	57
Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción diastólica medida por ecocardiograma.....	57
Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la troponina I. .....	58
Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con el NT- pro BNP. .....	58
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	<b>59</b>
<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	<b>66</b>
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	<b>67</b>
<b><u>TABLAS</u></b> .....	<b>78</b>
<b><u>FIGURAS</u></b> .....	<b>82</b>
<b><u>ANEXOS</u></b> .....	<b>83</b>
<b><u>CRONOGRAMA</u></b> .....	<b>85</b>
<b><u>CARTAS AUTORIZACION</u></b> .....	<b>86</b>

## RESUMEN

**Introducción:** La disfunción cardiovascular asociada a la sepsis tiene un papel fundamental a nivel diagnóstico y pronóstico. Varios biomarcadores se han estudiado para objetivar la disfunción cardiovascular en la sepsis tales como la troponina, péptidos natriuréticos y parámetros ecocardiográficos. Se han encontrado moléculas como las acuaporinas y su polimorfismo AQP-5 SNP-1364A/C que se han asociado a la fisiopatología de la sepsis y que impactan en la mortalidad.

**Objetivo:** Determinar la asociación entre polimorfismo de la AQP-5 SNP-1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes adultos con sepsis.

**Materiales y Métodos:** Estudio analítico de corte transversal anidado a la cohorte del estudio "Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (- 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364 A/C) en pacientes sépticos." Se calculó la asociación del NT pro BNP, troponina I disfunción sistólica /diastólicas medidas por variables ecocardiográficas con el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C en pacientes con sepsis.

**Resultados:** Se analizó 540 registros. La mediana de edad de los pacientes fue de 59 años con un rango de edad entre 45-74 años. La mediana de NT-pro BNP fue 762 (RIQ: 215.5-3284), de la troponina I 0.1 (RIQ: 0.1- 0.1). El origen más frecuente de la sepsis fue tracto urinario (34.4%). El 14.63% de los pacientes fallecieron. La disfunción sistólica estuvo presente en 29.64 %, la disfunción diastólica 66.1%. El 76.67% fueron manejados en unidad de cuidados intensivo, 22.04% presentaron choque séptico. La asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción sistólica (RP:0.94; IC 95%= 0.64- 1.3 Valor P: 0.4503), disfunción diastólica, (RP: 0.93; IC 95%= 0 .75- 1.14 Valor P: 0.2909) Troponina I (RP: 1.2; IC 95%= 0 .75- 2.1 Valor P: 0.2006 ) y NT-proBNP (RP: 1.0; IC 95%= 0 .90- 1.15 Valor P: 0.4169).

**Conclusiones:** No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C con los biomarcadores de lesión miocárdica y variables ecocardiográficas en pacientes con sepsis. A partir de los hallazgos, la metodología de análisis y la evidencia es necesario reorientar las estrategias de investigación alrededor, de la relacion polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción cardiovascular incluyendo más pacientes para evaluar su asociación.

**Palabras claves:** Sepsis, troponina I, NT pro BNP, mortalidad, Insuficiencia cardiaca sistólica, Insuficiencia cardiaca diastólica, Disfunción Ventricular, choque séptico, Acuaporina 5.

## SUMMARY

**Background:** Cardiovascular dysfunction associated with sepsis plays a fundamental role at a diagnostic and prognostic level. Various cardiac biomarkers have been studied to identify the cardiovascular dysfunction in sepsis such as troponin, natriuretic peptides and echocardiographic parameters. Molecules have been found such as aquaporins and its polymorphism AQP-5 SNP-136A/C that have been associated to the pathophysiology of sepsis that impact mortality.

**Objective:** An association was determined between polymorphism of the AQP-5 SNP-1364A/C molecule with cardiovascular dysfunction in adult patients with sepsis

**Methods:** Analytic study in a transversal cut added to the cohort of study “Prognostic value of polymorphisms of Extracellular Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9: SNP-1562C / T), its endogenous tissue inhibitor (TIMP-1: SNP-372T / C), MMP-2 (- 1575 A / G ) and Aquaporin 5 (AQP5: SNP-1364 A / C) in septic patients.” An association was calculated of the NT pro BNP, troponin I dysfunction systolic/diastolic measurements through echocardiographic variables with the polymorphism AQP-5 -SNP1364A/C in patients with sepsis.

**Results:** 540 charts were reviewed. The average age of the patients was 59 years with a range of age between 45-74 years. The average NT-pro BNP was 762 (RIQ: 215.5-3284), and the average of troponin I was 0.1 (RIQ: 0.1- 0.1). The most frequent origin of sepsis was via the urinary tract (34.4%). 14.63% of patients expired. Systolic dysfunction was present in 29.64% and diastolic dysfunction was 66.1%. 76.67% were managed in the intensive care unit, 22.04% presented with septic shock. The association between polymorphism of AQP-5 SNP-1364A/C with systolic dysfunction (RP:0.94; IC 95%= 0.64- 1.3; P Value: 0.4503), diastolic dysfunction, (RP: 0.93; IC 95%= 0 .75- 1.14; P value: 0.2909), Troponin I (RP: 1.2; IC 95%= 0 .75- 2.1; P Value: 0.2006) and NT-proBNP (RP: 1.0; IC 95%= 0 .90- 1.15; P Value: 0.4169).

**Conclusions:** There was not a statistically significant association found between polymorphism AQP-5 SNP-136A/C with the biomarkers of myocardial injury and echocardiographic variables in patients with sepsis. As a result of these findings, the methodology of analysis and evidence is necessary to reorient the strategies of research surrounding the relation between AQP-5 -SNP1364A/C with cardiovascular dysfunction including more patients to assess their association.

**Keywords:** Sepsis, troponin I, NT pro BNP, mortality, Heart Failure, systolic, Heart Failure, Diastolic, Ventricular Dysfunction, septic shock, Aquaporin 5.

## INTRODUCCIÓN

Las definiciones de sepsis y choque séptico han evolucionado rápidamente desde principios de la década de 1990. (1) (2) Desde 1992 se definió en base al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, pero recientemente para el año 2016 se modificó y es definida en base al “***The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)***” como una respuesta no regulada a la infección, que causa disfunción orgánica múltiple y pone en riesgo la vida. (3)

Se describen diferentes escalas para evaluar disfunción orgánica. (3) Dentro de la más utilizadas se encuentra el SOFA (***Sepsis-related Organ Failure Assessment***), en la cual a mayor puntuación es más la probabilidad de muerte. (4) Cabe resaltar que los sistemas de puntuación más reconocidos, no incluyen ninguna variable que determine de manera directa la disfunción cardiovascular.

A pesar de los inconvenientes en su definición, se dice que una disfunción orgánica leve se asocia a un aumento en la mortalidad, cercana al 10% de los pacientes; (3) por lo que una determinación temprana, con mejores parámetros de predicción, permitiría acelerar manejos oportunos, disminuyendo índices de morbimortalidad.

La disfunción cardiovascular tiene un papel fundamental a nivel diagnóstico y pronóstico en el marco de la sepsis. Esta se caracteriza por un defecto en la entrega de oxígeno, con alteración en la perfusión (característico en la sepsis),

lo cual se asocia con un incremento de la mortalidad en un 80%. (5) Dado lo anterior, se deben implementar medidas para reconocer y corregir, las cuales deben ser aplicadas de manera efectiva y rápida.

Los biomarcadores circulantes, son parámetros accesibles y objetivos de lesión miocárdica, en una amplia gama de enfermedades cardiovasculares. Varios biomarcadores se han estudiado para objetivizar la disfunción cardiovascular en sepsis, tales como la troponina o el péptido natriurético auricular. (6) (7)

Recientemente, se han encontrado otros tipos de moléculas como son las acuaporinas, asociadas a la fisiopatología de la disfunción cardiovascular en sepsis, (8) encontrando que la sobreexpresión de la acuaporina 1, después de la exposición a las endotoxinas (en estudios experimentales), ha estado correlacionada con hipertrofia cardíaca y disfunción cardiovascular consecuente. (9) (10)

Se sabe que la acuaporina 5, con su polimorfismo del alelo C del promotor funcional A (-1364) C (rs3759129), se asocia con una mayor supervivencia en pacientes con sepsis grave, (11) siendo además biomarcador fundamental en la homeostasis de agua y sodio, ya que influye en la respuesta del eje renina-angiotensina-aldosterona y por lo tanto en la presión arterial, lo cual podría ser fundamental en los mecanismos de regulación relacionados con disfunción cardíaca. (12)

No obstante, por lo anterior, se resalta que en la literatura actual no existe ningún estudio que intente encontrar relación entre el polimorfismo de la AQP-5 - 1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

La sepsis, es definida como la respuesta inadecuada del huésped ante un proceso infeccioso por cualquier tipo de microorganismo, que conlleva a una serie de procesos fisiopatológicos que producen disfunción de los distintos tipos de células y órganos. (13) Anualmente, más de 18 millones de personas en el mundo sufren de sepsis, en países desarrollados, la incidencia es de 66-300 casos /100.000 habitantes año, en el marco de sepsis severa, una mortalidad promedio calculada mayor del 30%, que difiere en cada estadio llegando a ser alrededor del 50% en los pacientes que desarrollan choque séptico; sin embargo, es claro que la incidencia de esta enfermedad está determinada por factores como el área de hospitalización, el tipo de paciente, sus comorbilidades asociadas y la flora patógena de tipo hospitalario. (14) En los Estados Unidos para el 2011, tenía un costo hospitalario de alrededor de 20 millones de dólares, responsable de cerca del 10% de ingresos a la unidad de cuidado crítico, por lo que se ha convertido en un problema de salud con gran gasto de recurso humano y económico. (15) De igual forma, la sepsis representa más del 50% de las muertes hospitalarias, (16) aumentando este valor dramáticamente a mayor severidad de la enfermedad. (17)

Los métodos diagnósticos tempranos para la identificación de pacientes sépticos, pueden reducir la gravedad y carga económica en sepsis. (18) En Latinoamérica, específicamente en Colombia, existen pocos estudios prospectivos que ayuden a protocolizar diagnóstico y manejo en pacientes con

sepsis. (13) No existen datos exactos de la prevalencia y del costo para el sistema de salud. Sin embargo, estudios, resaltan cifras con una mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos graves alrededor al 21,9% y en choque séptico del 46,6%. (19)

La disfunción cardiovascular tiene una gran importancia diagnóstica y pronóstica en la sepsis. (20) (21) Estudios indican que la disfunción cardiovascular puede ocurrir en todas las etapas de la sepsis. (22) Múltiples escenarios intentan caracterizar mejor la disfunción cardiovascular, dado que es responsable de la alteración de la perfusión y entrega de oxígeno que caracterizan la sepsis. Su aparición está asociada con un aumento de la mortalidad. (23) Por lo tanto, se debe crear parámetros clínicos y paraclínicos que detecten y corrijan de manera rápida y efectiva la disfunción cardiovascular tales como la troponina o los péptidos natriuréticos y variables ecocardiográficas. (6) (7)

En la población con sepsis, en los últimos años se han estudiado biomarcadores en genes que expresan proteínas que intervienen en la fisiopatología; De especial interés las variantes polimórficas de un solo nucleótido, que modifican la expresión fenotípica, que actúan en mecanismos fisiopatológicos importantes, cambios hemodinámicos, alteraciones de la coagulación, como la respuesta inmune y en la disfunción orgánica múltiple. (24)

Por su parte, en la fisiopatología de la sepsis se alteran mecanismos moleculares, metabólicos y genéticos, que son multifactoriales. En este contexto se han estudiado proteínas como las acuaporinas asociadas a la fisiopatología

de la disfunción cardiovascular en la sepsis. (8) La acuaporina 5 parece ser de especial interés ya que se ha demostrado que el alelo C del polimorfismo del promotor funcional AQP5 A (-1364) C (rs3759129) se asocia con una mayor supervivencia en pacientes con sepsis grave. (11)

No obstante, por lo anterior, en la literatura actual no se ha encontrado ningún estudio que intente encontrar relación entre el polimorfismo de la AQP-5 - 1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis.

Es por esto que surge la necesidad de buscar la asociación entre las acuaporinas y la disfunción cardiovascular en pacientes sépticos. En este estudio se pretende verificar la asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 - 1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis, determinada a través de biomarcadores como la troponina, el pro-BNP y variables ecocardiográficas.

## MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

### Definición y epidemiología de la Sepsis:

La sepsis, definida como la respuesta inadecuada del huésped ante un proceso infeccioso por cualquier tipo de microorganismo, conlleva una serie de procesos fisiopatológicos que producen disfunción orgánica de forma consecuyente. (13)

Los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) ha sido motivo de discusión en los consensos realizados por Sociedades Científicas (Colegio Americano de Médicos de Tórax- ACCP, 1991, Sociedad de Medicina de cuidado crítico SCCM, 1991), en el que mostraron pobre rendimiento diagnóstico, con alta sensibilidad, pero baja especificidad en los mismos. (25)

Posteriormente se obtuvo una clasificación, en el 2001, donde se incluyeron los conceptos de SIRS, Sepsis no grave, Sepsis Grave y Choque séptico. (26) Al observarse estas dificultades en la definición, surgió el sistema de clasificación PIRO (**Predisposing Factors, Infection, Response, Organ dysfunction**), el cual se basa en un sistema de nomenclatura que incluye los principales factores que intervienen en el desarrollo, y lograr así una mejor comprensión del curso, evolución, tratamiento y desenlace de la sepsis. (27) Sin embargo, los avances en la comprensión de la fisiopatología y las definiciones, pueden estar desactualizadas, imprecisas o confusas llevando a la Sociedad Europea de Medicina Intensiva y de Medicina crítica a convocar un Tercer Grupo de Trabajo

Internacional de Consenso para reexaminar la definición en el año 2016, recomendando la eliminación de términos como síndrome de sepsis, septicemia y sepsis grave, redefiniendo sepsis como "disfunción orgánica que amenaza la vida debido a una respuesta desregulada del huésped a la infección".

En sepsis se requiere incluir criterios de disfunción orgánica, los cuales se evalúan de manera cuantitativa por medio de sistemas de puntuación como lo es el SOFA (**Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score**), en la cual, si el paciente cumple con 2 o más criterios, se considera que está cursando con disfunción orgánica (si a esta última se le suma que el paciente está infectado y se diagnostica con sepsis). El puntaje SOFA contiene aspectos que necesitan medidas de laboratorio clínico, lo cual podría retrasar el diagnóstico y tratamiento inmediato de la infección. Por tal motivo se crea el quickSOFA (qSOFA), como una estrategia de detección precoz para pacientes con sepsis, en la cual se toman 3 variables clínicas simples (score de Glasgow < 15, presión arterial sistólica  $\leq$  100 mmHg, frecuencia respiratoria  $\geq$  22 rpm), que ayudan a los médicos a determinar si el paciente puede estar cursando con sepsis, y de esta forma poder iniciar tempranamente el uso de antibióticos. (13) (28)

Otro concepto importante es choque séptico, que se define en aquellos pacientes que, a pesar de la utilización de reanimación hídrica, persisten con hipotensión arterial y requieren de vasopresores para mantener una presión arterial media mayor de 65 mmHg y un nivel de lactato sérico <2mmol/L

(18mg/dl). (13)(28) Por último, la definición de Falla multiorgánica: Síndrome clínico caracterizado por la disfunción progresiva y potencialmente reversible de 2 o más órganos o sistemas, inducida por una variedad de lesiones agudas (incluyendo sepsis), lo cual se puede evaluar cuantitativamente a través del puntaje SOFA. (13) (29) (30) Aunque cabe resaltar que no existe una prueba de oro diagnóstica estándar en la actualidad. (28)

Anualmente, más de 18 millones de personas en el mundo sufren de sepsis, en países en desarrollo. La incidencia es de 66-300/100.000 habitantes, con una mortalidad promedio calculada mayor del 30%, que difiere en cada estadio llegando a ser alrededor del 50% en los pacientes que desarrollan choque séptico; sin embargo, es claro que la incidencia de esta enfermedad está determinada por factores como el área de hospitalización, el tipo de paciente, envejecimiento de la población (60% de los pacientes sépticos tienen edad mayor o igual a 65 años) sus comorbilidades asociadas, el uso de inmunosupresores y la flora patógena intrahospitalaria. (14) (31) (32) De igual forma, la sepsis representa más del 50% de las muertes hospitalarias (16) y aumenta dramáticamente a mayor severidad de la enfermedad. (17)

En los Estados Unidos, para el 2011, generaba un gasto alrededor de 17-20 millones de dólares en costos hospitalarios, responsable de cerca del 10% de ingresos a la unidad de cuidado crítico, por lo que se ha convertido en un problema de salud con gran gasto de recurso tanto humano como económico. (15)

Los métodos diagnósticos tempranos para la identificación de pacientes sépticos pueden reducir la gravedad y la carga económica en la sepsis. (18) En Latinoamérica, específicamente en Colombia, existen pocos estudios prospectivos que nos ayude a establecer pautas entre los pacientes con sepsis, sin embargo, estudios locales, resaltan cifras con una mortalidad a los 28 días en pacientes sépticos graves alrededor al 21,9% y en choque séptico del 46,6%. (13) En el departamento de Santander para el año 2008 la mortalidad era alrededor del 9%. (33) Hay evidencia que demuestra que la sepsis, se relaciona con un incremento del consumo de recursos intrahospitalarios, prolongando la estancia hospitalaria tanto en UCI como en hospitalización. (13) En Colombia no existen del costo para el sistema de salud. (19)

En un estudio realizado en Colombia, durante un periodo de 6 meses en 4 ciudades, (19) 7.668 pacientes fueron admitidos en 10 unidades de cuidado intensivo médico-quirúrgicas. De estos, 826 (12%) fueron diagnosticados con sepsis, 421 (51%) desarrollaron sepsis en la comunidad, 361(44%) en la UCI y 44 (5%) durante la hospitalización en sala general. Dentro de la población general, el primer origen de la infección fue intraabdominal (18,6%), seguido de los casos originados a nivel pulmonar (neumonía asociada al cuidado de la salud y neumonía adquirida en la comunidad, con el 17 y 12,4% respectivamente). En cuanto a la severidad de la infección al momento de la admisión a UCI, de los 826 pacientes el 12% no tenía compromiso de órgano blanco. El 30,6% tenían compromiso de un solo sistema (20% respiratorio seguido de compromiso renal

y del sistema nervioso central con el 3,4 y 2,7% respectivamente). 245 pacientes (29,6%) tenían compromiso de 2 órganos, el 16% (n = 132) de 3 órganos, el 8,5% (n = 70) de 4 órganos y el 3% (n = 25) tenían disfunción de 5 órganos, las comorbilidades más frecuentes fueron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus y falla cardíaca. (13) (19)

### **Fisiopatología de la sepsis:**

La sepsis se considera como un síndrome clínico caracterizado por una respuesta multiorgánica secundaria al daño que produce un microorganismo (patógeno). Lo anterior involucra procesos relacionados de interacciones bioquímicas, celulares y de órganos, en respuesta al daño. (34) Este es un proceso dinámico y complejo, en el que se activan múltiples células como neutrófilos, linfocitos, monocitos y células del endotelio vascular. Al mismo tiempo, se presentan procesos neuroendocrinos, moleculares intracelulares y extracelulares, respondiendo al estímulo en el que se producen fenómenos tales como: respuesta inflamatoria sistémica, alteración en la coagulación, desequilibrio de antioxidantes y oxidantes, desequilibrio en los receptores intranucleares, inmunosupresión y alteraciones microvasculares, entre otros. (13)

**Respuesta del sistema inmune (inflamatorio-antiinflamatorio inmunosupresión):** La sepsis es el resultado de una alteración entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios, que da como resultado un

síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, así como una respuesta antiinflamatoria compensatoria, presentándose estos 2 fenómenos al mismo tiempo durante el transcurso del proceso patológico. (13)

**Desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes:** Los macrófagos y los neutrófilos activados, durante la respuesta inflamatoria, producen una gran cantidad de radicales libres de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno, las cuales producen cambios en las membranas, proteínas y ADN, a través de la oxidación, nitrosilación y nitrificación. Estas especies reactivas normalmente son controladas y reguladas por los antioxidantes (hemoxigenasas, glutamato cisteína ligasa, glutatión-S transferasa, superóxido dismutasa), los cuales a su vez están regulados por el factor nuclear de transcripción. En la sepsis, el aumento excesivo de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, impide la translocación de este factor de transcripción del núcleo, lo que produce una disminución en el número de antioxidantes, originando un desequilibrio del sistema redox, que conlleva al desarrollo de una respuesta inflamatoria exagerada produciendo falla multiorgánica y finalmente la muerte. (13) (35)

**Sistema nervioso autónomo:** Tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático intervienen activamente en la fisiopatología de la sepsis. Inicialmente, el sistema nervioso simpático puede desencadenar 2 situaciones. En primer lugar, la activación de neuronas preganglionares o posganglionares por parte de un estímulo inflamatorio. Este último se encarga de la liberación de acetilcolina, la cual actúa sobre un segundo grupo de neuronas paravertebrales

o posganglionares que viajan hasta la glándula adrenal y provocan la liberación de adrenalina y noradrenalina. Estos 2 neurotransmisores se encargan de activar la respuesta antiinflamatoria o inflamatoria, tras unirse a receptores beta adrenérgicos (respuesta antiinflamatoria) o alfa-adrenérgicos (respuesta inflamatoria). Por un lado, los receptores beta adrenérgicos presentes en la membrana de los macrófagos, provocan supresión de la liberación de citocinas y quimiocinas, y por otro, los receptores alfa adrenérgicos, también presentes en el macrófago, producirán un aumento en la liberación de citocinas y quimiocinas. (13)

En segundo lugar, el sistema nervioso parasimpático, puede de igual manera provocar un efecto antiinflamatorio, el cual inicia luego que estímulos proinflamatorios activan neuronas sensoriales, encargadas de la estimulación de células neuronales ubicadas en el tronco cerebral. Mediante estas últimas, se estimulan neuronas en los ganglios celíacos las cuales liberan acetilcolina, produciendo activación del linfocito T, así como los receptores en la membrana del macrófago. La activación de estos receptores tiene como función la inhibición de la producción de citocinas y quimiocinas por parte del macrófago y la supresión de la elaboración del factor de necrosis tumoral. (13) (36)

**Coagulopatía:** En la sepsis, el endotelio es uno de los principales órganos afectados y su daño refleja la severidad del cuadro clínico del paciente. La respuesta del organismo ante la infección, provoca la exposición del factor tisular en el endotelio y genera una activación de la coagulación. Lo anterior esta

mediado por el factor tisular y una disminución en los mecanismos anticoagulantes (secundario a la disminución de la actividad de las vías anticoagulantes endógenas secundario a la disminución en la actividad de la proteína C, antitrombina, el inhibidor de la actividad del factor tisular y la incapacidad para efectuar la fibrinólisis). Adicionalmente, la disminución en la expresión de 2 receptores endoteliales, la trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C, producen una reducción en la liberación de proteína C, lo cual asociado a trampas extracelulares (liberadas por neutrófilos disfuncionales), favorecen la generación de trombos produciendo hipoperfusión tisular, vasodilatación con hipotensión consecuyente, y pérdida de la función del endotelio, disminuyendo la oxigenación del tejido con falla orgánica consecuyente. (13) (37)

**Alteración en la microcirculación:** Gran parte de la fisiopatología de la sepsis, puede ser explicada en la microcirculación (vasos sanguíneos < 100 micrómetro), en donde se presentan una diversidad de alteraciones, dentro de las cuales es importante destacar: la disfunción endotelial, el desequilibrio de los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores, así como el aumento en la adhesión de células rojas y blancas al endotelio, la alteración de la deformación de los glóbulos rojos, la formación de micro trombos y la alteración del glucocálix. En primer lugar, las células endoteliales de la microcirculación, pierden su función reguladora debido a que múltiples agresores, (ERO, interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa etc.) dañan las vías de

transducción de señales, la comunicación electrofisiológica y el control del músculo liso. Esto producirá un ambiente procoagulante, asociado a superficies proadhesivas, desregulación del tono vasomotor y compromiso en la función de barrera del endotelio. También, las células musculares lisas que rodean las arteriolas, pierden la sensibilidad al estímulo adrenérgico, que en condiciones normales ayuda a la autorregulación del tono vasomotor entre otras funciones. (13) (38) Por otro lado, el sistema del óxido nítrico, el cual es un componente central en la autorregulación de la microcirculación, se ve alterado por la producción heterogénea de óxido nítrico sintetasa inducible en diferentes órganos, cuya consecuencia es la creación de shunts patológicos y áreas de hipoperfusión. (13) (39) Del mismo modo, en los glóbulos rojos suceden 3 fenómenos importantes que ayudan al desarrollo de la sepsis: En primer lugar, los glóbulos rojos en estado normal actúan como sensores intravasculares, ya que tienen la capacidad de censar la disminución en la saturación de oxígeno y liberar óxido nítrico en los lugares donde sea necesario. Este mecanismo en la sepsis se ve deteriorado, y por lo tanto no hay una adecuada autorregulación mediada por estas células. Segundo, los glóbulos rojos disminuyen la capacidad de deformación y esto favorece el desarrollo de alteraciones hemodinámicas. Tercero, hay un aumento en la agregación y adherencia de los glóbulos rojos debido a: la disminución en la capacidad de deformación, el aumento en la expresión de moléculas de adhesión por parte del endotelio y la disfunción endotelial, lo cual favorece la creación de un ambiente procoagulante. (13) (39)

**Sistema del complemento:** Este sistema puede dividirse en 2 vías, una clásica y una alterna, la primera necesita del reconocimiento de un antígeno, mientras que la segunda no lo necesita, finalmente las 2 vías producirán la activación de C5 y la unión de este a C6, C7, C8, C9 y mediarán procesos de muerte celular, quimiotaxis y fagocitosis, entre otros. El papel de C5 y sus receptores en la sepsis, desempeñan una tarea importante en el desarrollo de ésta. Se ha visto que, tras la agresión del patógeno, hay un aumento en la expresión de receptores para C5, como lo son C5aR y C5L2 en los neutrófilos, y una disminución en la expresión de estos en células no mieloides, como las células epiteliales del alvéolo, células de Kupffer, cardiomiocitos, etc. La consecuencia final de la activación del complemento, es la parálisis del sistema inmune, la disfunción de los cardiomiocitos, coagulación intravascular diseminada y lesión pulmonar aguda, entre otros. (13) (40)

**Receptores nucleares y depleción del ATP celular:** Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR), son factores de transcripción que hacen parte del grupo de los receptores nucleares, los cuales al ser activados regulan distintos procesos, como el control de la proliferación y diferenciación celular, regulación de la homeostasis glucídica y lipídica, además de encargarse de la transcripción de factores que regulan negativamente la expresión de mediadores proinflamatorios. En la sepsis, las especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno, ocasionan un daño en la señalización de los PPAR, que favorecen un control inadecuado en la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica.

Del mismo modo, las especies reactivas de oxígeno, dañan los transportadores de electrones de la mitocondria, generando una inhabilidad por parte de este organelo para mantener la producción adecuada de ATP. (13) (35)

La sepsis ocurre por una respuesta inflamatoria que altera la mitocondria, en especial los procesos bioenergéticos a nivel celular. Se dice que el miocardio consume aproximadamente de 20 a 30 veces su peso en adenosín trifosfato, y el 90% de este se deriva de la fosforilación oxidativa, la cual se encuentra comprometida en la sepsis. (41)

La falla orgánica agrede muchos órganos incluido el corazón. Se ha descrito ampliamente la disfunción cardiovascular, caracterizada principalmente por un deterioro en la función sistólica y diastólica. (42) Diferentes mecanismos causales se han propuesto, incluyendo toxinas, citocinas, activación de complemento, apoptosis y alteración energética. (43)

La producción inicial de óxido nítrico es esencial en mantener la función vascular, pero en condiciones de inflamación sostenida, la sobreproducción se ha asociado con citotoxicidad, y a pesar de no haber sido evaluadas en ensayos clínicos controlados, hay evidencia que muestra que este proceso contribuye al deterioro cardíaco y circulatorio en los pacientes con sepsis. Su asociación con la falla cardíaca, parece el resultado de una compleja respuesta intrínseca a la inflamación. (44) (45) (46)

**Acuaporinas en la sepsis:** Las acuaporinas son una pequeña familia de proteínas estructurales de membrana, cuya función esencial es el transporte de líquidos entre células y su entorno, en respuesta a cambios osmóticos. La funcionalidad e interés en su estudio, para múltiples campos de aplicación clínica, ha ido en aumento. (47) (48) Para comprender el papel de las acuaporinas en la sepsis, es importante saber cómo se altera su expresión durante la inflamación. Existen en la actualidad 9 subtipos de acuaporinas relacionadas con la sepsis, cada una cumple un papel importante en diferentes órganos, estando aumentadas o disminuidas (según su localización), teniendo una importancia trascendental en la migración celular. (49) (50) En la sepsis, las acuaporinas que se consideran importantes para la migración celular inmune son la 1,3,5,7 y 9, ya que se expresan en los linfocitos T y B activados, células dendríticas inmaduras (51) y neutrófilos. (51) (52) (53) La acuaporina 5 tiene especial interés, dado que existen estudios que han demostrado que el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C se asocia con una mayor supervivencia en sepsis grave. (11) El genotipo de la acuaporina 5 y la expresión de la proteína, parecen alterar la migración de los neutrófilos y pueden influir en la supervivencia en la sepsis. Por lo tanto, la acuaporina 5 podría ser una proteína clave en la inflamación y representar un nuevo objetivo para el desarrollo de terapias en la sepsis. (54)

**Disfunción cardíaca asociada a la sepsis:**

La disfunción cardíaca inducida por sepsis, se considera un predictor mayor de morbimortalidad, apareciendo alrededor de un 40% en los episodios de sepsis. (55) Su aparición está asociada con un incremento en la mortalidad, cercano al 70%. (23) La disfunción cardíaca, es un proceso precoz y reversible, descrito en primera instancia en un modelo canino en el año 1975. (56) En estudios de 1977, en pacientes monitorizados mediante catéter de arteria pulmonar, se observó la aparición de disfunción sistólica ventricular izquierda durante la evolución de los pacientes sépticos que fueron ingresados a la unidad de cuidados intensivos. (57) En este punto se ha descrito la disfunción cardíaca a lo largo del tiempo, pero su impacto pronóstico aun continúa en estudio. La cardiomiopatía séptica, podría definirse como disfunción sistólica o diastólica de cavidades derechas e izquierdas, reversible al retirar la noxa. (58) Aunque no se considera exclusiva de la patología séptica, existen otras entidades en donde se ha descrito disfunción cardíaca en el contexto de paciente crítico como lo son la pancreatitis, intoxicaciones, hemorragia subaracnoidea, anafilaxia y muerte cerebral. (59) La fisiopatología de la disfunción cardíaca asociada a la sepsis, es compleja y no ha sido completamente aclarada. Estudios experimentales en humanos, han demostrado que la hipoperfusión coronaria no se considera responsable de esta entidad. (60) Su aparición se ha asociado a diferentes factores y a su interacción entre ellos: Factores genéticos, alteraciones metabólicas que producen disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, modificaciones moleculares, elevación de las citocinas, junto con alteraciones hemodinámicas, que producen una

disminución del volumen intravascular y del tono vascular, lo cual lleva a una disminución en la precarga y la poscarga. (61)

### **Disfunción cardiaca asociada a la sepsis, fisiopatología:**

La disfunción cardiaca en sepsis es un proceso complejo que involucra factores estructurales, genéticos, moleculares, anatómicos y hemodinámicos. (62) Diferentes estudios han demostrado que el deterioro de la compliance y la contractilidad cardiaca son factores fundamentales en la sepsis. (63) En la actualidad, los mecanismos fisiopatológicos se encuentran aún en estudio, pero se documenta que existe un aumento del volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo, que llega a valores normales en los pacientes que se recuperan de la sepsis a los 10 días. (64) Se han descrito que existe un reclutamiento celular de neutrófilos, monocitos, y macrófagos (64) con disfunción mitocondrial secundaria y el uso inefectivo del oxígeno con vacuolización citoplasmática. Se ha observado en estudios experimentales, contractilidad reducida y un descenso en el gasto cardiaco en animales. (65) Se considera que la depresión miocárdica intenta proteger al corazón, mediante la disminución del gasto cardiaco, con reducción del consumo energético intracelular. (66)

Se dice que el corazón consume aproximadamente 20-30 veces su peso en ATP. El 90% de la producción de energía proviene de la mitocondria, por el proceso de fosforilación oxidativa y la fuente de dicha energía se adquiere primordialmente de los ácidos grasos y carbohidratos (provenientes

principalmente de la glucosa y el palmitato). En la sepsis, se ha descrito una insuficiencia energética secundaria a la disminución de la oxidación de ácidos grasos y no compensación por parte de los carbohidratos. (44)

En el corazón, existe la mitocondria como una organela envuelta entre las miofibrillas, la cual (según estudios experimentales) evidencia alteraciones estructurales durante la sepsis, dada por pérdida de sus crestas, disminución del ADN mitocondrial y formación de vacuolas. Durante la inflamación estimulada por la sepsis, todas las células requieren todo el sustrato metabólico energético. Con la injuria a nivel mitocondrial, se favorece la necrosis y la apoptosis. (67) Este daño se presenta secundario a la oxidación y nitración de los componentes estructurales, produciendo fallo en el suministro de energía, por la activación de la vía apoptótica central. (44)

Para la reparación, en el normal funcionamiento cardiaco mitocondrial en los estados inflamatorios, se debe conseguir un proceso de balance bioenergético, que ajuste la función, la masa y la distribución, más un sistema fagocítico de origen lisosomal. Todo esto controlado por factores de transcripción sensibles a energía e inflamación, coactivadores implicados en la biogénesis mitocondrial, sistema redox, inducción enzimática antioxidante, tolerancia inmune y supervivencia celular. Se dice que, ante la exposición de lipopolisacáridos, se aumenta las manifestaciones de estos marcadores, lo cual estimula la fagocitosis mitocondrial (no está dilucidado si es de manera programada o con el fin de quitar las mitocondrias dañadas). (41)

En la endotoxemia, existe un cambio en el gradiente electroquímico de la cadena respiratoria mitocondrial, que disminuye la producción de ATP (Adenosín trifosfato) y aumenta la producción de peróxido de hidrogeno y especies reactivas de oxígeno, las cuales producen daño a nivel mitocondrial (lo cual se considera un proceso crucial en la sepsis). Se cree que existe un desequilibrio en la fabricación energética por el órgano, produciendo cambios en la fagocitosis, biogénesis y la muerte celular.

Dentro de las alteraciones genéticas, se ha descrito ausencia de sintasa de óxido nítrico inducible. Estudios experimentales con ratones, han mostrado que esta alteración protege y no genera daño mitocondrial previamente descrito. (68) El óxido nítrico además induce cambios en la precarga, poscarga y perfusión cardiaca. Dentro de los mecanismos moleculares se han descrito, reducción en los canales de calcio tipo L, con posterior reducción en la repolarización cardiaca. (69) En la década de los 60, se realizaron descripciones de sustancias depresoras como TNF (Factor de necrosis tumoral)- $\alpha$ , IL (inteleuquina)  $\bullet$ 1, y IL- $\bullet$ 6, con interacción de estas moléculas junto al óxido nítrico, lo cual genera un efecto inotrópico negativo secundario. (61) Otras moléculas como la endotelina 1, toll like receptores 3 y 4 se ven incrementadas en los cardiomiocitos y deterioran la función miocárdica (pero no se conoce su efecto real). (61)

Sin embargo, el deterioro miocárdico sigue siendo un enigma clínico. El corazón se considera solo una parte del sistema cardiovascular, que está en constante cambios en respuesta a los cambios hemodinámicos que se producen

periféricamente; por lo tanto, es difícil distinguir entre los efectos cardiacos directos de la sepsis y la respuesta cardiaca a los cambios hemodinámicos de la precarga, la poscarga y la actividad neurohumoral que se produce en la sepsis. (70)

### **Alteraciones hemodinámicas en miocardiopatía séptica:**

La depresión miocárdica que se da en la sepsis es análoga con la disfunción cardiaca que se presenta en los pacientes con falla cardiaca. (61) Las principales discordancias están en las alteraciones hemodinámicas que se presentan en la sepsis (precarga, poscarga y cambios micro circulatorios). Existe una disminución del volumen intravascular, secundaria a las alteraciones previamente señaladas, que produce un descenso en la precarga alterando el comportamiento del corazón en la sepsis. (61) Se produce una disminución de tono vascular, con pérdida de la resistencia vascular periférica, lo cual produce depresión miocárdica secundaria a la disfunción del ventrículo izquierdo. (71) Ocurre alteración de la microcirculación, con cambios en la densidad vascular y la perfusión con depresión miocárdica y valores elevados de saturación venosa mixta de oxígeno que están relacionados con una tasa de extracción de oxígeno alta; Todo esto relacionado a la poca respuesta endotelial, las interacciones celulares a nivel del endotelio, formación de micro trombos, disminución del tamaño del glucocálix, la disminución de la presión de oxígeno y la producción de factores inducibles por hipoxia .

## **Definición de cardiomiopatía séptica:**

Actualmente no existe una definición exacta de la cardiomiopatía séptica, se ha descrito como un desorden complejo que se caracteriza por la disfunción ventricular derecha e izquierda, aumento de biomarcadores cardiacos y/o la asociación de todos.(58) (72) Cerca del 60% de los pacientes con choque séptico cursan en los primeros 3 días con deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, con mortalidad cercana al 15%. (73) Aunque existen muchas variables que podrían predecir una disfunción miocárdica sin disfunción ventricular, como lo son el tiempo de evolución, tipo de tratamiento y la reanimación temprana. (61) Esto se debe a que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo se mantiene gracias a la poscarga y a la contractilidad, por lo que la fracción de eyección puede ser normal en pacientes con tono vascular severamente disminuidos. Considerando que la depresión miocárdica es constante, la función sistólica del ventrículo izquierdo debe considerarse un reflejo del tono vascular, influenciado por la conservación de la contractilidad. Después de estudios hemodinámicos, se ha propuesto una imagen más compleja, acerca del deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la cardiopatía séptica. Se ha mostrado, a través de la evaluación hemodinámica y radionúclidos seriales en 20 pacientes con choque séptico, que aproximadamente el 50% de los pacientes presentó deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y 13 de éstos sobrevivieron. Las exploraciones posteriores de los sobrevivientes, mostraron un retorno gradual de su fracción

de eyección y del volumen ventricular 10 días después del choque. Los pacientes que fallecieron, tuvieron fracción de eyección y volúmenes ventriculares normales que no se modificaron con el tiempo; (74) Dado lo anterior, se infiere que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada en tonos arteriales disminuidos, debe ser interpretada más como un tono arterial bajo que como manifestación de la contractilidad miocárdica.

En pacientes con choque séptico, la eficiencia cardiovascular se encuentra alterada por una alteración entre la relación ventrículo arterial, dado por un aumento de la elastancia arterial y una disminución en la elastancia ventricular. Lo anterior, secundario al deterioro de la contractilidad miocárdica, puesto que se sacrifica la energía de contracción para mantener una adecuada perfusión. (75)

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, se define como la disminución de la fuerza de contractilidad para bombear sangre hacia la aorta. Comienza después de una injuria del musculo cardiaco, con la posterior perdida del normal funcionamiento de los miocitos, produciendo una alteración en la capacidad para generar fuerza contráctil. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante la sepsis, difiere en diferentes características de la cardiopatía isquémica. En primer lugar, es aguda y reversible. Un estudio previo de 90 pacientes, demostró que la disfunción ventricular izquierda se normalizaba en los primeros días. (76) Una segunda característica, es que se asocia con presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales o bajas; esto se diferencia del choque

cardiogénico, quien cursa con presiones de llenado altas, debido a la incapacidad contráctil del ventrículo izquierdo.

La función diastólica se define como la propiedad del miocardio de relajarse. Al producirse una disfunción diastólica, se producirá un aumento de presiones en el ventrículo izquierdo con la caída del gasto cardiaco. No está claro que la disfunción diastólica sea causada por la sepsis o sea consecuencia de su tratamiento (sobrecarga hídrica, tratamiento vasopresor). Desde hace varios años se ha venido estudiando la disfunción diastólica, encontrando diferencias en la incidencia. (77) (72) estudios recientes han demostrado, que no solo es común la disfunción diastólica, sino que incluso puede considerarse un marcador de mortalidad. (72)

### **Métodos diagnósticos de cardiomiopatía séptica:**

En los últimos 30 años se ha prestado atención especial a la cardiomiopatía séptica. Los estudios iniciales utilizaban técnicas que actualmente son obsoletas (técnica de radionúclidos). El catéter en la arteria pulmonar, se utiliza para monitorizar variables hemodinámicas, utilizando la técnica de termodilución (aunque las ventajas no se han identificado). (78) Es útil para evaluar la evolución ventricular derecha, así como la circulación pulmonar de manera directa y a través de la presión de oclusión arterial del corazón izquierdo. De igual forma evalúa respuesta hemodinámica a las intervenciones, provee datos respiratorios continuos, entre otros. Sin embargo, tiene complicaciones de tipo infeccioso,

daños locales o malinterpretación de las variables y no ha demostrado beneficios sobre la mortalidad, a pesar de la llegada de técnicas menos invasivas, que emplean termodilución transpulmonar en conjunto con ecocardiografía (por lo que esta técnica ha caído en desuso). (79) (80) El ecocardiograma es una herramienta importante debido a que no es invasiva, es fácil de obtener, provee mediciones directas de las presiones, como de medidas sistólicas y diastólicas del corazón. La depresión miocárdica se presenta en fase temprana y tardía (Entre el primer y quinto día), y se manifiesta con dilatación ventricular, disminución de la fracción de eyección y deterioro del índice cardiaco. (74) Para obtener visión hemodinámica del paciente en choque séptico, se deben evaluar diferentes parámetros. La prueba de oro, debe incluir pruebas de imagen como el ecocardiograma y mediciones directas del gasto cardíaco. Actualmente, ninguna técnica proporciona información acerca de la naturaleza celular de la disfunción miocárdica (lo cual se podría obtener con el análisis de los biomarcadores cardíacos). (44)

### **Biomarcadores de origen cardiogénico:**

Los biomarcadores se definen como parámetros de laboratorio, que se utilizan para caracterizar y detectar enfermedades, en pro de mejorar la toma de decisiones clínicas; Los de origen cardiaco, se consideran de especial interés en las patologías cardiovasculares, dado que brindan una herramienta de rápido diagnóstico, abordaje y pronóstico en diferentes poblaciones y comorbilidades.

Su importancia en sepsis, está relacionado con la medición en población de mayor edad, con múltiples comorbilidades y con una reserva funcional escasa. (44)

La troponina resalta el daño miocárdico, mientras que el péptido natriurético tipo B (NT- pro BNP) reconoce la disfunción secundaria a cargas hemodinámicas en las cámaras cardiacas. Existen pocos estudios que muestran los niveles de cada uno de estos biomarcadores en los estadios de la sepsis.

El NT- pro BNP, es un marcador en la insuficiencia cardiaca, pero aún no se sabe su utilidad clara en el contexto del paciente séptico. (81) Recientes estudios, han sugerido que un nivel elevado de NT- proBNP, puede ser un poderoso predictor de mortalidad en pacientes sépticos. (82)

La troponina T, se produce predominantemente en el tejido cardiaco, y en mínimas cantidades en otros tejidos. Existen múltiples circunstancias que generan su elevación y pueden coexistir en el proceso séptico, como la falla cardiaca, miocarditis, pericarditis, cardioversión, taquiarritmias; así como no cardiacas como cirugías, embolismo pulmonar, falla renal, quemaduras extensas, enfermedades esqueléticas e incluso el síndrome de Takosubo. (44)

La causa de incremento en un proceso séptico es debatida, se libera en esta condición, incluso en ausencia de enfermedad coronaria. Lo anterior es secundario a una interacción compleja entre los factores propios del paciente (Edad, falla renal), la severidad de la enfermedad (SOFA, APACHE) y el uso de altas dosis de terapia catecolaminérgica que produce daño directo miocárdico

(con lesión endotelial, interacción con óxido nítrico y daño celular previamente descrito).

Se ha demostrado que, el factor de necrosis tumoral incrementa la permeabilidad de las monocapas endoteliales a macromoléculas y solutos de menor peso molecular, y es probable que también se produzcan alteraciones similares en la permeabilidad a nivel de membranas de células de miocitos, lo cual conduce a la pérdida de troponinas. (83) La elevación de la troponina en sepsis es frecuente, con una incidencia variable (según estudios) cercana al 60%. (84) Se ha descrito la asociación de su elevación en sepsis con la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. (85) (86) Estos niveles se han relacionado con la duración de la hipotensión y del tratamiento vasopresor. (87)

(88) Cabe mencionar que la disfunción ventricular diastólica aislada y la disfunción ventricular derecha (comúnmente observadas en pacientes con choque séptico), son las variables ecocardiográficas que se correlacionan más fuertemente con la elevación de la troponina cardíaca. (89)

### **Manifestaciones ecocardiográficas:**

El uso de las imágenes por ecocardiografía permite cuantificar de manera fácil y precisa la disfunción diastólica y sistólica en los pacientes con sepsis. la precisión del mismo depende de la calidad de la imagen, del observador y del ángulo correcto.

La disfunción contráctil es el parámetro principal, caracterizado por dilatación y disminución de volumen sistólico. (74) Los pacientes en sepsis, por lo general presentan un estado hiperdinámico, por lo que la depresión puede estar enmascarada. La Fracción eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es el parámetro dependiente de poscarga. En varios estudios se ha encontrado disfunción en más de la mitad de los pacientes, con cambios hemodinámicos dados por disfunción ventricular izquierda, dilatación ventricular, taquicardia y aumento de volumen diastólico final. De igual forma hay hallazgos de disminución de la relajación ventricular durante la diástole (90) y disfunción ventricular derecha causada por disminución de precarga con deterioro consecuente de la fracción de eyección de ventrículo derecho; Esto genera ascenso de presiones en aurícula derecha y disminución de retorno venoso. (73) En el momento de presentar distrés respiratorio, se aumenta la poscarga y aparece una disfunción ventricular derecha más temprana (explicado esto por una menor adaptación del ventrículo a este cambio).

Estudios han mostrado deterioro de FEVI en sepsis, así como acortamiento miocárdico por strain, disminución en el área del bucle del espesor de la pared (siendo esta una variable independiente de la carga que combina los cambios tanto en la deformación como en la carga). Lo anterior, refuerza el argumento de la función miocárdica del VI disminuida durante la sepsis. (91) El estrés de la pared puede considerarse una medida precisa de la carga posterior del VI más que la resistencia vascular sistémica. Esto se da, puesto que la resistencia

vascular sistémica se interrelaciona con el gasto cardiaco de forma no lineal y, por lo tanto, dificulta la identificación de alteraciones de la función cardíaca si ambas variables difieren. (92)

Se ha descrito también la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo con una frecuencia de presentación aproximadamente del 34%-61%. Esta se clasifica en cuatro grados utilizando principalmente Doppler espectral de flujo mitral y Doppler tisular del anillo mitral. En la fisiología diastólica, el flujo sanguíneo hacia el ventrículo izquierdo se produce principalmente durante la fase del comienzo de la diástole, lo que hace que la velocidad máxima de entrada mitral durante la diástole temprana sea mayor que la velocidad mitral de entrada de la fase auricular. (93) Algunos estudios, demostraron peores desenlaces que se asocia a la disfunción diastólica, mientras que otros sugieren no tener efecto. (93) (94) El deterioro severo de la función miocárdica es fácilmente enmascarado por las reducciones en la precarga, la poscarga y el aumento de la frecuencia cardiaca; ya que un corazón severamente deteriorado puede generar una FEVI aparentemente normal. La FEVI ha mostrado ser un buen predictor para la supervivencia en la sepsis, pero puede pasarse por alto un deterioro severo de la función miocárdica, dado que se ha demostrado que los corazones gravemente deteriorados, pueden tener FEVI aparentemente normal, y esto se hace particularmente evidente cuando la disfunción diastólica está presente.

### **Acuaporinas conceptos generales:**

Las acuaporinas son una pequeña familia de proteínas estructurales de membrana, cuya función esencial es el transporte de líquidos entre células y su entorno, en respuesta a cambios osmóticos. La funcionalidad e interés en su estudio, para múltiples campos de aplicación clínica, ha ido en aumento. Estando implicadas en múltiples condiciones patológicas como es la tumorigenesis, metabolismo de las grasas, alteraciones endocrinas como la diabetes insípida y diabetes mellitus, trastornos de secreción de fluidos como el glaucoma, trastornos en el líquido cefalorraquídeo como en el edema cerebral y en la fisiología renal. (47) (48) Se han encontrado más de 13 tipos de acuaporinas que se dividen en dos grupos mayores: las ortodoxas o acuaporinas (acuaporinas 1, 2, 4, 5 y 8), que manejan selectivamente el agua, y las acuagliceroporinas (AQP 3,7,9 y 10), que además transportan el glicerol. (95) Otras, como la AQP 6 o la AQP 0 no tienen un rol fisiológico definido. (47)

### **Acuaporinas de origen cardiaco:**

Recientemente se han descrito el papel de la acuaporina en la fisiopatología cardiaca, en donde las isoformas de acuaporinas que se expresan en el tejido cardiaco son 1,3,4,5,7,8,9,10 y la 11, pero solo se ha estudiado a profundidad la 1,3,4,7. (96)

Una función esencial de las acuaporinas a nivel cardiovascular está dada por la regulación del balance de agua (recordando que el corazón depende en gran medida de este balance dado que un pequeño aumento en el contenido de agua

perjudica la contracción cardíaca). (97) El balance de agua se controla principalmente de la microcirculación, del espacio intersticial y del sistema linfático cardíaco. Las células del miocardio ajustan su volumen mediante el transporte de agua a través del plasma. Las membranas están influenciadas por el gradiente hidrostático y osmótico. (98) El agua es regulada a nivel cardiovascular a través de cotransportadores, tales como canales iónicos y acuaporinas. (99) El balance hídrico también está influenciado por alteraciones en la presión osmótica.

En el corazón, las acuaporinas, son menos conocidas que las renales, han comenzado a ser estudiadas en diversos ámbitos relacionadas con la homeostasis cardiovascular. Dado que el corazón usualmente no está sometido a cambios de osmolaridad (como sí lo están las células renales), la presencia de canales de agua que permiten el paso de está a favor de gradiente osmótico, parece no ser muy importante en condiciones normales. Además, con la creciente evidencia de nuevas funciones de las acuaporinas (la migración celular, la proliferación, el metabolismo, etc.), se han propuesto nuevas funciones para estas proteínas en el corazón. Las funciones de la acuaporina 1 cardíaca están relacionadas no solo con el transporte de agua sino también con el transporte de óxido nítrico y otros gases y/o solutos, tales como el oxígeno y el dióxido de carbono. (100) Estudios experimentales han indicado, que este canal estaría involucrado en la homeostasis cardiovascular. Por ejemplo, se han visto alteraciones de la expresión de este canal de agua durante el edema de

miocardio, lo cual sugiere que esta proteína puede ser esencial en el manejo cardíaco de agua, durante diversos estados patológicos. De igual forma, se ha propuesto que la acuaporina 1 participa en procesos angiogénicos en la isquemia de miocardio, así como también en la respuesta fisiológica a la anemia.

Otras acuaporinas presentes en el corazón de relevancia fisiológica es la acuaporina 4. Se ha postulado que esta proteína está involucrada en el edema de miocardio y se ha observado un aumento de su expresión en miocitos isquémicos. Sin embargo, su función a nivel cardíaco está actualmente en estudio. La acuaporina 7, presente en el corazón, con una molécula de glicerol en su estructura es de gran importancia en el metabolismo cardíaco. Este canal permite el pasaje de glicerol, un importante sustrato para la obtención de energía, síntesis de fosfolípidos de membrana y el almacenamiento de lípidos como triglicéridos. (100)

Además, si bien la acuaporina 5 es típica de tejidos exocrinos, interesantemente se ha descrito que polimorfismos en el promotor del gen de la AQP5, influenciarían la respuesta a la sobrecarga de sodio del sistema renina-angiotensina, y en consecuencia afectaría la presión arterial. (12)

### **Acuaporinas cardiacas asociada a la sepsis:**

El 40 al 50% de los pacientes con choque séptico prolongado desarrollan disfunción cardiovascular. (20) Estudios recientes han indicado que la disfunción cardíaca ocurre en todas las etapas de la sepsis. (22) Los mecanismos

fisiopatológicos aún se encuentran en estudio, pero una causa importante es la disfunción mitocondrial que contribuye a la disfunción cardíaca por agotamiento energético. En la actualidad se ha relacionado la acuaporina 1 en modelos experimentales de animales, con disfunción cardiovascular produciendo hipertrofia cardíaca. (8)

Interesantemente la acuaporina 5 parece ser de especial interés, dado que se ha demostrado que el alelo C del polimorfismo del promotor funcional AQP5 A (-1364) C (rs3759129), se ha asociado con una mayor supervivencia en pacientes con sepsis grave, y además como se mencionó anteriormente, este polimorfismo también influye en la respuesta a la sobrecarga de sodio en el sistema renina angiotensina (lo cual podría influir en la disfunción cardiovascular y renal. (101)

El genotipo se basa en la información genética que tiene un organismo en particular, en forma de ADN. (102) Existen 3 diferentes tipos de genotipos que se puede expresar para la síntesis de la proteína de la acuaporina 5 donde tener AA (No presentar el polimorfismo) y la expresión AC o CC (Presentar el polimorfismo). (11)

## OBJETIVOS

- Determinar la asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 SNP-1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes adultos con sepsis.

### Objetivos específicos

- ✓ Describir las variables sociodemográficas y clínicas de la población estudio.
- ✓ Describir la frecuencia de disfunción cardiovascular en los pacientes adultos con sepsis (disfunción diastólica, disfunción sistólica, NT-ProBNP, Troponina I).
- ✓ Establecer la asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción sistólica medida por ecocardiograma.
- ✓ Establecer la asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción diastólica medida por ecocardiograma.
- ✓ Establecer la asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con los biomarcadores cardiacos.

## METODOLOGÍA PROPUESTA

### **Tipo de estudio:**

Estudio analítico de corte transversal anidado en una cohorte prospectiva (“Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (– 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364 A/C) en pacientes sépticos”).

**Tiempo del estudio:** enero 2019 - mayo 2020

### **Población:**

**Población blanco:** Pacientes adultos con sepsis incluidos en el estudio: “Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (– 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos.”

**Población elegible:** Pacientes población blanco que cumplieran criterios para sepsis  
(Anexo 1)

**Población incluida:** Pacientes mayor o igual a 18 años, que pertenecieron a la población elegible, que cumplieran con los criterios de inclusión.

**Muestra:****Tamaño de la muestra:**

Se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (no aplicaba cálculo de tamaño de la muestra pues se incluyeron toda la población elegible). La base de datos que se obtuvo contenía 540 pacientes con sepsis, a los cuales se les realizó medición del polimorfismo de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C).

**Poder de la muestra:**

El poder de la muestra de 442 pacientes con registro de disfunción sistólica entre el grupo expuesto (81 pacientes) con una diferencia del 2% frente al grupo de los no expuestos (361 pacientes) es del 6%

El poder de la muestra de 349 pacientes con registro de disfunción diastólica entre el grupo expuesto (64 pacientes) con una diferencia del 5% frente al grupo de los no expuestos (285 pacientes) es del 11%

El poder de la muestra de 523 pacientes con registro de troponina entre el grupo expuesto (93 pacientes) con una diferencia del 4% frente al grupo de los no expuestos (430 pacientes) es del 19%

El poder de la muestra de 539 pacientes con registro de NT-ProBNP entre el grupo expuesto (98 pacientes) con una diferencia del 2% frente al grupo de los no expuestos (441 pacientes) es del 6%

### **Criterios de inclusión:**

1. Pacientes hospitalizados, con edad mayor o igual a 18 años, que cumplieran con definición de infección aguda (según los criterios CDC) y clasificación de sepsis (según tercer consenso internacional de definiciones de sepsis y/o choque séptico), con no más de 72 horas desde el diagnóstico.
2. Paciente en quien se realizó la medición del polimorfismo de la AQP5: SNP-1364A/C.

**Registros de pacientes de la base de datos del estudio** “Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteínasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (– 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos”

### **Criterios de exclusión:**

1. Paciente adulto con alta hospitalaria en las primeras 24 horas de ingreso al estudio.
2. Pacientes con antecedentes previos de comorbilidades, tales como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, endocarditis, embolia pulmonar o politraumatismo.

### **Recolección de la información**

## **Obtención de la información**

La recolección fue a partir de datos secundarios obtenidos del estudio “Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (– 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos.” Del archivo electrónico que incluyeron variables clínicas, marcadores bioquímicos y de imagen. Se solicitaron únicamente las variables de interés al investigador principal.

## **Variables**

De las obtenidas del registro de la base de datos del estudio “Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (– 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos” **(Anexo 2)**.

Se evaluaron las características sociodemográficas de los pacientes que incluían edad, sexo, raza y escala de Charlson. Se evaluaron el origen de la sepsis. Se evaluaron los niveles de Troponina I y NT pro BNP registrados **(Anexo 2)**

Se evaluaron la presencia de disfunción sistólica y diastólica, medida por ecocardiografía transtorácica (medidas funcionales y estructurales), definidas por el grupo de estudio **(Anexo 2)**.

## **Procesamiento y control de calidad**

Los registros que se captaron (datos sociodemográficos, clínicos y características asociadas), fueron digitados en una base de datos por duplicado de forma independiente. Posteriormente se compararon para detectar errores de digitación y se archivaron en medio magnético por duplicado.

## **Procesamiento y análisis estadístico**

### **Análisis univariado**

Las variables cualitativas se describieron mediante la frecuencia absoluta y relativa, de manera digital como tablas o de manera análoga en gráficas, según la naturaleza de las mismas.

La variable explicatoria (polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C) se presentaron de manera ordinal, según el modelo de herencia (AA, AC, CC).

Las variables numéricas se presentaron con medidas de tendencia central, como media y desviación estándar o con mediana y cuantiles, según la distribución que presentaron.

### **Análisis Bivariado**

Se caracterizaron los parámetros ecocardiográficos, según la presencia y ausencia del polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C. se hicieron pruebas de hipótesis paramétricas y no paramétricas, según fuera el caso.

Se analizaron por subgrupos, según la gravedad de la sepsis, para comparar la variable de asociación del polimorfismo y la variable por subgrupos.

Como medida de asociación se calculó la razón de prevalencia, con su respectivo intervalo de confianza. Para todas las comparaciones se tuvo nivel de significancia alfa de 0.05. Todos los análisis se obtuvieron por el paquete estadístico STATA (**Stata Corporation**®) 15. Se tomaron como variable dependiente la presencia de disfunción sistólica, diastólica y los biomarcadores (troponina I, Pro péptido Natriurético atrial (NT- proBNP)). Como variable explicatoria se tomaron la presencia del polimorfismo de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C).

Los resultados obtenidos fueron presentados de manera digital en forma de tablas, y análogo en forma de graficas.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró como sin riesgo, la participación del estudio no tiene ningún riesgo o efecto negativo sobre el paciente, y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 11 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a lo establecido.

No afectó el principio de no maleficencia, dado que es un estudio analítico, en donde no produciremos daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se indagó personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.

No se afectó el principio de Autonomía, ya que en este estudio transversal los eventos a evaluar ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, sólo el personal que recolectó y procesó la información conocerá el número de identificación para poder registrar los datos necesarios. El analista de los datos conoció sólo el número seriado de los CRF. Desde el principio de la recolección de los datos nunca se tuvo en cuenta el nombre, número de identificación o de la historia clínica y no se incluyó en ningún formato de recolección ni registro electrónico vinculado a la investigación.

La información que se recolectó será estrictamente confidencial y sólo estuvo disponible para los investigadores. Los resultados del estudio se publicarán, pero

en ningún caso se identificó personalmente algún sujeto del estudio. El conocimiento de los resultados del estudio no beneficio a los participantes, pero el conocimiento de los resultados podría beneficiar a otros participantes.

Los investigadores participantes en este estudio tienen idoneidad en su formación académica y no presentaron conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

## RESULTADOS

De un total de 662 registros de la cohorte, se analizó 540 pacientes con sepsis (de acuerdo a los criterios establecidos por **The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**). En estos se llevó a cabo la medición del polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C. Los registros estuvieron incluidos en la base de datos del proyecto denominado: “Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (- 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos”; (**Ver figura 1**).

### Características de base

Las características de base de los pacientes incluidos (**Ver tabla 1**). La edad mediana fue de 59 años (RIQ= 45-74 años); el más joven tuvo 18 años y el mayor 101 años, al momento del diagnóstico. El 52.59% (n=284/540) eran de género masculino y el 47.41% (n=256/540) de género femenino. La raza más frecuente fue mestiza con un 96.48% (n= 521/540), seguida por afrocolombiana con un 2.04% (n= 11/540) y por último otras con un 1.48% (n=8/540). El origen más frecuente de la sepsis fue urinario con un 34.44% (n= 186/540), seguido de tejidos blandos con un 26.30% (n= 142/540) (**Ver figura 2**). Con respecto al índice de Charlson, el cual evalúa la carga de morbilidad, el 75.5% (n=408/540) presentaron baja carga y el 24.5% (n=132/540) alta carga. El genotipo más frecuente, fue AA con un 81.85%

(n=442/540), seguido de AC con un 17.59% (n=95/540) y por último CC con 0.56% (n=3/540) (**Ver tabla 2**).

### **Desenlaces primarios**

El 14.63% (n=79/540) de los pacientes incluidos en la cohorte, a los cuales se les midió el polimorfismo AQP5: SNP-1364A/C, murieron a los 30 días; el 29.64% (n=131/442) presento disfunción sistólica, 66.19% (n= 231/349) disfunción diastólica, 13.96% (n= 73/523) troponina elevada y 75.14% (n= 405/441) elevación del NT - proBNP. El 76.67% (n=414/540) requirió manejo en la unidad de cuidados intensivos y el 22.04% (n= 119/540) desarrollo choque séptico (**Ver tabla 3**).

### **Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción sistólica medida por ecocardiograma.**

Se consideró disfunción sistólica, una fracción de eyección (FEVI 50) deprimida o la alteración del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, medido por ecocardiografía. Al clasificar los pacientes con disfunción sistólica, no se observó una asociación estadísticamente significativa, teniendo o no el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C (Razón Prevalencia= 0.94; IC 95%= 0.64- 1.3 Valor P: 0.4503). (**Ver tabla 4**)

### **Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción diastólica medida por ecocardiograma.**

Se consideró disfunción diastólica, una alteración en la relación E/A o E/e', medido por ecocardiografía. Al clasificar los pacientes con disfunción sistólica, no se observó una asociación estadísticamente significativa, teniendo o no el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C (Razón Prevalencia = 0.93; IC 95%= 0.75- 1.14 Valor P: 0.2909). **(Ver tabla 5)**

#### **Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la troponina I.**

Se consideró como anormal, un valor de 0.16 ng/ml para troponina I (según el punto de corte definido por el laboratorio). Al clasificar los pacientes con troponina I (como positiva o negativa), no se observó una asociación estadísticamente significativa, teniendo o no el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C (Razón Prevalencia = 1.2; IC 95%= 0.75- 2.1 Valor P: 0.2006). **(Ver tabla 6)**

#### **Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con el NT- pro BNP.**

El punto de corte del NT – pro BNP establecido por el laboratorio, para el diagnóstico de lesión miocárdica, está cuantificado (según la edad) de la siguiente manera: 0- 50 años > 450 pg/ml, 51•75 años > 900 pg/ ml y mayor de 75 años > 1800 pg/ml. Al clasificar los pacientes con NT- pro BNP (normal o elevada), no se observó una asociación estadísticamente significativa, teniendo o no el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C (Razón Prevalencia = 1.0; IC 95%= 0.90- 1.15 Valor P: 0.4169). **(Ver tabla 7)**

## DISCUSIÓN

Este estudio evaluó, la relación de biomarcadores de lesión miocárdica y variables ecocardiográficas, con la presencia del polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C, en pacientes con sepsis (definida según el tercer consenso internacional de sepsis y choque séptico SEPSIS-3). No hay literatura registrada acerca del interés científico en correlacionar dicha asociación, por lo que corresponde al primer estudio realizado en población latinoamericana. En esta investigación no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C con los biomarcadores de lesión miocárdica y las variables ecocardiográficas en pacientes con sepsis.

La sepsis, se presenta como una respuesta inadecuada del huésped, ante un proceso infeccioso por cualquier tipo de microorganismo. Lo anterior, incluye una serie de procesos fisiopatológicos que producen disfunción de los distintos sistemas del cuerpo. La disfunción cardíaca en esta entidad, es un proceso complejo que involucra factores estructurales, genéticos, moleculares, anatómicos y hemodinámicos.

Con respecto a las variables sociodemográficas, la frecuencia de sepsis que se observó, según la edad y género de los participantes incluidos en el análisis, fue de 59 años y género masculino respectivamente. Lo anterior, es concordante con estudios previos, en donde la edad de presentación fue de  $56-66 \pm 15$ , con una prevalencia más alta en el género masculino; por lo que se puede considerar que, una mayor edad y ser hombre, puede ser un factor de riesgo a tener en cuenta a la

hora de evaluar este tipo de población. (11) (101) Por otro lado, el mayor porcentaje de pacientes en este estudio fue de raza mestiza, diferente al estudio europeo de Lars et al en donde fue más prevalente la raza caucásica. (101)

En cuanto al origen de la sepsis, el foco más frecuente en este estudio fue de origen urinario, en contraste a lo observado por Lars et al y Ortiz et al, en el cual fue más de origen pulmonar e intraabdominal, respectivamente. (101) (19) Estos hallazgos son concordantes con la literatura, donde se registra que el 70% de las infecciones relacionadas con sepsis, son de origen respiratorio y urinario. (103)

Con respecto a la mortalidad, en el presente estudio se presentó en un 14.63%. Lo anterior, difiere con las estadísticas previas y actuales, debido a las diferencias que existen entre los diseños metodológicos, aspectos demográficos y por el consenso usado para la clasificación de sepsis. (101) (33) (104) (16)

Por otra parte, la escala de Charlson, la cual evalúa la esperanza de vida a los 10 años (según la carga de morbilidad), registro en este estudio que la gran mayoría (75.5%) presentaron baja carga morbilidad, lo cual difiere a lo observado en el estudio prospectivo realizado por Dimitrios S et al, donde la gran mayoría de pacientes presentaron alta carga de morbilidad, que se relacionaba con aumento en la mortalidad a 28 días. (105) Esta diferencia, es un dato a tener en cuenta a la hora de evaluar la relación con la mortalidad en este grupo de pacientes.

Este estudio observó un gran número de pacientes (76.67%) que ingresaron a la UCI, de los cuales el 22.04% presento choque séptico, cantidad muy superior a los

incluidos en análisis previos (106) (62) Lo anterior es un dato a tener en cuenta, dado que se ha observado en estudios previos, que la disfunción cardiaca inducida por sepsis, se considera un predictor mayor de morbimortalidad, apareciendo en alrededor del 40% de los episodios de sepsis. (59) Su aparición está asociada con un incremento en la mortalidad, cercano al 70% de los cuales requieren de una atención y monitoreo de alta complejidad.

Con respecto a las variables de disfunción cardiovascular, este estudio encontró que el 29.64% de los pacientes presentaron disfunción sistólica medida por parámetros ecocardiográficos. Lo anterior, muy por debajo de la frecuencia reportada en la literatura, en la cual se registra en alrededor del 50% de los pacientes; Esta diferencia encontrada, puede relacionarse con el día en el que se toman los datos ecocardiográficos, así como los diferentes grados de contractilidad intrínseca ventricular y el compromiso hemodinámico variable del paciente. (107) Por otro lado, la frecuencia de disfunción diastólica, tuvo un comportamiento similar en comparación con lo descrito en la literatura, la cual se encuentra alrededor del 50-70% de los pacientes. (107) Estos parámetros de disfunción cardiovascular medidas por ecocardiografía, son parámetros fundamentales a la hora de evaluar factores causales de morbimortalidad asociada a sepsis. Por lo que respecta a los biomarcadores séricos cardíacos en este estudio, se encontró que la frecuencia de elevación de troponina I fue de 13.69% de los pacientes. Lo anterior, muy diferente a lo encontrado por Bessièrè, et al, en el que podría llegar a ser hasta de un 60%. (84) Estos niveles, se encuentran influenciados por el tratamiento vasopresor y la

duración de la hipotensión. (88) (87) Por otro lado, la frecuencia de elevación en los pacientes del NT-proBNP en este estudio fue alta (75.14%), lo cual se compara con los resultados descritos en la literatura actual y se relaciona con el pronóstico de los pacientes. (108) (109) (110) La discordancia entre frecuencia de pacientes que tuvieron elevado de NT-proBNP comparado con la troponina I es secundario al elevado estrés sobre la pared ventricular, en contraste a la mínima necrosis miocárdica y la conservación de la perfusión y el flujo sanguíneo coronario. (88) (111)

En cuanto a la distribución del genotipo, el que con mayor frecuencia se presentó fue AA (no tener el polimorfismo), consistente lo anterior con lo observado en estudios previos. (11) (101) Así la distribución del genotipo, comparando nuestro medio con otras regiones del mundo, se comporta de manera similar.

Si bien las investigaciones recientes han mejorado nuestro conocimiento de la fisiopatología de la disfunción cardiovascular asociada a sepsis (56) (23), la morbilidad y mortalidad por lesión cardíaca sigue siendo alta, (23) por lo que se necesitan estudios que dilucidan más factores de riesgo a tener en cuenta, con el fin de permitir una mejor estratificación de las medidas preventivas a tener en cuenta.

Estudios recientes han indicado que la disfunción cardiovascular ocurre en todas las etapas de la sepsis. Esta se define como la disfunción sistólica y/o diastólica que es potencialmente reversible asociada a elevación de biomarcadores séricos cardíacos; (112) se presentan en el 40-50% de los pacientes con choque séptico prolongado. (20) Para nuestro estudio, la disfunción cardiovascular se registró en un

75.14%, lo cual fue elevado con respecto a lo descrito en la literatura. Su existencia aumenta la morbimortalidad, (62) por lo que el diagnóstico precoz podría mejorar las estrategias de manejo y atención oportuna de los pacientes.

En esta investigación al no encontrarse una asociación entre el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C con los biomarcadores de lesión miocárdica y las variables ecocardiográficas, existen diferentes explicaciones para la ausencia de la asociación: la interacción de múltiples factores etiológicos en la disfunción cardiovascular en la sepsis, (8) los diferentes mecanismos epigenéticos y genéticos de control mediados por el ambiente, (113) así como el poder de la muestra, el cual puede ser insuficiente para poder encontrar una diferencia estadísticamente significativa.

La fisiopatología de la disfunción cardiovascular asociada a la sepsis es compleja y no ha sido completamente aclarada, estudios recientes han propuesto diferentes factores como alteraciones metabólicas relacionadas con disfunción mitocondrial, modificaciones moleculares, estrés oxidativo, elevación de las citoquinas y alteraciones hemodinámicas, por lo que se considera una entidad multifactorial y no depende de un solo mecanismo asociado. (61) Este resultado, nos sugiere que debido a las diferencias encontradas en este y otros estudios, es probable que el factor genético en la sepsis, es importante en relación con otros elementos de gravedad y mortalidad, pero no se considera un predictor en sí mismo. Dado lo anterior, se considera que el estudio de un solo polimorfismo en enfermedades multifactoriales, tiene poco impacto y se deben evaluar modelos de predicción

usando diferentes tipos de polimorfismos, otras variables clínicas y de imagen para tener la posibilidad de encontrar resultados más concluyentes.

Estudios recientes han encontrado que la metilación del residuo de citocina, es una modificación epigenética frecuente, involucrada en la regulación de la expresión génica. (113) (114) En el contexto de la sepsis, hay una creciente evidencia que las modificaciones epigenéticas pueden afectar la expresión de proteínas, encontrando que la metilación del promotor de la acuaporina 5 podría ser un mecanismo importante, por lo que es un factor a tener en cuenta en este estudio a la hora de evaluar factores que influyen en la expresión de dicha proteína. (113)

A pesar que en el estudio no hubo asociación del polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción cardiovascular medida por biomarcadores y variables ecocardiográficas, se deben evaluar en próximas investigaciones otros desenlaces de interés reportados en la literatura; Como la relación del polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C en la regulación de los mediadores inflamatorios y la homeostasis de agua y sodio, lo cual interviene en la respuesta del eje renina angiotensina aldosterona, que afecta de forma consecuente el sistema cardiovascular y renal. (101)

Este estudio fue retrospectivo, a partir de datos secundarios realizado sobre una base de datos, por lo tanto, el análisis se basa en los datos registrados de cada variable, con control limitado sobre la muestra y los datos. Dado lo anterior, en este estudio el tamaño y el poder de la muestra fue una limitación a tener en cuenta para encontrar una diferencia estadísticamente significativa. Lo ideal en los estudios de

predisposición genética en base a polimorfismos es realizar estudios de casos y controles o cohortes para evaluar causa y efecto. No obstante, los estudios transversales, dan una vista puntual del comportamiento de los polimorfismos y su posible relación con un evento de interés.

El uso de un único polimorfismo como biomarcador puede constituir una limitación; sin embargo, el papel del polimorfismo con una muestra más grande que la presentada en estudios previos, es una fortaleza y alienta a los investigadores a estudiar otros polimorfismos, para generar modelos predictivos acompañados de variables clínicas.

Este estudio no contempló un análisis por subgrupos, ni desenlaces compuestos. Pueden existir subgrupos (anemia, falla renal, grados de disfunción miocárdica, entre otros) de pacientes que se beneficien de la medición de biomarcadores y su relación con el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C, como población específica, sin embargo, no fue objetivo establecido en este estudio.

Una posible fortaleza es que el análisis se realizó sobre los registros de una base de datos recolectada en diferentes centros lo que permitiría extrapolar nuestros hallazgos a otras poblaciones de similares características. Además, nuestro estudio es el primero en Colombia y en Latinoamérica que analizó todas las posibles asociaciones entre variables ecocardiográficas y biomarcadores de disfunción miocárdica con el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C y la sepsis y, hasta ahora, con el mayor tamaño de muestra registrada.

## CONCLUSIONES

- No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo AQP-5 -SNP1364A/C con los biomarcadores de lesión miocárdica y variables ecocardiográficas en pacientes con sepsis. A partir de los hallazgos, la metodología de análisis y la evidencia es necesario reorientar las estrategias de investigación alrededor, de la relación polimorfismo (AQP-5 SNP 1364A/C) con la disfunción cardiovascular incluyendo más pacientes para evaluar su asociación.
- Es probable que el factor genético no es un predictor en sí mismo. El estudio de un solo polimorfismo en enfermedades multifactoriales, tiene poco impacto y se deben evaluar modelos predictivos usando varios polimorfismos, otras variables clínicas, así como de imagen.
- La disfunción cardíaca en la sepsis, es un proceso complejo que abarca factores estructurales, genéticos, moleculares, anatómicos y hemodinámicos que se relacionan entre sí.
- A pesar de que no hubo relación del polimorfismo (AQP-5 -SNP1364A/C) con la disfunción cardiovascular, medida por biomarcadores y variables ecocardiográficas, se deben evaluar en próximas investigaciones otros desenlaces de interés, reportados en la literatura como un objetivo diagnóstico y terapéutico prometedor en la época de la práctica médica con precisión.

# BIBLIOGRAFÍA

## References

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003 Apr;29(4):530-8.
3. Singer M. The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): the good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):2027-9.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):762-74.
5. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Annals of internal medicine*. 1990 Aug 1;113(3):227.
6. Nayer J, Aggarwal P, Galwankar S. Utility of point-of-care testing of natriuretic peptides (brain natriuretic peptide and n-terminal pro-brain natriuretic peptide) in the emergency department. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*. 2014 Sep 1;4(3):209-15.
7. Bessi re F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega J. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2013 Jul;39(7):1181-9.
8. Rump K, Adamzik M. Function of aquaporins in sepsis: a systematic review. *Cell & bioscience*. 2018;8(1):10.
9. R. Madonna, J jiangi YJ gengi. Attenuated expression of gelsolin in association with induction of aquaporin-I and nitric oxide synthase in dysfunctional hearts of aging mice exposed to endotoxin. ;25.
10. Montiel V, Montiel V, Leon Gomez E, Leon Gomez E, Bouzin C, Bouzin C, et al. Genetic deletion of aquaporin-1 results in microcardia and low blood pressure in

mouse with intact nitric oxide-dependent relaxation, but enhanced prostanoids-dependent relaxation. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2014 Feb;466(2):237-51.

11. Adamzik M, Frey UH, Möhlenkamp S, Scherag A, Waydhas C, Marggraf G, et al. Aquaporin 5 Gene Promoter -1364A/C Polymorphism Associated with 30-day Survival in Severe Sepsis. *Anesthesiology*. 2011 Apr;114(4):912-7.

12. Adamzik M, Frey U, Bitzer K, Jakob H, Baba H, Schmieder R, et al. A novel-1364A/C aquaporin 5 gene promoter polymorphism influences the responses to salt loading of the renin-angiotensin-aldosterone system and of blood pressure in young healthy men. *Basic Res Cardiol*. 2008 Nov;103(6):598-610.

13. Martin Arsanios D, Barragan AF, Garzón DA, Cuervo Millán F, Pinzón J, Ramos Isaza E, et al. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2017 Jul;17(3):158-83.

14. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014 Jan 1;;5(1):4-11.

15. National Inpatient Hospital Costs: The Most Expensive Conditions by Payer, 2011. The HCUP Report : Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP): Statistical Briefs;2013 ASI 4186-20.160;Statistical Brief No. 160. 2013.

16. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, Soule J, Whippy A, Angus DC, et al. Hospital Deaths in Patients With Sepsis From 2 Independent Cohorts. *JAMA*. 2014 Jul 2;;312(1):90-2.

17. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Review of Anti-infective Therapy*. 2012 Jun 1;;10(6):701-6.

18. Paoli C, Reynolds M, Sinha M, Gitlin M, Crouser E. Epidemiology and Costs of Sepsis in the United States—An Analysis Based on Timing of Diagnosis and Severity Level. *Critical Care Medicine*. 2018 Dec;46(12):1889-97.

19. Ortíz G, Dueñas C, Rodríguez F, Barrera L, de La Rosa G, Dennis R, et al. Epidemiology of sepsis in Colombian intensive care units. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud*. 2014 Jan;34(1):40.

20. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Critical Care Medicine*. 2007 Jun;35(6):1599-608.

21. Charpentier J, Luyt C, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Critical Care Medicine*. 2004 Mar;32(3):660-5.
22. Flynn A, Chokkalingam Mani B, Mather PJ. Sepsis-induced cardiomyopathy: a review of pathophysiologic mechanisms. *Heart failure reviews*. 2010 Nov;15(6):605-11.
23. Francisco J. Romero-Bermejo, Manuel Ruiz-Bailen, Julian Gil-Cebrian, Maria J. Huertos-Ranchal. Sepsis-induced Cardiomyopathy. *Current Cardiology Reviews*. 2011 Aug;7(3):163-83.
24. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *New England journal of medicine*. 2013;369(9):840-51.
25. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55.
26. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Critical Care Medicine*. 2003 Jan 1,;31(4):1250-6.
27. Rabello, Lígia Sarmet Cunha Farah, Rosolem MdM, Leal JV, Soares M, Lisboa T, Salluh JIF. Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica - Parte 1. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2009 Dec;21(4):425-31.
28. 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 Feb 23,;315(8):801-10.
29. Vincent J, Prof, Opal SM, Prof, Marshall JC, Prof, Tracey KJ, Prof. Sepsis definitions: time for change. *Lancet, The*. 2013;381(9868):774-5.
30. Carré JE, Singer M. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach. *Biochimica et biophysica acta*. 2008 Jul;1777(7-8):763.
31. Laguado-Nieto MA, Amaris-Vergara AA, Vargas-Ordoñez JE, Rangel-Vera JA, García-León SJ, Centeno-Hurtado KT. Actualización en sepsis y choque séptico en adultos. *Medunab*. 2019 Jul 1,;22(2):213-27.
32. Keeley A, Hine P, Nsutebu E. The recognition and management of sepsis and septic shock: a guide for non-intensivists. *Postgraduate Medical Journal*. 2017 Oct;93(1104):626-34.

33. Niño-Mantilla ME, Hormiga-Sánchez CM, Ordoñez IT, Villarreal-Ibarra VP, Ardila-Acuña L, Torres-Dueñas D. Mortalidad por sepsis e infecciones complicadas en el departamento de Santander, Colombia. *Universidad y Salud*. 2014 Dec 1,;16(2):139-49.
34. Huttunen R, Aittoniemi J. New concepts in the pathogenesis, diagnosis and treatment of bacteremia and sepsis. *Journal of Infection*. 2011;63(6):407-19.
35. Andersson U, Tracey KJ. Reflex Principles of Immunological Homeostasis. *Annual Review of Immunology*. 2012 Apr 23,;30(1):313-35.
36. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29,;369(9):840-51.
37. Hamlin SK, Parmley CL, Hanneman SK. Microcirculatory Alterations in Shock States. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2014 Sep;26(3):399-412.
38. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical care (London, England)*. 2005;9(Suppl. 4):S13-9.
39. De Backer D, Donadello K, Taccone F, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent J. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care*. 2011 Dec;1(1):1-8.
40. Andersson U, Tracey KJ. Reflex Principles of Immunological Homeostasis. *Annual Review of Immunology*. 2012 Apr 23,;30(1):313-35.
41. Vanasco V, Saez T, Magnani ND, Pereyra L, Marchini T, Corach A, et al. Cardiac mitochondrial biogenesis in endotoxemia is not accompanied by mitochondrial function recovery. *Free Radical Biology and Medicine*. 2014 Dec;77:1-9.
42. Cimolai MC, Alvarez S, Bode C, Bugger H. Mitochondrial Mechanisms in Septic Cardiomyopathy. *International journal of molecular sciences*. 2015 Aug 3,;16(8):17763-78.
43. Francisco J, Romero-Bermejo, Manuel Ruiz-Bailen, Julian Gil-Cebrian, Maria J. Huertos-Ranchal. Sepsis-induced Cardiomyopathy. *Current Cardiology Reviews*. 2011 Aug;7(3):163-83.
44. Alvarez S, Vico T, Vanasco V. Cardiac dysfunction, mitochondrial architecture, energy production, and inflammatory pathways: Interrelated aspects in endotoxemia and sepsis. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2016 Dec;81(Pt B):307-14.

45. Thiemermann C, Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat in vivo. *European Journal of Pharmacology*. 1990;182(3):591-5.
46. Southey A, Tanaka S, Murakami T, Miyoshi H, Ishizuka T, Sugiura M, et al. Pathophysiological role of nitric oxide in rat experimental colitis. *International journal of immunopharmacology*. 1997 Nov;19(11-12):669.
47. Coppo JA. Acuaporinas. *Revista Veterinaria*. 2008 Jul 1,;19(2):167.
48. De Acha Torrez R, Dolz Tejerina H, Dolz Tejerina V. Acuaporinas, implicaciones en modelos patológicos, de tratamiento y rol clínico. *Revista Científica Ciencia Médica*. 2015;18(2):38-42.
49. Verkman AS, Anderson MO, Papadopoulos MC. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nature reviews. Drug discovery*. 2014 Apr;13(4):259-77.
50. Papadopoulos M, Papadopoulos M, Saadoun S, Saadoun S, Verkman A, Verkman A. Aquaporins and cell migration. *Pflugers Arch - Eur J Physiol*. 2008 Jul;456(4):693-700.
51. Karlsson T, Glogauer M, Ellen RP, Loitto V, Magnusson K, Magalhaes MA. Aquaporin 9 phosphorylation mediates membrane localization and neutrophil polarization. *Journal of Leukocyte Biology*. 2011 Jan 1,;90(5):963-73.
52. Moon C, Rousseau R, Soria J, Hoque MO, Lee J, Jang SJ, et al. Aquaporin expression in human lymphocytes and dendritic cells. *American Journal of Hematology*. 2004 Mar;75(3):128-33.
53. Hara-Chikuma M, Sugiyama Y, Kabashima K, Sohara E, Uchida S, Sasaki S, et al. Involvement of aquaporin-7 in the cutaneous primary immune response through modulation of antigen uptake and migration in dendritic cells. *The FASEB Journal*. 2012 Jan;26(1):211-8.
54. Rump K, Unterberg M, Bergmann L, Bankfalvi A, Menon A, Schäfer S, et al. AQP5-1364A/C polymorphism and the AQP5 expression influence sepsis survival and immune cell migration: a prospective laboratory and patient study. *Journal of translational medicine*. 2016 Nov 21,;14(1):321-11.
55. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical Care Medicine*. 2008 Jun;36(6):1701-6.

56. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *The Journal of clinical investigation*. 1975 Oct;56(4):978-85.
57. Weisel, R. D., Vito, L., Dennis, R. C., Valeri, C. R., & Hechtman, H. B. Myocardial depression during sepsis. *The American Journal of Surgery*. 1977:512-21.
58. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011 Dec;1(1):1-7.
59. Ayuela Azcarate JM, Clau Terré F, Ochagavia A, Vicho Pereira R. Papel de la ecocardiografía en la monitorización hemodinámica de los pacientes críticos. *Medicina Intensiva*. 2011;36(3):220-32.
60. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. 1986 Apr;73(4):637-44.
61. Antonucci E, MD, Fiaccadori E, MD, Donadello K, MD, Taccone FS, MD, Franchi F, MD, Scolletta S, MD. Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care*. 2014;29(4):500-11.
62. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care*. 2008 Dec 1;12(6):R158.
63. McDonough KH, Virag JI. Sepsis-induced myocardial dysfunction and myocardial protection from ischemia/reperfusion injury. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2006 Jan 1;11(1):23.
64. Smeding L, Plotz FB, Groeneveld ABJ, Kneijber MCJ. Structural Changes of the Heart During Severe Sepsis Or Septic Shock. *Shock*. 2012;37(5):449-56.
65. Larche J, Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Marchetti P, et al. Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Prevents Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction and Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Jul 18;48(2):377-85.
66. Levy R, Piel D, Acton P, Zhou R, Ferrari V, Karp J, et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Critical Care Medicine*. 2005 Dec;33(12):2752-6.

67. Piantadosi CA, Suliman HB. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and its interface with inflammatory processes. *BBA - General Subjects*. 2012 Apr;1820(4):532-41.
68. Dos Santos CC, Gattas DJ, Tsoporis JN, Smeding L, Kabir G, Masoom H, et al. Sepsis-induced myocardial depression is associated with transcriptional changes in energy metabolism and contractile related genes: A physiological and gene expression-based approach. *Critical Care Medicine*. 2010;38(3):894-902.
69. Stengl M, Bartak F, Sykora R, Chvojka J, Benes J, Krouzecky A, et al. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from pigs with hyperdynamic septic shock. *Critical Care Medicine*. 2010 Feb;38(2):579-87.
70. Hochstadt A, MD, Meroz Y, MD, Landesberg, Giora, MD, DSc, MBA. Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock: More Questions Than Answers? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011;25(3):526-35.
71. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Critical care (London, England)*. 2013 Jul 4;17(4):164.
72. Pulido JN, MD, Afessa B, MD, Masaki, Mitsuru, MD, PhD, Yuasa, Toshinori, MD, PhD, Gillespie S, DO, Herasevich, Vitaly, MD, PhD, et al. Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(7):620-8.
73. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Critical Care Medicine*. 2008 Jun;36(6):1701-6.
74. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Annals of internal medicine*. 1984 Apr;100(4):483.
75. Guarracino F, Baldassarri R, Pinsky MR. Ventriculo-arterial decoupling in acutely altered hemodynamic states. *Critical care (London, England)*. 2013 Mar 19;17(2):213.
76. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières 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 Nov;116(5):1354.

77. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med.* 1997;23(5):553-60.
78. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, Gajera M, Cavanaugh SK, Brampton W, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013 Feb 28,;2018(12):CD003408.
79. Sandham JD, Douglas R, Hull D. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *ACC Current Journal Review.* 2003;12(2):17.
80. The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Pulmonary-Artery versus Central Venous Catheter to Guide Treatment of Acute Lung Injury. *The New England Journal of Medicine.* 2006 May 25,;354(21):2213-24.
81. Phua J, Lim T, Lee K. B-type natriuretic peptide: Issues for the intensivist and pulmonologist. *Critical Care Medicine.* 2005 Sep;33(9):2094-13.
82. 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. *Critical care (London, England).* 2012 May 6,;16(3):R74.
83. Brett J, Gerlach H, Nawroth P, Steinberg S, Godman G, Stern D. Tumor necrosis factor/cachectin increases permeability of endothelial cell monolayers by a mechanism involving regulatory G proteins. *The Journal of experimental medicine.* 1989 Jun 1,;169(6):1977-91.
84. Bessi re F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega J. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013 Jul;39(7):1181-9.
85. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac Troponins I and T Are Biological Markers of Left Ventricular Dysfunction in Septic Shock. *Clinical Chemistry.* 2000 May 1,;46(5):650-7.
86. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *International Journal of Cardiology.* 2004;95(1):13-7.
87. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2000 Jan;26(1):31-7.

88. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27(9):80.
89. Landesberg G, Jaffe A, Gilon D, Levin P, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation. *Critical Care Medicine.* 2014 Apr;42(4):790-800.
90. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European heart journal.* 2012 Apr;33(7):895-903.
91. Hestenes S, Halvorsen P, Skulstad H, Remme E, Espinoza A, Hyler S, et al. Advantages of Strain Echocardiography in Assessment of Myocardial Function in Severe Sepsis: An Experimental Study. *Critical Care Medicine.* 2014 Jun;42(6):e432-40.
92. Werdan K, Oelke A, Hettwer S, Nuding S, Bubel S, Hoke R, et al. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clin Res Cardiol.* 2011 Aug;100(8):661-8.
93. Brown S, Pittman J, Hirshberg E, Jones J, Lanspa M, Kuttler K, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J.* 2012 Dec;4(1):1-9.
94. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Benois A, Lemaire S, Goarin J, Rouby J. Echocardiographic Doppler Assessment of Pulmonary Capillary Wedge Pressure in Surgical Patients with Postoperative Circulatory Shock and Acute Lung Injury. *Anesthesiology.* 2003 May;98(5):1091-100.
95. Laski ME. Structure-Function Relationships in Aquaporins. *Seminars in Nephrology.* 2006;26(3):189-99.
96. Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology.* 2006 Aug 1;;291(2):H705-13.
97. Mehlhorn U, Geissler HJ, Laine GA, Allen SJ. Myocardial fluid balance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001 Dec;20(6):1220-30.
98. Hasler U, Vinciguerra M, Vandewalle A, Martin P, Féraille E. Dual Effects of Hypertonicity on Aquaporin-2 Expression in Cultured Renal Collecting Duct Principal Cells. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2005 Jun;16(6):1571-82.

99. Wright AR, Rees SA. Cardiac Cell Volume: Crystal Clear or Murky Waters? A Comparison with Other Cell Types. *Pharmacology and Therapeutics*. 1998;80(1):89-121.
100. Chapter J. Homeostasis hídrica: vasopresina y acuaporinas.
101. Bergmann L, Nowak H, Siffert W, Peters J, Adamzik M, Koos B, et al. Major Adverse Kidney Events Are Associated with the Aquaporin 5 -1364A/C Promoter Polymorphism in Sepsis: A Prospective Validation Study. *Cells*. 2020 Apr 7,;9(4):904.
102. Article S. Biotipos genotipos y genotipos ¿De qué tipos somos? .
103. Niño-Mantilla ME, Hormiga-Sánchez CM, Ordoñez IT, Villarreal-Ibarra VP, Ardila-Acuña L, Torres-Dueñas D. Mortalidad por sepsis e infecciones complicadas en el departamento de Santander, Colombia. *Universidad y Salud*. 2014 Dec 1,;16(2):139-49.
104. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020 Jan 18,;395(10219):200-11.
105. Sinapidis D, Kosmas V, Vittoros V, Koutelidakis IM, Pantazi A, Stefos A, et al. Progression into sepsis: an individualized process varying by the interaction of comorbidities with the underlying infection. *BMC infectious diseases*. 2018 May 29,;18(1):242.
106. Vincent J, Sakr Y, Sprung C, Ranieri V, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Critical Care Medicine*. 2006 Feb;34(2):344-53.
107. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Med*. 2014 Oct;40(10):1560-3.
108. Kakoullis L, Giannopoulou E, Papachristodoulou E, Pantzaris N, 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. *International Journal of Clinical Practice*. 2019 Jul;73(7):e13374,n/a.
109. Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, Hennekens CH. Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *International Journal of Infectious Diseases*. 2004;8(5):271-4.

110. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakynthinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Critical care (London, England)*. 2014 May 9;18(3):R94.
111. Turner, Krista L., MD, FACS, Moore, Laura J., MD, FACS, Todd, S. Rob, MD, FACS, Sucher, Joseph F., MD, FACS, Jones SA, MD, McKinley BA, PhD, et al. Identification of Cardiac Dysfunction in Sepsis with B-Type Natriuretic Peptide. *Journal of the American College of Surgeons*. 2011;213(1):139-46.
112. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European heart journal*. 2012 Apr;33(7):895-903.
113. Rump K, Unterberg M, Dahlke A, Nowak H, Koos B, Bergmann L, et al. DNA methylation of a NF- $\kappa$ B binding site in the aquaporin 5 promoter impacts on mortality in sepsis. *Scientific reports*. 2019 Dec 6;9(1):18511-11.
114. Nomura J, Hisatsune A, Miyata T, Isohama Y. The role of CpG methylation in cell type-specific expression of the aquaporin-5 gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2007;353(4):1017-22.

## TABLAS

**Tabla 1. Características de base de pacientes con sepsis**

<b>Características de base de pacientes con sepsis</b>	
<b>Características</b>	
<b>Edad años, mediana (RIQ)</b>	59 años (RIQ= 45-74 años) El más joven tuvo 18 años y el mayor 101 años
<b>Género Masculino/Femenino, No. (%)</b>	Masculino n= 284 (52.59%) Femenino n= 256 (47.41%)
<b>Raza Mestiza/Afrocolombiana/otras No. (%)</b>	Mestiza n= 521 (96.48%) Afrocolombiana n= 11 (2.04%) Otras n= 8 (1.48%)
<b>Índice de Charlson Baja/Alta morbilidad No. (%)</b>	Baja carga de morbilidad n= 408 (75.5%) Alta carga de morbilidad n= 132 (24.5%)
<b>NT pro BNP, mediana (RIQ)</b>	762 (215.5 – 3284)
<b>Troponina I, mediana (RIQ)</b>	0.1 (RIQ= 0.1-0.1)
<b>Índice de Charlson (RIQ)</b>	1 (RIQ= 0-2)

**Tabla 2. Frecuencia y porcentaje genotipo Polimorfismo AQP5 1364A/C en pacientes con sepsis**

Genotipo Polimorfismo AQP5 1364A/C	Frecuencia	Porcentaje (%)
AA	442	81.85 %
AC	95	17.59 %
CC	3	0.56 %
Total	540	100 %

**Tabla 3. Desenlaces primarios pacientes que se le evaluó el Polimorfismo AQP5 1364A/C en pacientes con sepsis**

Características	N (%)
• Mortalidad	79 (14.63%)
• Ingreso a UCI	414 (76.67%)
• Choque séptico	119 (22.04%)
• Disfunción sistólica	131 (29.64%)
• Disfunción diastólica	232 (66.1%)
• Troponina elevada	73 (13.69%)
• NT –proBNP elevado	405 (75.14%)

**Tabla 4. Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción sistólica medida por ecocardiograma.**

<b>Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción sistólica medida por ecocardiograma.</b>			
<b>Disfunción Sistólica</b>	<b>Polimorfismo AQP5 1364A/C</b>		<b>Total</b>
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
<b>Casos</b>	<b>23</b>	<b>108</b>	<b>131</b>
<b>No casos</b>	<b>58</b>	<b>253</b>	<b>311</b>
<b>Total</b>	<b>81</b>	<b>361</b>	<b>442</b>
<b>Razón de prevalencia</b>	<b>0.9491312</b>	<b>Intervalo confianza 95% (0.6489 - 1.3881)</b>	
<b>Valor de P</b>	<b>0.4503</b>		

**Tabla 5. Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción diastólica medida por ecocardiograma.**

<b>Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la disfunción diastólica medida por ecocardiograma.</b>			
<b>Disfunción Diastólica</b>	<b>Polimorfismo AQP5 1364A/C</b>		<b>Total</b>
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
<b>Casos</b>	<b>40</b>	<b>191</b>	<b>231</b>
<b>No casos</b>	<b>24</b>	<b>94</b>	<b>118</b>
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>285</b>	<b>349</b>
<b>Razón de prevalencia</b>	<b>0.9325916</b>	<b>Intervalo confianza 95% (0.7585 - 1.1465)</b>	
<b>Valor de P</b>	<b>0.2909</b>		

**Tabla 6. Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la troponina I.**

<b>Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con la troponina I.</b>			
<b>Troponina I elevada</b>	<b>Polimorfismo AQP5 1364A/C</b>		<b>Total</b>
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
<b>Casos</b>	<b>16</b>	<b>57</b>	<b>73</b>
<b>No casos</b>	<b>77</b>	<b>373</b>	<b>450</b>
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>430</b>	<b>523</b>
<b>Razón de prevalencia</b>	<b>1.297868</b>	<b>Intervalo confianza 95% (0. 7815 - 2.1552)</b>	
<b>Valor de P</b>	<b>0.2006</b>		

**Tabla 7. Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con el NT- pro BNP.**

<b>Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -SNP1364A/C con el NT- pro BNP.</b>			
<b>NT- pro BNP elevado</b>	<b>Polimorfismo AQP5 1364A/C</b>		<b>Total</b>
	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	
<b>Casos</b>	<b>75</b>	<b>330</b>	<b>405</b>
<b>No casos</b>	<b>23</b>	<b>111</b>	<b>134</b>
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>441</b>	<b>539</b>
<b>Razón de prevalencia</b>	<b>1.022727</b>	<b>Intervalo confianza 95% (0. 9050 - 1.1557)</b>	
<b>Valor de P</b>	<b>0.4169</b>		

## FIGURAS

Figura 1. Recolección de datos

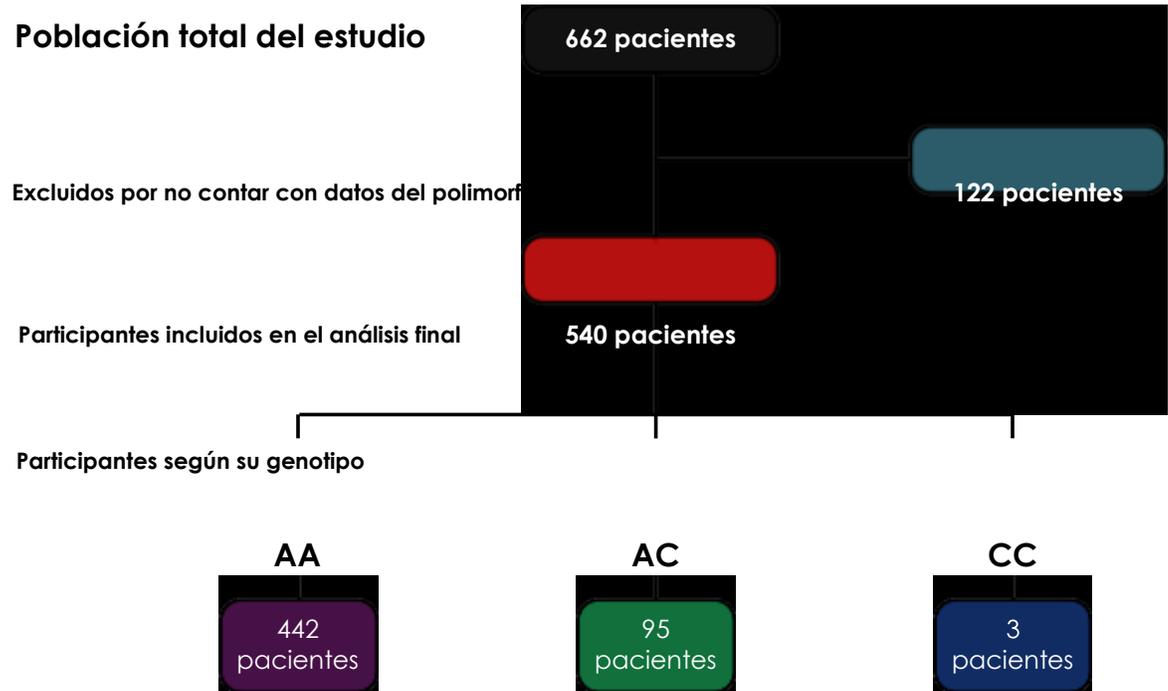
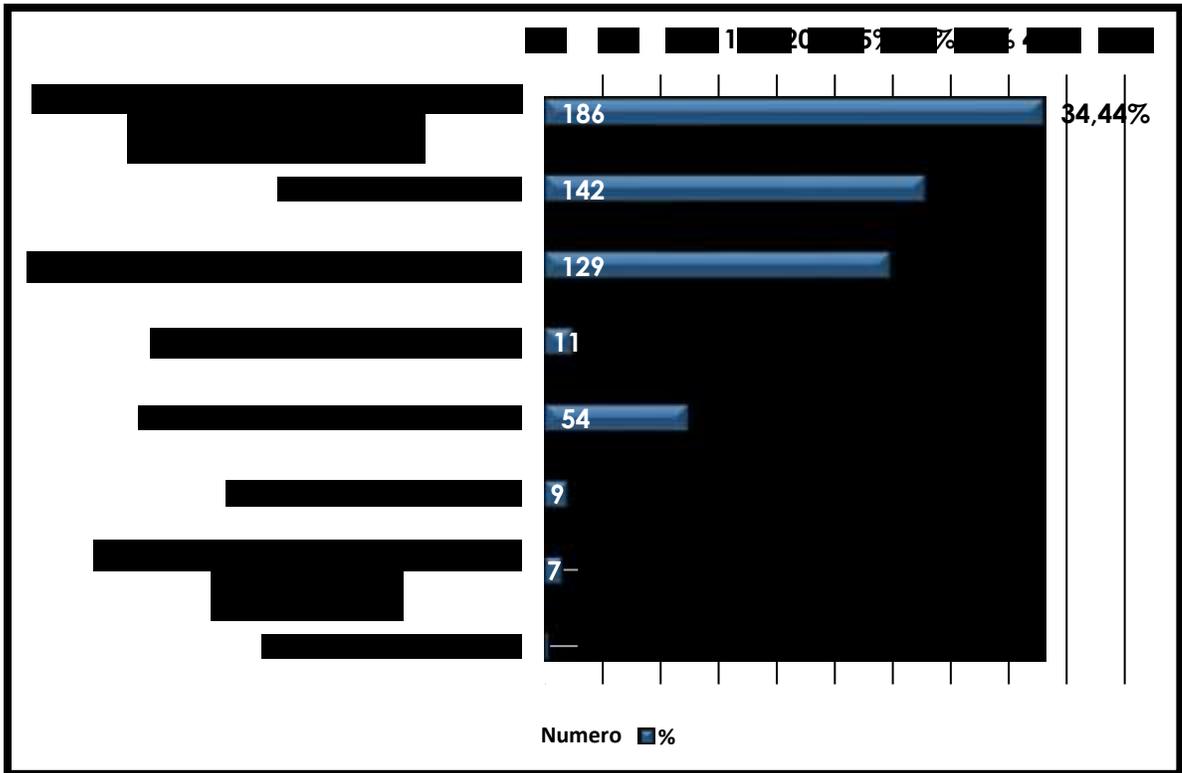


Figura 2. Origen de la sepsis



## ANEXOS

### **Anexo 1. Tercer consenso internacional de definición de sepsis y choque séptico (SEPSIS-3)**

La sepsis se define como una disfunción orgánica que pone en peligro la vida causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección.

- La disfunción del órgano puede identificarse como un cambio agudo en la puntuación total del SOFA >2 puntos como consecuencia de la infección.
- Se puede suponer que la puntuación SOFA basal es cero en pacientes que no se conoce que tengan una disfunción orgánica preexistente.
- En términos sencillos, la sepsis es una afección potencialmente mortal que surge cuando la respuesta del cuerpo a una infección daña sus propios tejidos y órganos.
- El shock séptico es un subconjunto de sepsis en el cual las anomalías circulatorias y celulares / metabólicas subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad.
- Los pacientes con shock séptico pueden identificarse con un constructo clínico de sepsis con hipotensión persistente que requiere vasopresores para mantener MAP > 65 mm Hg y tener un nivel sérico de lactato > 2 mmol / L (18 mg / dL) a pesar de la reanimación con volumen adecuado.

### **Anexo 2. Variables**

<b>Variable</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Años cumplidos desde el nacimiento según historia clínica	Años	Razón
<b>Sexo</b>	Cualitativa	Condición biológica al nacer de la configuración de sus genitales externos	Masculino -• femenino	Nominal
<b>Raza</b>	Cualitativa		Mestizo Afrocolombiano Otras	Nominal

<b>Origen de la sepsis</b>	Cualitativa	Órgano o tejido a partir del cual se origina el proceso infeccioso que conlleva a la sepsis	Sitio de infección	Nominal
<b>Índice de Charlson</b>	Cualitativa	La presencia de diagnósticos de otras patologías diferentes al motivo de ingreso  Puntaje índice de Charlson mayor a 3= Alta comorbilidad Puntaje índice de Charlson 2 o menor = Baja comorbilidad	Puntaje índice de Charlson mayor o igual a 3= Alta comorbilidad  Puntaje índice de Charlson 2 o menor = Baja comorbilidad	ordinal
<b>Pro péptido Natriurético atrial (NT-proBNP)</b>	Cuantitativa	Pro hormona, porción terminal de sustancia peptídica segregadas por aurículas con propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras. Cuantificado mediante un ensayo inmunométrico de quimioluminiscencia con un anticuerpo monoclonal y uno policlonal anti -• ProBNP, utilizando como lector un IMMULITE UNO (IMM ULITE High Sensitivity CRP, USA).  Punto de corte de lesión miocárdica:  0-•50 años: > 450pg/ml 51-•75 años: > 900 pg/ml >75 años: > 1800 pg/ml	Nivel NT proBNP en pg/ml	Razón
<b>Troponina I</b>	Cuantitativa	Proteína que colabora en el acoplamiento actina-•miosina que se produce durante la contracción muscular. Punto de corte de lesión miocárdica > 0.16 ng/ml	Niveles troponina I en ng/ml	Razón
<b>Polimorfismo de la AQP-5 1364A/C</b>	Cualitativa	Cuantificaciones del polimorfismo según genotipos	Tener el Polimorfismo de la AQP-5 1364A/C  Ser AA AC CC	Ordinal
<b>Disfunción sistólica medida por ecocardiograma</b>	Cuantitativa	Paquete de variables ecocardiográficas de medición de disfunción sistólica en registro de base de datos	Según hallazgo del ecocardiograma	Razón
<b>Disfunción diastólica medida por ecocardiograma</b>	Cuantitativa	Paquete de variables ecocardiográficas de medición de disfunción sistólica en registro de base de datos	Según hallazgo del ecocardiograma	Razón
<b>Estado vital al egreso de la institución</b>	Cualitativa	Condición vital del paciente al cumplir al ser egresado de la institución en la cual recibió servicios médicos	Vivo o Muerto	Nominal

## CRONOGRAMA

Fases del proyecto	Enero a marzo 2019		Abril a octubre 2019		Noviembre a enero 2020		Febrero a marzo 2020	
Fase 1. Realización de propuesta, presentación de proyecto, sometimiento al comité de ética médica.	X	X						
Fase 2. Recolecciones variables de datos sociodemográficos, clínicos y asociados del registro y base de Datos			X	X				
Fase 3. Análisis de resultados					X	X		
Fase 4. Producción de manuscrito a ser enviado							X	X

Bucaramanga, 10-06-2020

Señores  
**COMITÉ DE TRABAJOS DE GRADO**  
Especializaciones Médico Quirúrgicas  
Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Floridablanca

Asunto: *Aval de entrega de Trabajo de Grado.*

Apreciados señores,

En calidad de Director del Trabajo Grado de Especialización, titulado: **“Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis”** elaborado por el estudiante David Fernando Correa Gómez identificado con número de cédula **de ciudadanía número 1098668139 de Bucaramanga**, considero que el Trabajo de Grado reúne los requisitos y estructura académica básica, por lo cual, podrá ser presentado a evaluación y sustentación ante el Comité de Trabajos de Grado del Programa de de Medicina.



---

Firma

Nombre del Director Trabajo de Grado: Diego Torres Dueñas  
Nivel de posgrado académico alcanzado: Md. MSc., PhD.  
Número de Identificación: 91241175

Floridablanca, 4 de junio de 2020

**SEÑORES  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA**

Por medio de la presente manifiesto mi compromiso con **DAVID FERNANDO CORREA GOMEZ**, estudiante del posgrado de Medicina Interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, en el desarrollo, supervisión y revisión del proyecto de grado titulado **Asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis. "Estudio anidado al proyecto de investigación "Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteínasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (- 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP-1364A/C) en pacientes sépticos."**

Atentamente



---

**Juan Diego Higuera Cobos**

**Médico internista. Universidad Industrial de Santander**

**Docente de Programa de posgrado Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.**

Bucaramanga, septiembre 11 de 2019



Doctor

**DIEGO TORRES DUEÑAS**

Docente Titular

Director del grupo de investigación mediadores inflamatorios y enfermedad

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Cordial Saludo

Por medio de la presente el Dr. David Fernando Correa Gómez y Dr. Juan Diego Higuera Cobos certifican que han recibido una copia de la base de datos de los proyectos **MMACDyS y G-SEPSIS** que contiene variables: sociodemográficas, Troponina I, NT pro BNP, disfunción sistólica medida por ecocardiograma, disfunción diastólica medida por ecocardiograma, disfunción ventricular, polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C, estado vital al egreso. Nos comprometemos a mantener bajo reserva y sigilo esta información, no haciendo copias de la base de datos, no difundiendo o usando en beneficio propio o de terceros la totalidad o parte de la información contenida en la base de datos, considerada por el grupo de investigación MEDIADORES INFLAMATORIOS Y ENFERMEDAD como información confidencial. Solo utilizaremos esta base de datos para desarrollar el proyecto de grado **"fuerza de asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis"** a cargo del Dr. David Fernando Correa Gómez.

Atentamente,

Dra. Claudia Liñana Pérez Báez.

Coordinadora Programa posgrados

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Dr. Juan Diego Higuera Cobos

Co-director proyecto de grado

Docente Universidad Autónoma de

Bucaramanga

Dr. David Fernando Correa Gómez

Residente Posgrado Medicina Interna – Universidad Autónoma de Bucaramanga

Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Nit. 890.200.499-9  
Avenida 42 No 48 - 11  
Bucaramanga, Colombia

**unab.edu.co**  
657 1800 01 8000 12 7195

Bucaramanga, septiembre 11 de 2019



Doctor

**DIEGO TORRES DUEÑAS**

Docente Titular

Director del grupo de investigación mediadores inflamatorios y enfermedad

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Cordial Saludo

Por medio de la presente los Doctores David Fernando Correa Gómez y Juan Diego Higuera Cobos nos comprometemos a respetar los lineamientos de autoría según lo acordado con el Dr. Diego Torres Dueñas. Los resultados de los análisis del proyecto de grado "Valor pronóstico de los polimorfismos de la Metaloproteinasa de Matriz extracelular-9 (MMP-9: SNP-1562C/T), su inhibidor tisular endógeno (TIMP-1: SNP-372T/C), MMP-2 (- 1575 A/G) y de la Acuaporina 5 (AQP5: SNP 1364A/C) en pacientes sépticos." Así como los productos derivados del mismo, no podrán ser publicados total ni parcialmente, hasta que el Dr. Diego Torres Dueñas como director de los proyectos **MMACDyS** y **G-SEPSIS** de los cuales es anidado el proyecto de grado mencionado previamente lo apruebe. Igualmente, los productos del proyecto de grado "**fuerza de asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis**" se publicarán bajo la autoría de los Doctores David Fernando Correa Gómez, Diego Torres Dueñas, Miguel Enrique Ochoa Vera y Juan Diego Higuera Cobos.

Atentamente,

Dra. Claudia Liliana Pérez Báez.

Coordinadora Programa posgrados

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Dr. Juan Diego Higuera Cobos

Co-director proyecto de grado

Docente Universidad Autónoma de

Bucaramanga

Dr. David Fernando Correa Gómez

Residente Posgrado Medicina Interna – Universidad Autónoma de Bucaramanga

Universidad Autónoma de Bucaramanga  
NIT 890 200 499 9  
Avenida 42 No. 4B - 11  
Bucaramanga, Colombia

**unab.edu.co**  
657 1800 01 8000 12 7395

Bucaramanga, Septiembre 11 de 2019



Doctor

**DIEGO TORRES DUEÑAS**

Docente Titular

Director del grupo de investigación mediadores inflamatorios y enfermedad

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Cordial Saludo

La presente tiene como fin solicitar autorización del uso de la base de datos del proyecto Matrix Metalloproteinases Activity and cardiovascular Dysfunction in sepsis por sus siglas en ingles MMACDyS y del proyecto Valor pronóstico de marcadores serológicos, genéticos y ecocardiográficos para mortalidad en pacientes sépticos G-SEPSIS al Dr. David Fernando Correa Gómez. Esta base de datos se utilizará para desarrollar el proyecto de grado **"fuerza de asociación entre el polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C con la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis"**, que esta anidado a los proyectos mencionados anteriormente. Las variables que se estudiaran en este proyecto son: sociodemográficas, Troponina I, NT pro BNP, disfunción sistólica medida por ecocardiograma, disfunción diastólica medida por ecocardiograma, disfunción ventricular, polimorfismo de la AQP-5 -1364A/C.

Agradecemos la atención prestada,

Atentamente,

Dra. Claudia Liliana Pérez Báez.

Coordinadora Programa posgrados

Universidad Autónoma de Bucaramanga

JUAN DIEGO FIGUERA COBOS  
Dr. Juan Diego Higuera Cobos

Co-director proyecto de grado

Docente Universidad Autónoma de

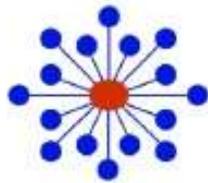
Bucaramanga

Dr. David Fernando Correa Gómez

Residente Posgrado Medicina Interna – Universidad Autónoma de Bucaramanga

Universidad Autónoma de Bucaramanga  
Tel: 890.700.4999  
Avenida 42 No 48 - 11  
Bucaramanga, Colombia

**unab.edu.co**  
657 1800 01 8000 12 7395



# NIDA Clinical Trials Network

## Certificate of Completion

is hereby granted to

**David Correa**

to certify your completion of the six-hour required course on:

### GOOD CLINICAL PRACTICE

<b>MODULE:</b>	<b>STATUS:</b>
Introduction	N/A
Institutional Review Boards	Passed
Informed Consent	Passed
Confidentiality & Privacy	Passed
Participant Safety & Adverse Events	Passed
Quality Assurance	Passed
The Research Protocol	Passed
Documentation & Record-Keeping	Passed
Research Misconduct	Passed
Roles & Responsibilities	Passed
Recruitment & Retention	Passed
Investigational New Drugs	Passed

**Course Completion Date: 27 May 2019**

**CTN Expiration Date: 27 May 2022**

Tracee Williams, Training Coordinator  
NIDA Clinical Coordinating Center

*Good Clinical Practice, Version 5, effective 03-Mar-2017*

*This training has been funded in whole or in part with Federal funds from the National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, under Contract No. HHSN27201201000024C.*

