

IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA ASOCIADA A LA SEPSIS

Trabajo de Investigación para optar a
suficiencia investigadora

Autora: Dra. Silvia Cano Hernández

Director: Dr. Miquel Sabrià i Leal

Co-director: Dr. Eduard Mesalles Sanjuan.

Departamento de Medicina de Universidad Autónoma de Bellaterra.

Septiembre 2010



Universitat Autònoma de Barcelona

El Dr. Miquel Sebrà i Leal, Catedrático de la Universidad Autónoma de Barcelona y jefe de la Unitat de Malalties Infeccioses del Hospital Germans Trias i Pujol y el Dr. Eduard Mesalles Sanjuan Professor asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona y Facultativo Especialista en la Unidad de Medicina Intensiva del Hospital Germans Trias i Pujol.

HACEN CONSTAR

Que el trabajo de investigación observacional y la redacción de la memoria titulada “ Implicación Pronóstica de la Disfunción Miocárdica Asociada a la Sepsis” ha sido realizado por Silvia Cano Hernández y autorizado a ser presentado por su director y co-director para optar a los créditos de suficiencia investigadora del Doctorado de Medicina Interna realizado por el Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Bellaterra.

I para que quede constancia, firman este documento en Badalona a Jueves 2 de septiembre de 2010

Director:

Dr. Miquel Sabrià i Leal

Co-director:

Dr. Eduard Mesalles Sanjuan

RESUMEN

La sepsis es la patología más frecuente que presentan los pacientes ingresados en nuestras unidades de cuidados intensivos. Un alto porcentaje de pacientes que ingresan por shock séptico presentan disfunción miocárdica asociada a la sepsis.

El objetivo de este trabajo es evaluar las características de estos pacientes en nuestro medio así como los posibles factores predisponentes, si la disfunción miocárdica asociada a la sépsis aumenta la mortalidad en estos enfermos y la estancia en nuestra unidad. Para esto se ha realizado una primera parte de búsqueda bibliográfica que introduce a nuestros resultados y la discusión de los mismos.

PALABRAS CLAVE

Disfunción miocárdica y sepsis

RESUM

La sepsis es la patologia mes freqüent que es presenta en els malalts ingressats a les nostres unitats de medicina intensiva. Un alt percentatge dels malalts que ingressen per xoc sèptic presenten disfunció miocárdica associada a la sepsis.

L'objectiu d'aquest treball es avaluar les característiques d'aquests malalts en el nostre medi, així com els possibles factors predisponents, si la disfunció miocárdica associada a la sepsis augmenta la mortalitat en aquests malalts o l'estança mitja a la nostra unitat. Per tot això es realitza una primera part de recerca bibliográfica que introdueix als nostres resultats i la discussió dels mateixos.

PARAULES CLAU

Disfunció miocárdica y sepsis.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

- LA SEPSIS

1. DEFINICIONES.....	1-2
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	3-4
3. FISIOPATOLOGÍA.....	5-6
4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	7-11
• Compromiso sistema nervioso central.	
• Compromiso pulmonar.	
• Compromiso renal.	
• Compromiso hematológico.	
• Manifestaciones endocrinas y digestivas.	
• Compromiso cardiovascular.	

- DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA SEPSIS

1. CONTEXTO HISTÓRICO.....	12-21
• El descubrimiento del fenómeno	12-14
• Disfunción ventricular izquierda	14-17
• Disfunción ventricular derecha	17-20
• Factores predictores	21
2. MECANISMOS ETIOLÓGICOS.....	22-34
• Teoría de la isquemia global	22-27
• Teoría de las sustancias cardiodepresoras	27-32
a) Mediadores inflamatorios TNF- α e IL 1 β .	
b) Óxido nítrico	
• Otras teorías	33-34

3. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA SEPSIS.....	35-41
• Marcadores biológicos 35-41	
a) Troponina I y T	
b) Péptido Natriurético tipo B	
• Técnicas invasivas y no invasivas de diagnóstico y monitorización hemodinámica 42-46	
a) Catéter de Swan-Ganz.	
b) Sistema PICCO	
c) Ecocardiografía transtorácica	
d) Ecocardiografía transesofágica	
e) El papel de la ecocardiografía en el manejo del paciente crítico a pie de cama	
4. OPCIONES TERAPEUTICAS PRESENTE Y FUTURO.....	47-48
• Tratamiento de la sepsis.	
• Nuevas terapias de investigación.	

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA_____49

OBJETIVOS_____50

MATERIAL Y MÉTODOS_____51-56

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN
- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.
- ESTUDIO DE VARIABLES.
- MÉTODO ESTADÍSTICO.

RESULTADOS_____57-76

- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.....57-58

- ANÁLISIS SEGÚN VARIABLES ESCRITIVAS..... 59-63
- ANÁLISIS DE MORTALIDAD.....64-68
- ANÁLISIS DE DISFUNCIÓN VENTRICULAR.....69-76.

DISCUSION_____ **77,78,79,80**

CONCLUSIONES_____ **81**

BIBLIOGRAFÍA_____ **82-90**

INTRODUCCIÓN

LA SEPSIS

1. DEFINICIONES

La sepsis fue definida por la Conferencia de consenso realizada por la Sociedad Americana de Cuidados Intensivos como “el proceso de respuesta sistémica inflamatoria que ocurre durante la infección” ¹. La reacción normal a la infección implica una serie de procesos inmunológicos. La activación de la cascada inmunológica asegura una respuesta defensora contra la invasión microbiológica en el ser humano. Aunque esta respuesta tiene un efecto protector, el shock séptico se produce en un número importante de pacientes como consecuencia de una respuesta exagerada o pobre del sistema inmune frente a estos organismos ofensivos ².

Este proceso fisiopatológico se puede clasificar en distintas fases en función de la gravedad clínica:

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) que se define como la aparición de dos o más de las cuatro condiciones siguientes ³:

- Fiebre (temperatura oral $>38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura oral $<36^{\circ}\text{C}$).
- Taquicardia (>90 latidos por minuto).
- Taquipnea (>24 respiraciones por minuto), o hiperventilación (presión parcial arterial de $\text{CO}_2 <32$ mmHg) o necesidad de ventilación mecánica.
- Leucocitosis ($>12000/\text{mm}^3$), leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) o $>10\%$ de formas juveniles en el recuento de leucocitos.

La sepsis grave es aquella que cursa con disfunción de uno o más órganos o sistemas como por ejemplo:

- Cardiovascular: presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg o presión arterial media ≤ 70 mmHg, que se normaliza con la administración de perfusiones endovenosas.
- Perfusión periférica: tiempo de relleno capilar > 3 segundos.
- Renal: diuresis < 0.5 ml/kg a la hora, a pesar de una adecuada hidratación.

- Respiratorio: presión parcial arterial de O_2 / fracción inspiratoria de $O_2 \leq 250$, o ≤ 200 si sólo existe disfunción respiratoria.
- Hematológico: recuento de plaquetas $< 80000/mm^3$ o bien disminución del recuento de plaquetas a $< 50\%$ del mayor valor de los tres días previos.
- Acidosis metabólica sin otra causa que la explique: $pH \leq 7,30$ y niveles plasmáticos de ácido láctico $> 1,5$ veces el límite normal.

En la sepsis grave, con una adecuada hidratación generalmente la presión enclavada de la arteria pulmonar es ≥ 12 mmHg y la presión venosa central es ≥ 8 mmHg. Si a pesar de esto se da una de las 2 siguientes condiciones, hablamos de shock séptico:

- Hipotensión (presión arterial sistólica < 90 mmHg o bien 40 mmHg inferior a la habitual para el paciente) durante al menos una hora y sin respuesta a la hidratación adecuada.
- Necesidad de emplear fármacos vasopresores para mantener la presión arterial sistólica ≥ 70 mmHg.

El SIRS, la sepsis, la sepsis grave, el shock séptico, el shock séptico refractario y el síndrome de la disfunción multiorgánica constituyen fases, de creciente gravedad, de un mismo proceso fisiopatológico ⁴

2. EPIDEMIOLOGÍA:

La sepsis progresa a grave en aproximadamente el 9% de los casos, y esta desencadena un shock séptico en aproximadamente el 3% de los casos. La sepsis ocasiona el 2% del total de ingresos hospitalarios, y la sepsis grave o el shock séptico ocasionan el 10% de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos ⁴.

En los últimos años se han producido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, lo cual ha favorecido el desarrollo de nuevas estrategias para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la entidad ⁴.

En distintos estudios poblacionales la incidencia de la sepsis se estima en alrededor de un caso por cada 1000 habitantes y año ⁸. Dicha incidencia ha ido aumentando progresivamente a lo largo de las últimas décadas, debido a diversos factores, entre los que figuran:

1. El envejecimiento de la población y una mayor longevidad de los pacientes con enfermedades crónicas.
2. La utilización de fármacos inmunosupresores, como los corticosteroides y quimioterápicos en una amplia variedad de enfermedades oncológicas e inflamatorias, lo que predispone a estos pacientes a infecciones más graves, polimicrobianas y producidas por gérmenes multirresistentes.
3. Aumento de empleo de antibióticos para patologías no infecciosas.
4. Empleo de procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos, como catéteres endovenosos, ventilación asistida, etc. que pueden servir como punto de entrada de agentes microbiológicos ⁵

La morbilidad y la mortalidad de esta entidad sigue siendo alta, resultando la sepsis y el shock séptico la décima causa de muerte en Estados Unidos ⁶. La incidencia de sepsis y de muertes relacionadas con este proceso parece incrementarse en un 1,5% por año ⁵. En un estudio reciente, el coste

nacional hospitalario producido por la sepsis severa en Estados Unidos se estimó en 16,7 billones de dólares, relacionado con los 751000 casos de sepsis severa con 215000 muertes anuales. Otro estudio reciente de Gran Bretaña afirmaba que el 46% de las muertes intrahospitalarias se producían en pacientes que presentaban un proceso séptico en el momento del ingreso⁷.

En España, se realizó un estudio prospectivo de cohortes durante 4 meses consecutivos del año 2003 en tres hospitales de Madrid, que atienden una población de unos 600.000 habitantes. El 28% de los pacientes con sepsis al ingreso desarrollaron sepsis grave. Solo ingresaron en UCI el 12% de estos pacientes. El 8% de los pacientes desarrollaron shock séptico y el 61% requirieron ventilación mecánica con una mortalidad del 41%, por el 12% de los que no la recibieron. La mortalidad hospitalaria de los pacientes sin shock que no ingresaron en UCI fue del 26%. Los pacientes con shock séptico que no ingresaron en UCI tuvieron una mortalidad del 53%. Este estudio limitado a la comunidad de Madrid podría ser extrapolable al resto del estado, demostrando una vez más que la sepsis es una de las principales patologías de nuestros centros y una de las primeras causas de mortalidad⁸.

3. FISIOPATOLOGÍA:

En ocasiones este proceso se desarrolla en personas con una situación inmunológica completamente normal aunque buena parte de los casos de sepsis se presentan en pacientes inmunocomprometidos y son producidos por gérmenes que habitualmente no causan enfermedades con inmunidad normal.

En la fisiopatología de este SRIS intervienen numerosos factores inmunológicos (**como vemos en la figura 1**), esto hace que se haga dificultoso diseñar nuevas estrategias terapéuticas para intentar combatirla.

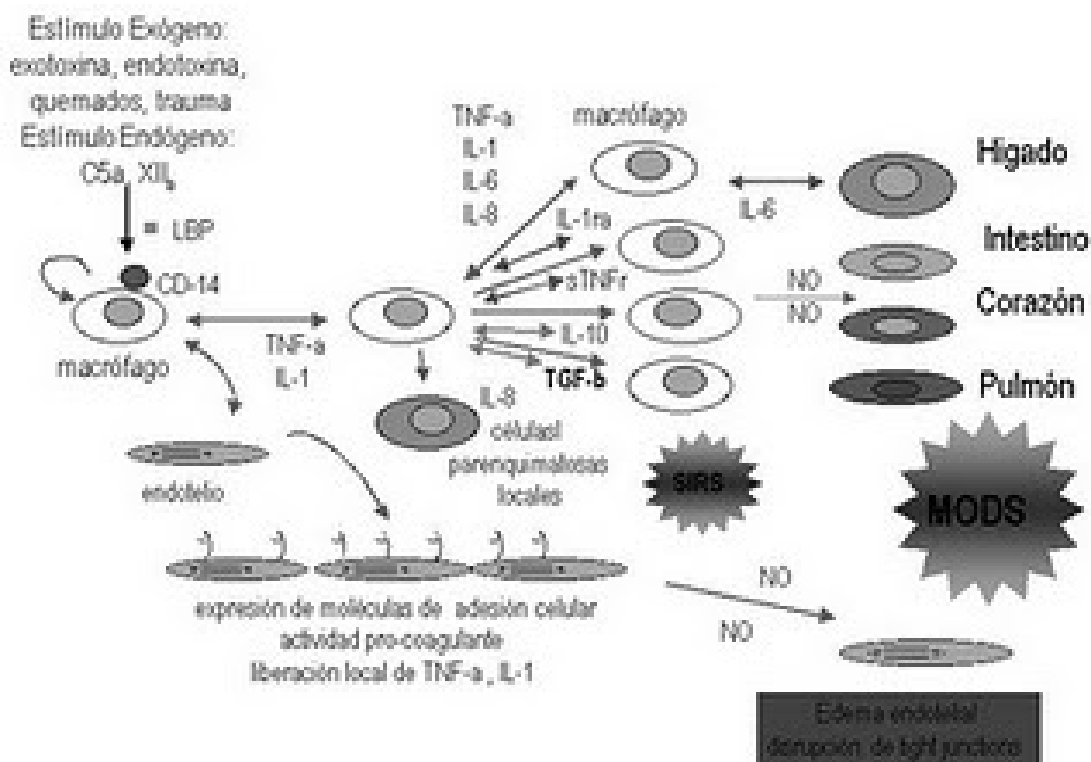


Figura 1

Como vemos en la figura, la activación de la cascada inmunitaria da lugar a distintas sustancias, algunas de ellas cardiodepresoras que pueden ser las causantes de la disfunción miocárdica en la sepsis.

La secuencia temporal del proceso séptico ocurre de la siguiente manera: Inicialmente en el foco de la infección existe una gran actividad proinflamatoria. El objetivo es activar y por un efecto quimiotáctico aproximar hacia el foco infeccioso el máximo número de células inmunológicas. Al mismo

tiempo y potenciado por los sistemas celulares y sus mediadores se activa la cascada de la coagulación. El objetivo de la activación de la cascada de la coagulación es producir microtrombosis locales que permiten compartimentalizar el área infectada. Se evita de esta forma la salida de microorganismos hacia otros lugares del organismo. Además el endotelio vascular que es muy sensible al estímulo proinflamatorio favorece la adhesión de células inflamatorias y favorece los mecanismos microtrombóticos. En el resto del cuerpo existe un ambiente antiinflamatorio que permite mantener inactivo al resto del sistema inmune y la coagulación¹⁰.

A partir de este momento pueden suceder tres situaciones

1. El sistema inmunitario es capaz de contener el foco infeccioso. En este caso no se producirá una inflamación generalizada.
2. El sistema inmunitario es incapaz de contener la infección y se produce un estado de inflamación generalizada.
3. El sistema inmune contiene el foco infeccioso pero la respuesta antiinflamatoria que se produce en el resto del organismo es exagerada.

Si se producen cualquiera de las tres fases durante varios días existe mayor riesgo de mortalidad¹⁰.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Es muy importante reconocer comorbilidades asociadas, sobretodo en enfermedades que pueden afectar a la capacidad inmunológica del huésped. La sintomatología propia de la sepsis varía mucho de unos individuos a otros, tanto en velocidad de instauración como en el grado de expresión clínica variando en función de los órganos diana afectados.

- **Compromiso del sistema nervioso central:**

Los cambios producidos en el estado mental de estos pacientes pueden ser atribuidos a hipotensión arterial o hipoxemia, presentan trastornos del nivel de consciencia, que pueden variar desde confusión a delirio, obnubilación y coma ¹¹.

Se ha señalado que el sistema nervioso central (SNC) se encuentra afectado en hasta el 70% de los pacientes con sepsis ¹².

En ocasiones se presenta durante las primeras horas de evolución del proceso séptico, antes de que se haya establecido el fallo multiorgánico y otras más tardíamente asociada a la disfunción de otros órganos. Los pacientes con encefalopatía que presentan una menor puntuación en la escala de Glasgow suelen relacionarse con una mayor mortalidad, presentado así un peor pronóstico ¹³.

- **Compromiso pulmonar:**

Se produce un trastorno fisiopatológico entre la ventilación y la perfusión pulmonares, debido a la inflamación generalizada puede lesionarse la membrana alveolo-capilar dando lugar a un aumento de la permeabilidad capilar alveolar, que provoca edema intersticial, y a su vez disminución de la distensibilidad pulmonar y de la oxigenación arterial.

Este hecho se presenta como una lesión pulmonar aguda o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) ^{14,15}. Es causado por un mecanismo indirecto (situaciones de shock y liberación de mediadores inflamatorios) y un mecanismo directo por efecto sobre el pulmón en el caso de la sepsis de origen pulmonar (neumonía) ¹⁶.

Hudson y col. estudiaron de forma prospectiva a 695 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, con alguna de las entidades clínicas supuestamente relacionadas con el SDRA. La mayor mortalidad en términos absolutos se produce en aquéllos pacientes que desarrollan un SDRA en el contexto de un síndrome séptico, incrementando esta en 1,4 veces (49,5% contra 68,9%) ¹⁷ .

- **Compromiso renal:**

La disfunción renal es común en la sepsis empeorando substancialmente el pronóstico de los enfermos. El volumen intravascular efectivo está reducido en estos pacientes conduciendo a una inestabilidad hemodinámica típica ¹⁸ , además se correlaciona con una disminución del volumen sanguíneo circulante manteniendo una perfusión renal inadecuada y una reducción del flujo en el músculo miocárdico y esquelético y, sobre todo, en el lecho esplácnico ¹⁹ .

Si el cuadro progresa los pacientes pueden presentar insuficiencia renal aguda por necrosis tubular aguda. Las causas de esta necrosis tubular aguda, se debe a que las citoquinas proinflamatorias como el (factor de necrosis tumoral) TNFs, (interleuquina) IL-1 y otros factores producen vasoconstricción renal, ocasionando isquemia ^{20,21,22} .

En el estudio que realizó el grupo de trabajo de cuidados intensivos nefrológicos de la SEMICYUC, en que participaron 41 servicios de medicina intensiva del país, la incidencia de FRA fue del 5,6% ²³ .

El manejo del fracaso renal agudo (FRA) del paciente crítico es uno de los aspectos que más ha evolucionado en los últimos 25 años. Las técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE) han ocupado en los últimos años un puesto importante en la depuración renal en las unidades de medicina intensiva (UCIs). En el estudio epidemiológico español antes mencionado, el 38% de los FRA recibieron tratamientos de depuración extracorpórea. De éstos el 84% fueron TCDE ²³ . Este predominio se basa una serie de características que implican ventajas de las TCDE frente a la hemodiálisis intermitente (HDI)

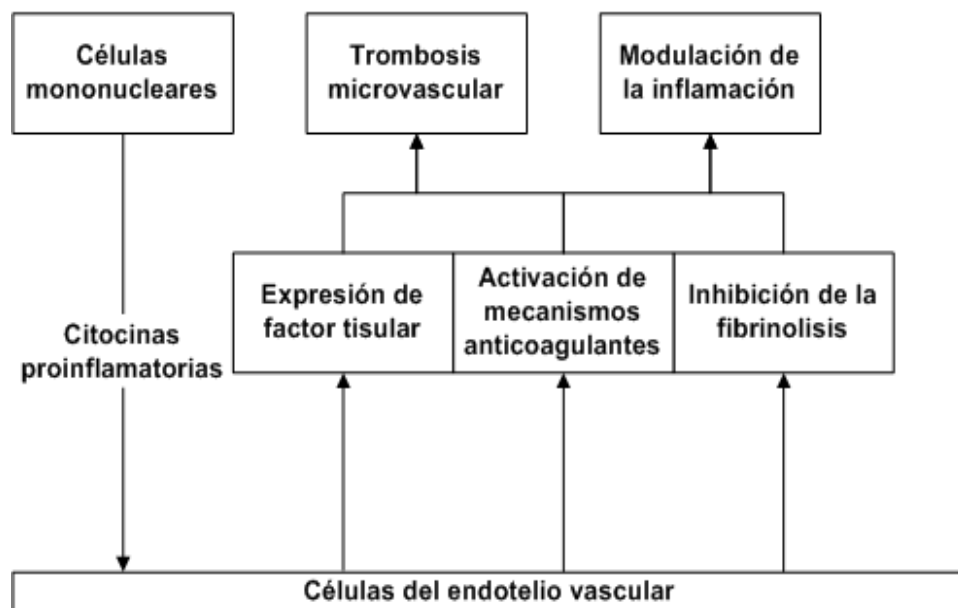
en pacientes críticos como la estabilidad hemodinámica que se logra con su uso; que permite su utilización en los que la HDI es muy difícil de realizar ²⁴ .

- **Compromiso hematológico:**

Existe una compleja interacción entre la respuesta inflamatoria y la de la coagulación que conduce a una disfunción endotelial generalizada.

Las células endoteliales responden a las citoquinas liberadas y son capaces de expresar moléculas de adhesión y factores de crecimiento, que no sólo promueven aún más la respuesta inflamatoria (**figura 2**), sino que también pueden afectar a la respuesta de la coagulación ²⁵ .

Figura 2.



En la sepsis es común la existencia de anemia, de leucocitosis o leucopenia y de trombocitopenia ($\leq 100000/\text{mm}^3$), generalmente secundaria al aumento de la destrucción y a la formación de microagregados.

Cada vez está más clara la importancia de la interacción entre coagulación e inflamación durante la infección grave, que en su forma más

extrema se manifiestan por coagulación intravascular diseminada (CID) y fracaso multiorgánico ²⁶ .

- **Manifestaciones endocrinas y digestivas.**

La insuficiencia suprarrenal por déficit relativo de cortisol se debe sospechar cuando se presenta hipotensión refractaria a fármacos vasopresores junto con hiperpotasemia e hiponatremia ¹¹ .

La hiperglucemia es un síntoma que se da en la gran mayoría de los pacientes sépticos, es un marcador muy fiable de la situación metabólica, hasta el punto de que la magnitud de la misma sirve para valorar el grado de estrés metabólico ²⁷ .

La vascularización esplácnica es especialmente sensible a la hipoperfusión. Produce alteraciones de la absorción, disminución del peristaltismo, dilatación gástrica o úlcera de estrés. La afectación hepática es característica de una afectación multisistémica.

- **Compromiso cardiovascular:**

El shock es un síndrome caracterizado por un trastorno de la perfusión sistémica que conduce a hipoxia celular generalizada y disfunción de los órganos vitales ¹¹². El transporte sistémico de oxígeno es inadecuado para mantener las demandas metabólicas de los tejidos y en el caso de el shock séptico se intentan compensar este estado de hipoperfusión generalizada con disminución de la tensión arterial y reducción de resistencia vascular sistémica (RVS) mediante incremento de la frecuencia cardiaca e incremento del gasto cardíaco (GC)²⁸ .

El GC es el producto de la frecuencia cardiaca y volumen de eyección, así mismo el volumen de eyección está determinado por:

- Precarga (llenado ventricular)
- Contractilidad Miocárdica (función de bomba)
- Postcarga (la resistencia al flujo de la sangre)

Si fallan cualquiera de estos factores se desencadena el fracaso circulatorio que da lugar a una hipotensión generalizada y persistencia de la hipoperfusión.

En ocasiones a pesar de mantener una correcta precarga mediante una correcta reanimación hídrica se producen alteraciones de la contractilidad durante el proceso de shock, que se caracteriza por disfunción sistólica y diastólica ²⁸ predominantemente de ventrículo izquierdo.

,Esto se debe a una depresión miocárdica intrínseca ya descrita en 1984 por publicaciones de Parker en las que nos basaremos a lo largo de este trabajo y que explicaremos detalladamente más adelante ²⁹ .

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA SEPSIS

1. CONTEXTO HISTÓRICO

- **El descubrimiento del fenómeno**

Las alteraciones de la función cardíaca son bastante frecuentes en los pacientes con sepsis. La prevalencia de este fenómeno transitorio en los pacientes críticos depende de la población estudiada, de los parámetros definitorios y del estadio de la enfermedad en curso. Aproximadamente se cree que hasta un 50% de los pacientes con sepsis severa y shock séptico padecen alguna forma de alteración sistólica de la función ventricular izquierda ^{39,40}.

Antes de la introducción de las técnicas de monitorización hemodinámica el estudio de las manifestaciones cardiovasculares en el shock séptico se veían obstaculizadas por esta falta de desarrollo y las limitaciones tecnológicas. La creencia inicial era que los pacientes con shock séptico experimentaban dos fases durante el proceso séptico, una fase de compensación hiperdinámica precoz llamada “shock caliente” y una segunda de recuperación o hipodinámica llamada “shock frío” esta respuesta bifásica fue descrita en el año 1966 por Clowes et al en pacientes con shock séptico y peritonitis ³⁰.

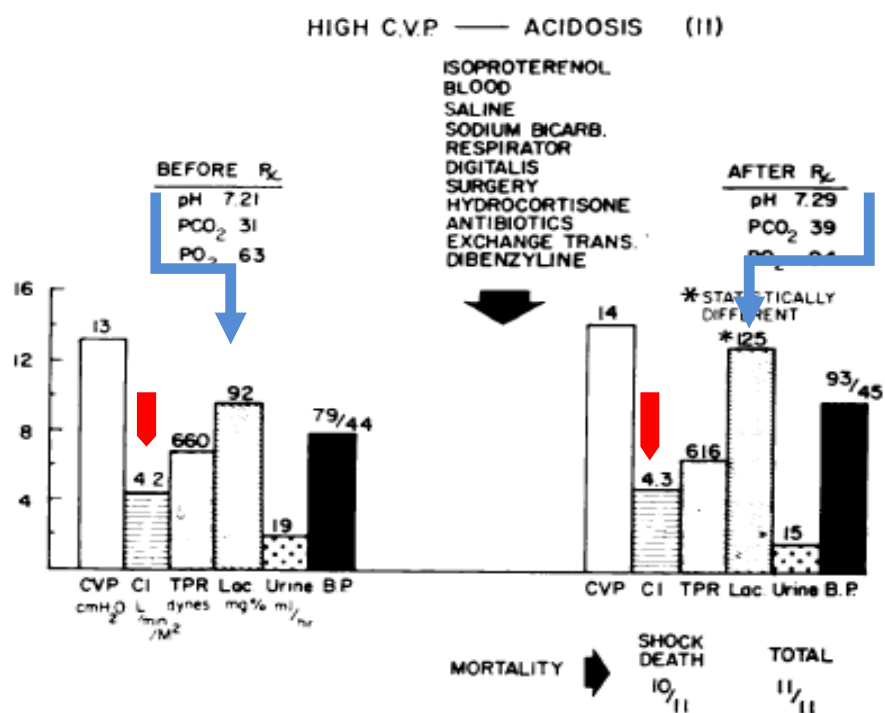
En 1951 por Waisbren fue el primero que describió una fase hiperdinámica con aumento de onda de pulso, rubor, fiebre, oliguria e hipotensión y una segunda fase en un pequeño número de pacientes que presentaban sudoración, palidez, e hipotensión con un pulso débil y que parecían estar más graves que el resto ³¹.

Inicialmente se realizaron estudios en animales en los que se inyectaba endotoxinas y se observaba su evolución y la aparición de complicaciones entre ellas la disfunción miocárdica que presentaban durante el proceso séptico ³². Esta teoría de disfunción ventricular fue corroborada en por numerosos estudios en humanos en los que se observó que los pacientes presentaban una disminución del gasto cardíaco y aumento de resistencias vasculares sistémicas durante el proceso de sepsis. La disfunción miocárdica en estos

estudios fue atribuida a una reducción de la contractilidad o descenso del retorno venoso ^{33,34}.

A pesar de que existe la fuerte evidencia de que la sepsis habitualmente viene acompañada de un estado circulatorio hiperdinámico, el concepto de depresión miocárdica persiste, después del aumento del gasto cardíaco y el descenso de las resistencias vasculares periféricas Mc Lean et al fueron de los primeros que sostuvieron que el fallo cardíaco se producía y permanecía durante el shock séptico por un desequilibrio entre la oferta y la demanda metabólica ³⁵. Observaron en 56 pacientes sépticos, todos eran monitorizados mediante catéter venoso central, control arterial por catéter y cálculo de gasto cardíaco y resistencias vasculares periféricas. Clasificaron a los pacientes en diferentes grupos en función de los parámetros al ingreso, se iniciaba tratamiento con reposición de volumen, antibióticos e incluso inotrópicos positivos si a pesar de la reposición mantenían gasto cardíaco bajo ³⁵.

De todo ello observaron que el corazón juega un papel fundamental en las sepsis, concluyendo que aquellos pacientes que a pesar del tratamiento no eran capaces de incrementar el índice cardíaco en 1 l/min/m² presentaban peor pronóstico ³⁵ (figura 3).



Como podemos ver en la figura 3 extraída de este mismo trabajo, inicialmente los pacientes presentaban una acidosis metabólica marcada a expensas de acidosis láctica, al evaluar a los pacientes después de la reanimación podemos ver como el índice cardíaco no se ve incrementado y a persiste la situación de shock con acidosis láctica que conlleva a un aumento de la mortalidad.

Posteriormente Weisel et al. observaron a 50 pacientes con shock séptico estudiaron mediante monitorización de catéter arterial pulmonar, la presión de arteria pulmonar (PAP) y el gasto cardíaco después de la infusión rápida de albúmina o concentrados de hematíes, observaron que no todos respondían de la misma manera a la resucitación con fluidos, demostrando depresión miocárdica o un efecto inotrópico negativo en aquellos que con la infusión de fluidos respondían con disminución del gasto cardíaco ³⁶.

- **Disfunción ventricular izquierda**

A lo largo de la historia el fenómeno de disfunción miocárdica en la sepsis ha sido ampliamente estudiado con resultados similares, en 1984 Parker et al en un estudio llamado **Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock** ¹¹⁰ evaluaron nuevamente este tipo de pacientes con distintos resultados en cuanto a supervivencia que el resto de investigadores.

En una serie de 20 pacientes con estas características usando técnicas de cineangiografía radionucleótica y simultáneamente catéter de arteria pulmonar demostraron el típico perfil hiperdinámico del shock con aumento del gasto cardíaco y descenso de resistencias vasculares periféricas. De todos los pacientes el 75% mostraron descenso de la fracción de eyección durante los 2 primeros días del shock (fracción de eyección (FE) <40%). Aquellos que mostraron disfunción ventricular sobrevivieron a la sepsis.

Si se estudiaba con detenimiento 10 de estos pacientes presentaron disfunción miocárdica (FE<40%) durante la fase inicial del shock séptico, se trataba de un tipo de disfunción miocárdica que se presentaba durante los 4 primeros días y que recuperaba entre el séptimo y décimo día (**figura 4**)

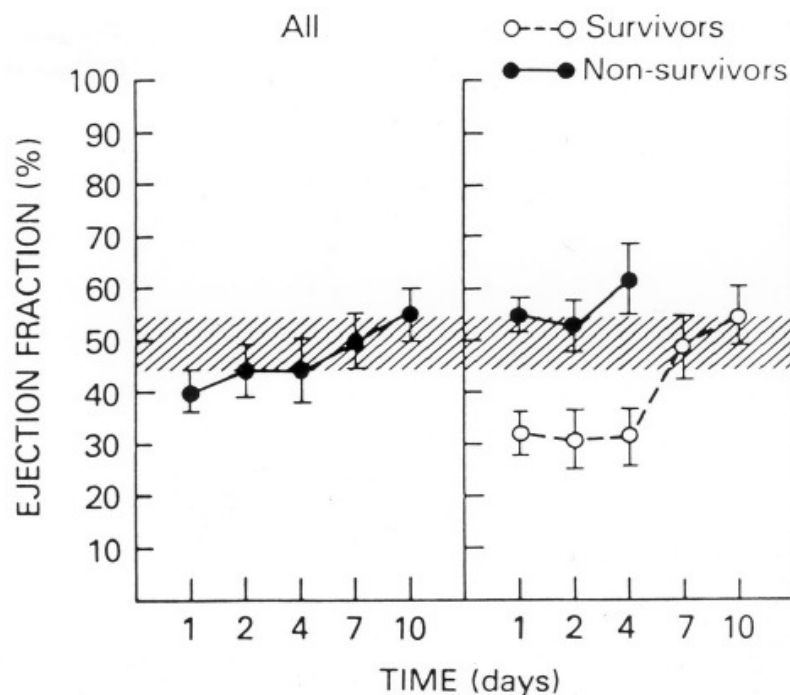


Figura 4

En esta figura extraída del mismo trabajo se observa como la depresión miocárdica aparece durante los 4 primeros días y se recupera a partir del séptimo día y como si comparamos los pacientes supervivientes y los fallecidos, los supervivientes tienen una FE inferior al 40% que también recuperan al 7º día.

Sorprendentemente si analizamos los pacientes en cuanto a supervivencia se veía como 13 de estos 20 pacientes sobrevivían y 7 fallecían durante la sepsis. De estos 13 supervivientes, 10 presentaban disfunción miocárdica durante la sepsis mientras que los 7 fallecidos mantenían una fracción de eyección normal durante todo el proceso, es decir todos los pacientes que presentaron disfunción miocárdica sobrevivieron.

Una explicación a este fenómeno se da en que todos ellos presentaban un incremento del volumen telediastólico y volumen telesistólico manteniendo así el índice cardíaco, mientras que aquellos pacientes que fallecieron mantenían intacta la fracción de eyección del ventrículo izquierdo pero no aumentaban el volumen telediastólico sugiriendo así la teoría de que la disfunción ventricular y la dilatación del ventrículo izquierdo podrían suponer un factor protector en la sepsis ²⁹ (figura 5).

Figura 5

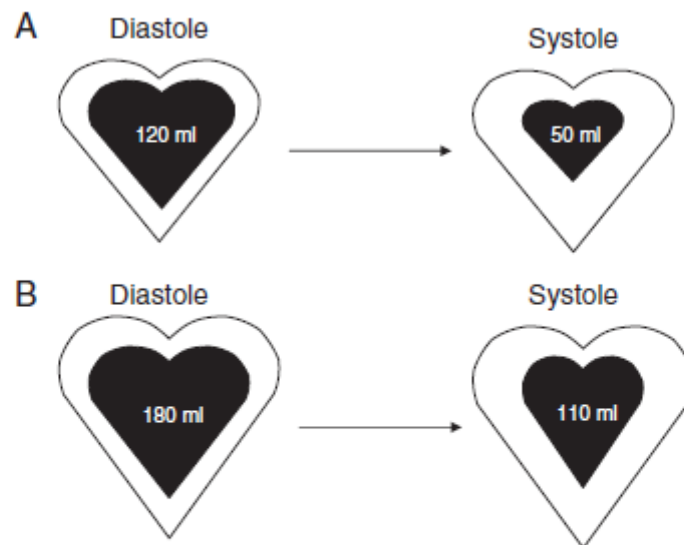


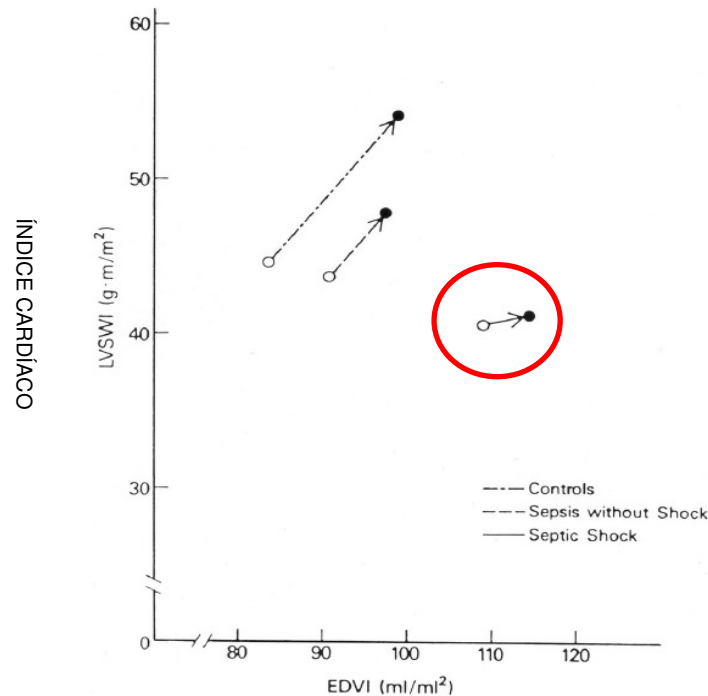
Fig 1 A decrease in EF and increased end-diastolic volume are commonly observed in septic shock. Stroke volume (SV)=LV end-diastolic volume (LVEDV)–LV end-systolic volume (LVESV). $EF=SV/LVEDV$. (A) Normal myocardium; $SV=70$ ml, $EF=(120-50)/120=0.58$. (B) Septic myocardium; $SV=70$ ml, $EF=(180-110)/180=0.39$.

En esta figura vemos como los pacientes con disfunción ventricular inicial mantienen el índice cardíaco a expensas de la dilatación ventricular.

En miocardio dilatado hay un aumento del volumen telesistólico y telediastólico lo que acaba produciendo un aumento del índice cardíaco, mientras que en el ventrículo que no es capaz de dilatarse esto no sucede.

Ognibene et al ¹¹⁵ también en los 1988 combinando técnicas de termodilución con cineangiografía nucleotida evidenciaron una falta de respuesta al volumen en los pacientes con shock séptico, comparándolos con aquellos con sepsis pero no chocados y con un grupo control, confirmando así que en estos pacientes se producía una disfunción sistólica que no permitía aumentar el índice cardíaco tras la sobrecarga de volumen (figura 6).

Figura 6



VOLUMEN TELEDIASTÓLICO DE VENTRÍCULO IZQUIERDO

Vemos en la figura la media de valores preinfusión de volumen y postinfusión de volumen, se observa un incremento de la fracción de eyección y del índice cardíaco en los casos controles y en menor medida en los pacientes con sepsis. En los pacientes con shock séptico se demuestra una falta de respuesta a la sobrecarga de volumen, el aumento del volumen telediastólico no aumenta de forma proporcional al índice cardíaco.

- **Disfunción ventricular derecha**

Parece claramente demostrado que durante el shock séptico se produce una disfunción miocárdica de ventrículo izquierdo reversible, pero no queda demasiado claro la función del ventrículo derecho en todo este proceso. Kimchi et al ¹¹³ realizaron un estudio en sépticos, en ellos encontró disfunción de ventrículo derecho en 13/25 pero observaron que esta disfunción no se relacionaba con la PAP o con las RVS. Por lo que concluyeron que en la sepsis se producía una disfunción de ventrículo

derecho que no se relacionaba con las alteraciones vasculares pulmonares típicas.

A pesar de estas conclusiones, estos estudios no evaluaban la relación entre la disfunción ventricular izquierda y derecha, es por eso que Parker et al ¹¹⁴ realizaron un estudio en 39 sépticos en que evaluaban la función biventricular mediante medida de variables hemodinámicas por catéter y por ventriculografía de forma simultánea. Estudiaban las variables al inicio del shock (durante las primeras 24 horas) y al conseguir la estabilidad hemodinámica o la muerte del paciente una vez realizado el tratamiento del shock (entre el 6º y 14º día) **(figura 7)**

Figura 7

Table 1—Initial to Final Hemodynamic Changes in Survivors and Nonsurvivors of Septic Shock

Parameters	Survivors (n = 22)			Nonsurvivors (n = 17)		
	Initial	Final	p*	Initial	Final	p
Heart rate, beats/min	105	95	NS†	111	129	.006
Mean arterial pressure, mm Hg	77	85	.017	74	74	NS
Pulmonary artery wedge pressure, mm Hg	13.7	9.6	.047	14	13.4	NS
Central venous pressure, mm Hg	9.5	4.4	.016	9.8	10.7	NS
Cardiac index, L/min/m ²	4.1	4.1	NS	4.9	4.8	NS
Stroke volume index, ml/m ²	39.9	42	NS	45.5	38.6	NS
Systemic vascular resistance index, dynes·s·cm ⁻⁵ ·m ²	1470	1691	NS	1262	1176	NS
Pulmonary artery mean pressure, mm Hg	22	17	.036	22	24	NS
Pulmonary vascular resistance index, dynes·s·cm ⁻⁵ ·m ²	204	150	NS	144	193	NS
Left ventricular stroke work index, g·m/m ²	34	41	NS	37	34	NS
Right ventricular stroke work index, g·m/m ²	5.4	7.3	.03	7.2	6.3	NS

*Paired sample t test.

†NS indicates not statistically significant.

Se pueden observar las diferentes variables medidas en el momento del inicio y después de la estabilización hemodinámica tanto en los pacientes fallecidos como los supervivientes.

En estos pacientes se encontró una característica dilatación biventricular simultanea de ambos ventrículos con disfunción sistólica biventricular, una vez más en los pacientes que sobrevivían esta disfunción volvía a la normalidad después de la fase aguda de la sepsis ¹¹⁴ **(figura 8)**

Figura 8

Table 2—Initial to Final Ejection Fraction and End Diastolic Volume Index in Survivors and Nonsurvivors of Septic Shock

Parameters	Survivors (n = 22)			Nonsurvivors (n = 17)		
	Initial	Final	p*	Initial	Final	p
Left ventricular ejection fraction	.31	.47	.001	.40	.43	NS†
Left ventricular end diastolic volume index, ml/m ²	145	106	.012	124	102	NS
Right ventricular ejection fraction	.35	.51	.001	.41	.39	NS
Right ventricular end diastolic volume index, ml/m ²	124	88	.03	120	114	NS

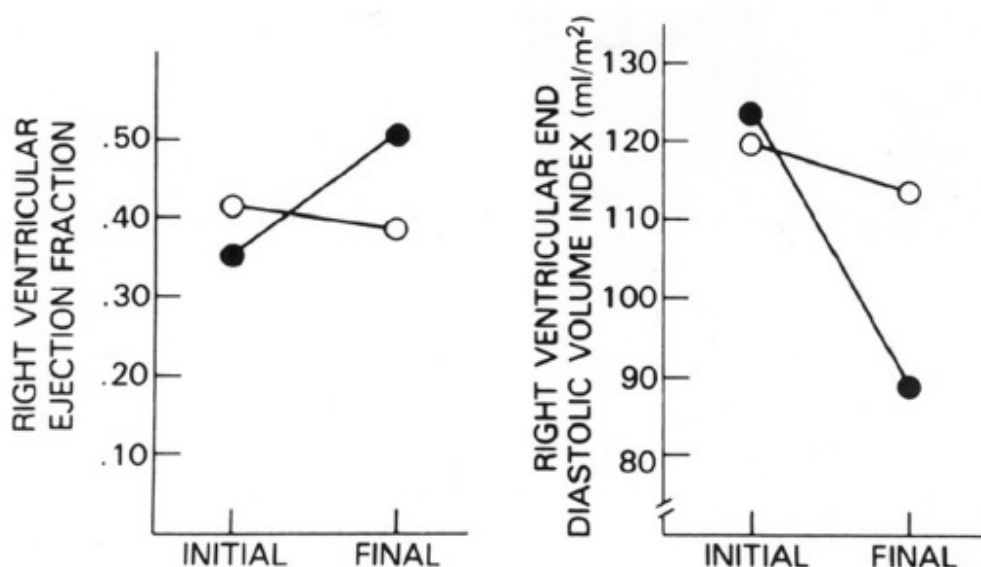
*Paired sample t test.

†NS indicates no statistically significant.

En la figura 8 se muestra una tabla comparando la fracción de eyección de ambos ventrículos en supervivientes y éxito, se ve como el incremento de la función ventricular derecha durante las dos fases del shock evoluciona de forma paralela a la función ventricular izquierda siendo estadísticamente significativa en ambos casos.

De esta manera concluyeron que el remodelado ventricular derecho se produce de una forma paralela al remodelado ventricular izquierdo y que finalmente la miocardiopatía séptica se trata de un fenómeno biventricular ¹¹⁴ (figura 9).

Figura 9



En esta figura 9 que compara nuevamente los supervivientes y los fallecidos podemos ver como los pacientes que sobreviven (círculo negro) presentan una disfunción de ventrículo derecho inicial que recuperan en la fase final de la sepsis y paralelamente un aumento del volumen telediastólico de ventrículo derecho (por dilatación) que disminuye al final de la sepsis corroborando así que el remodelado se produce también en el ventrículo derecho y que se trata de un proceso reversible.

A pesar de las diferencias funcionales y estructurales entre el ventrículo izquierdo y el ventrículo derecho, este fenómeno en el ventrículo derecho aparece paralelamente a la disfunción ventricular izquierda, de todos modos el papel que juega esta disfunción ventricular derecha en la cardiopatía durante la sepsis permanece todavía desconocido ^{37,38}.

- **Factores predictores**

Pero ¿existe algún factor capaz de predecir este fenómeno?. Tres años más tarde el mismo grupo de investigadores Parker et al en 1987 publicaron un nuevo trabajo ¹¹¹. Donde analizaban posibles factores predictores de disfunción ventricular en la sepsis durante las primeras 24 horas del proceso. De todas las variables estudiadas solo aquellos pacientes con frecuencia cardíaca (FC)< 106 latidos/minuto parecían tener mejor pronóstico. A las 24 horas una FC<95 latidos/minuto, unas resistencias vasculares sistémicas indexadas > 1529 dinas por cm⁵/m² (RVSI), el descenso de FC> 18 latidos/minuto y un descenso en índice cardíaco (IC)>0.5 l/min/m² eran predictores de supervivencia (**figura 10**).

Figura 10

TABLE 1. Hemodynamic data on 48 patients with septic shock at entry into study and 24 h later (mean \pm SEM)

Hemodynamic Variable	Outcome	At Entry	At 24 h	Change from 0 to 24 h	p-Value for Change of Survivors vs. Nonsurvivors
MAP (mm Hg)	Survivors	76.3 \pm 2.4	79.9 \pm 3.7	3.6 \pm 3.3	NS
	Nonsurvivors	74.4 \pm 4.1	77.0 \pm 3.2	2.6 \pm 3.5	
CI (L/min \cdot m ²)	Survivors	4.8 \pm 0.5	3.4 \pm 0.3	-1.42 \pm 0.36	<.02
	Nonsurvivors	4.8 \pm 0.3	4.7 \pm 0.4	-0.07 \pm 0.36	
HR (beat/min)	Survivors	121 \pm 6	101 \pm 5	-20.2 \pm 5.1	<.01
	Nonsurvivors	123 \pm 3	120 \pm 3	2.1 \pm 3.6	
SVRI (dyne \cdot sec/cm ⁵ \cdot m ²)	Survivors	1337 \pm 152	1871 \pm 255	534 \pm 171	<.05
	Nonsurvivors	1189 \pm 112	1327 \pm 120	138 \pm 98	

De todas las variables estudiadas como posibles predictores de disfunción miocárdica en la sepsis únicamente el IC, la frecuencia cardíaca y las RVSI fueron estadísticamente significativas.

2. MECANISMOS ETIOLÓGICOS:

La depresión cardíaca durante la sepsis es probablemente multifactorial. Sin embargo, es importante identificar la contribución de los diferentes mecanismos para intentar avanzar en nuevas dianas terapéuticas.

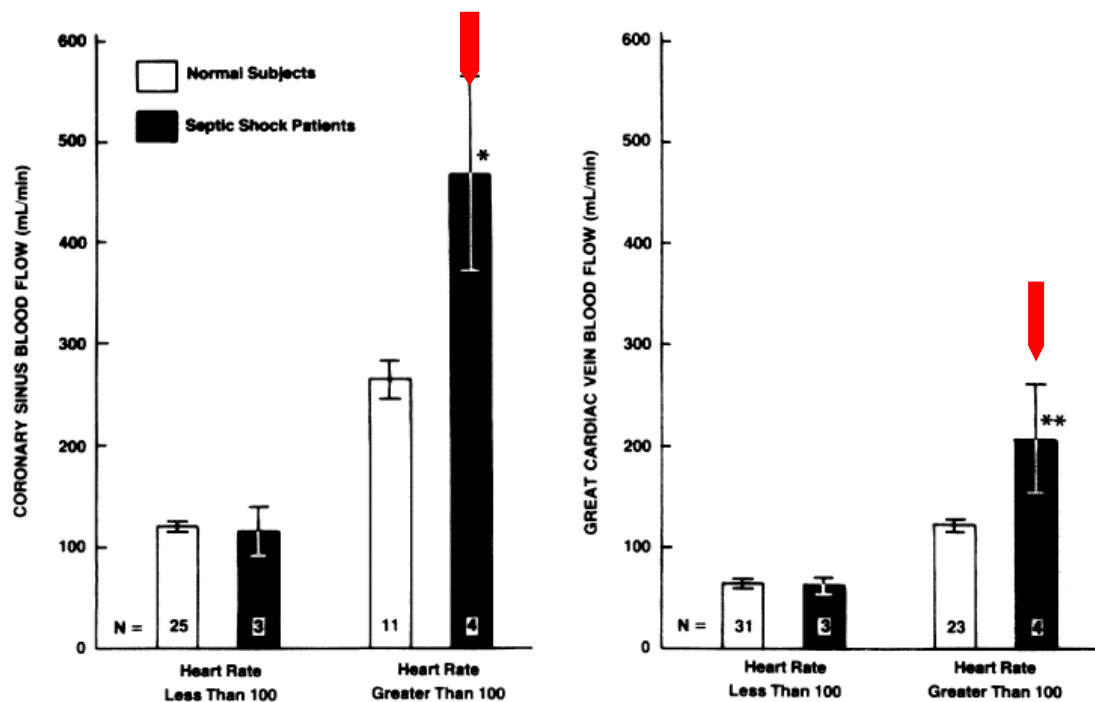
- **Teoría de la isquemia global**

La primera teoría descrita en los años 60 y defendida durante muchos años sugería que la disfunción miocárdica en la sepsis era el resultado de un estado de hipoperfusión global miocárdica que producía una isquemia severa en el corazón. Esta hipótesis surgió a raíz de trabajos realizados en perros a los que les inyectaba toxinas y se les medía el flujo coronario ^{116,117}.

La demostración en humanos vino de la mano de Cunnion ⁴¹ et col en 1986 en que demostraron que los pacientes sépticos tienen un incremento del flujo coronario. Utilizaron un catéter de termodilución, colocado en el seno coronario que medía el flujo coronario y el retorno venoso de pacientes sépticos y controles sanos. Se evaluaba la función ventricular izquierda mediante técnicas de cineangiografía nuclear durante las primeras 6 horas del shock y a los 1-2 días después.

No se observaron diferencias en el flujo coronario comparando a los pacientes sépticos con los pacientes sanos, incluso cuando se incrementaba la frecuencia cardíaca (FC) los pacientes sépticos tendían a tener un mejor flujo coronario como puede verse en la **figura 11**, Aunque si presentaban un descenso en la diferencia arterio-coronaria de oxígeno, un descenso en la extracción arterial de oxígeno y un aumento de la saturación arterial de oxígeno en el seno coronario ⁴¹, como se observa en la **figura 12**.

Figura 11



Esta figura refleja el incremento del flujo coronario y del retorno venoso en los pacientes sépticos cuando se aumenta la frecuencia cardíaca mientras que con FC bajas no presentan diferencias respecto a los sanos. Es decir, queda demostrado que en la fase aguda de la sépsis, en la fase hiperdinámica aumenta el flujo coronario.

Figura 12

Mean coronary and hemodynamic variables in seven patients with septic shock

	Patient No.							Mean ± SE	Normal values	t test comparing patients with normals
	1	2	3	4	5	6	7			
Heart rate (beats/min)	167	72	98	141	116	83	116	113 ± 12	Normal flow values are dependent on heart rate; see text for explanation	
Coronary sinus flow (ml/min)	647	79	164	533	287	119	326	308 ± 81		
Great cardiac vein flow (ml/min)	347	56	54	188	143	82	132	143 ± 39		
Arterial-coronary sinus oxygen content difference (ml O ₂ /100 ml)	3.83	8.57	8.64	7.48	7.65	9.15	6.90	7.46 ± 0.67	13.3 ± 0.6 (ref. 12)	p < .001
Oxygen extraction (%)	31	67	66	56	56	66	48	56 ± 5	71 ± 2 (ref. 12)	p < .01
Coronary sinus oxygen saturation (%)	58	31	33	31	42	32	41	38 ± 4	29 ± 2 (ref. 13)	p < .05
Myocardial oxygen consumption	0.152	0.090	0.097	0.246	0.187	0.106	0.215	0.156 ± 0.023	0.165 ± 0.008 (ref. 14)	p = NS
Systolic BP × HR (ml O ₂ /mm Hg/beat)										
Cardiac index (l/min/m ²)	9.42	3.10	2.95	7.02	5.52	4.94	4.29	5.32 ± 0.87	3.54 ± 0.15 (ref. 15)	p < .01
Systemic vascular resistance (dyn-sec-cm ⁻⁵)	146	927	1170	472	468	537	837	651 ± 130	1130 ± 49 (ref. 15)	p < .001

El trabajo demuestra que la depresión miocárdica no está correlacionada con la reducción global del flujo sanguíneo coronario, además la perfusión coronaria en los pacientes sépticos se caracteriza por una alta saturación de oxígeno en el seno coronario y un bajo porcentaje de extracción de oxígeno arterial ⁴¹ (figura 12).

En la figura se puede ver como los pacientes sépticos comparados con los sanos presentan diferencias estadísticamente significativas en la diferencia arterial-coronaria de oxígeno, en la extracción del mismo y en la saturación de oxígeno de la sangre coronaria.

Si se comparan los pacientes sépticos con disfunción ventricular con el grupo control a lo largo de los días tampoco hay diferencias significativas a excepción de la fracción de eyección (figura 13) .

Figura 13

Data from four patients who developed transient decreases in radionuclide ejection fraction: mean values before and during myocardial depression

	Patient 2		Patient 3		Patient 5		Patient 7		Mean \pm SE	
	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3	Day 1	Day 3
Heart rate (beats/min)	76	67	94	106	113	128	128	102	103 \pm 11	101 \pm 13
Coronary sinus flow (ml/min)	86	69	143	205	301	230	300	332	208 \pm 55	209 \pm 54
Great cardiac vein flow (ml/min)	64	44	57	47	143	—	179	74	100 \pm 40	55 \pm 10
Arterial–coronary sinus oxygen content difference (ml O ₂ /100 ml)	9.19	8.26	8.74	8.44	7.05	10.05	4.90	8.60	7.47 \pm 0.97	8.84 \pm 0.41
Oxygen extraction (%)	71	66	64	70	55	62	37	57	57 \pm 7	64 \pm 3
Coronary sinus oxygen saturation (%)	28	32	35	29	44	36	51	29	39 \pm 5	32 \pm 2
Myocardial oxygen consumption	0.077	0.097	0.097	0.099	0.174	0.241	0.108	0.350	0.114 \pm 0.021	0.197 \pm 0.061
Systolic BP \times HR (ml O ₂ /mm Hg/beat)										
Lactate extraction (%)	3	9	13	17	23	12	12	6	13 \pm 4	11 \pm 2
Ejection fraction (%)	52	42	45	38	48	36	39	33	46 \pm 3	37 \pm 2 ^A

^AFor change in ejection fraction, $p < .05$. For changes in other variables, $p = NS$.

Como vemos en la figura 13 muestra la tabla comparando las diferentes variables a lo largo del tiempo en los pacientes con disfunción no hay cambios en las variables a lo largo del tiempo en los 4 pacientes con disfunción ventricular a excepción de la fracción de eyección.

Dhainaut et al ⁴² utilizando técnicas similares confirmaron estos resultados y además pretendieron demostrar como influían los cambios en la utilización de sustratos por el miocardio en la depresión cardíaca mediante la medida del lactato, glucosa, ácidos grasos y cuerpos cetónicos.

En condiciones fisiológicas el flujo sanguíneo coronario cambia en proporción a la demanda miocárdica de oxígeno y está estrechamente relacionado con el trabajo realizado ⁴², esto se ve incrementado en los pacientes con sepsis (**figura 14**)

Figura 14

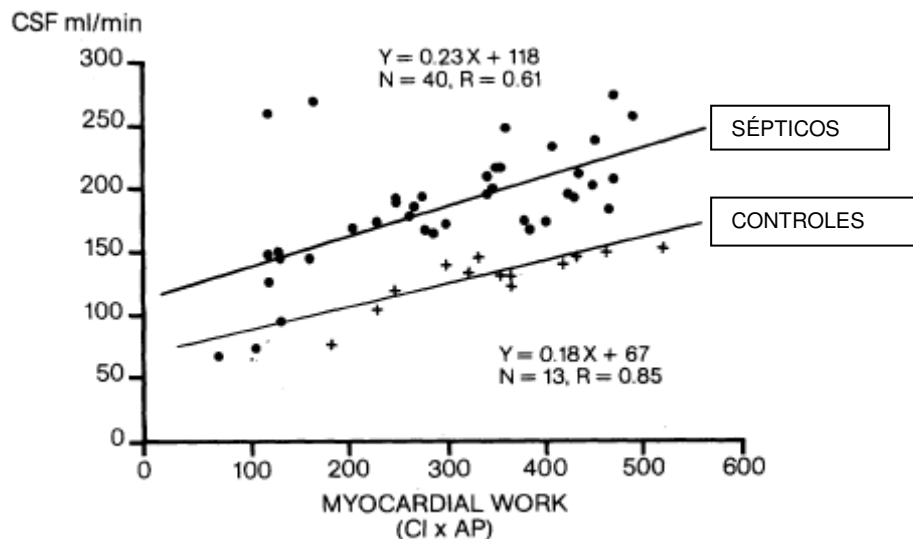
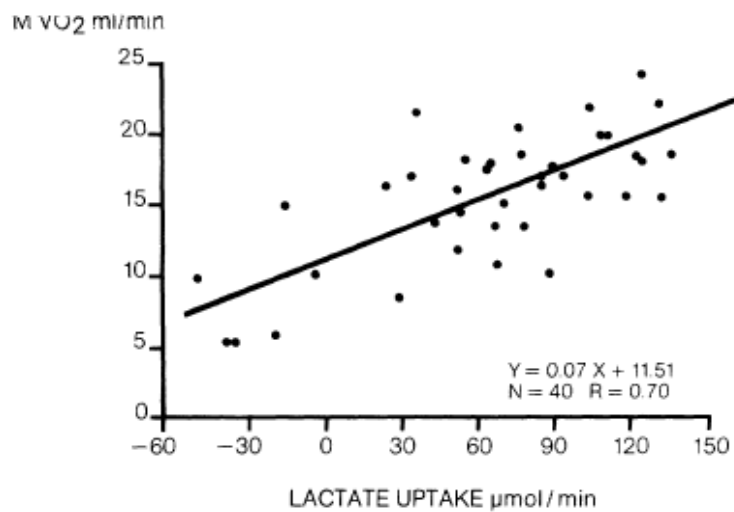


Figura extraída de este trabajo en que se observa el incremento de flujo coronario en relación directa con el trabajo cardíaco tanto en sépticos como en controles.

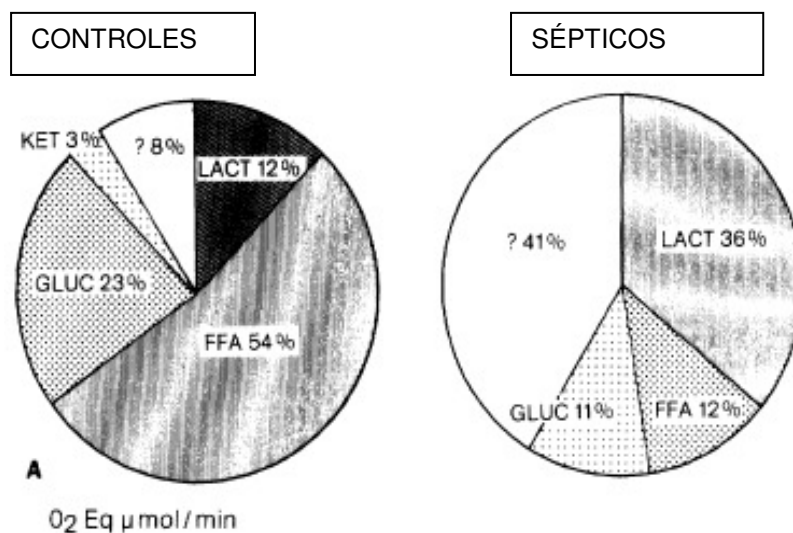
Al estudiar la sangre del seno coronario en los pacientes con shock séptico demostraron también complejas alteraciones metabólicas en el miocardio, incluyendo un incremento de la extracción de lactato, un descenso de la extracción de ácidos grasos libres y un descenso del consumo de glucosa, esto apunta a que la disfunción miocárdica en la sepsis puede reflejar una hibernación miocárdica ⁴² (**Figura 15,16**)

Figura 15



Vemos en esta figura como la excreción de lactato se incrementa de forma proporcional al consumo de oxígeno en los pacientes sépticos

Figura 16



Vemos en la figura 15 como en los pacientes sépticos disminuye el consumo de glucosa y ácidos grasos incrementando la excreción de lactato lo que apunta a que el corazón en la sepsis puede pasar por un estado de hibernación.

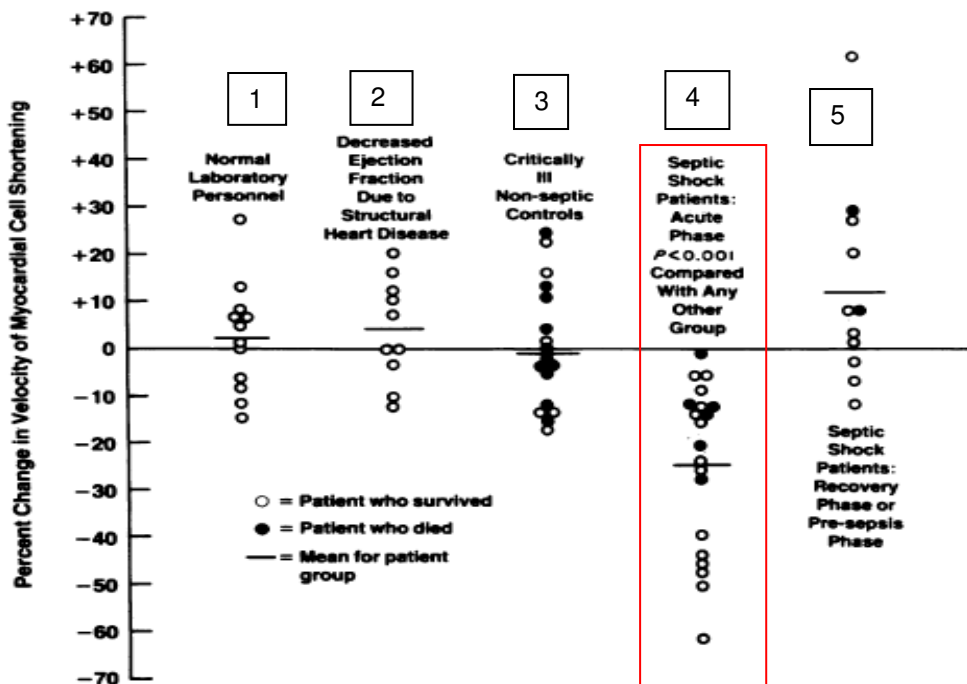
A pesar de que queda claro que no existe una isquemia global miocárdica que confirme esta teoría de la hipoperfusión, en pacientes sépticos con patología coronaria de base pueden producirse situaciones de isquemia regional e incluso infartos. La manifestación de isquemia miocárdica en pacientes coronarios suele estar incrementada por el proceso hiperdinámico inicial de la sepsis además de las alteraciones asociadas a la activación de la cascada inflamatoria y de la coagulación ⁴³. Por lo tanto es conveniente ser cauteloso en aquellos pacientes con patología coronaria durante el tratamiento de la sepsis, especialmente en aquellos que con factores de riesgo asociados.

En resumen, los hallazgos anteriormente mencionados reflejan alteraciones en el flujo coronario y en el metabolismo miocárdico aunque no hay hasta el momento evidencia científica que soporte la teoría de la isquemia global como causa de la disfunción miocárdica durante la sepsis.

- **Teoría de las sustancias cardiodepresoras:**

En 1985 Parrillo et al propusieron por primera vez la presencia de un factor circulante en el shock séptico que ocasionaba la depresión miocárdica. Demostraron que el suero de pacientes con shock séptico y descenso de la fracción de eyección inducían alteración de la contractilidad del miocito de forma significativa en ratas comparado con el suero de que otros pacientes críticos ⁴⁴ (**figura 17**).

Figura 17



Como se muestra en la figura 16 la infusión de suero de paciente sépticos en ratas producían un descenso significativo en la contracción de los miocitos.

Inocularon distintos tipos de suero de diferentes pacientes a ratas y lo compararon con controles: 1) suero de controles, 2) Pacientes con disfunción miocárdica secundaria a enfermedades cardiológicas, 3) Pacientes críticos no sépticos, 4) Sépticos durante la fase aguda, 5) Sépticos durante la fase no aguda. Se observó como las ratas inoculadas con suero de pacientes sépticos durante la fase aguda presentaban un descenso en la velocidad de contracción de sus células cardíacas.

Durante mucho tiempo se ha intentado identificar cuáles eran estas sustancias y cuál era su base fisiopatológica, de entre las estudiadas en trabajos tanto en vivo como in vitro se encuentran:

a) Los mediadores inflamatorios: Factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) e interleuquina 1beta (IL- 1 β) :

El TNF α tiene un efecto depresor miocárdico tanto en sepsis como en shock séptico caracterizado por hipotensión, gasto cardíaco disminuido y resistencias vasculares sistémicas disminuidas, además de un efecto directo tanto in vivo como in Vitro ^{45, 46, 47}.

Recientemente algunos estudios demuestran que el TNF α no sólo es derivado de la activación de los macrófagos sino que también puede estar producido por los miocitos cardíacos como respuesta a la sepsis. La IL-1 β ejerce un efecto similar, deprime la contractilidad cardíaca estimulando la óxido nítrico sintetasa. Estas sustancias pueden ocasionar depresión miocárdica en relación directa con sus concentraciones séricas ⁴⁸.

En estudios in vitro en los que se inoculan dosis crecientes de suero portador de estas sustancias demuestran como la disfunción miocárdica se agrava en función de la concentración sérica, las principales sustancias són el TNF α y la IL-1 β . (figura 18)

Figura 18

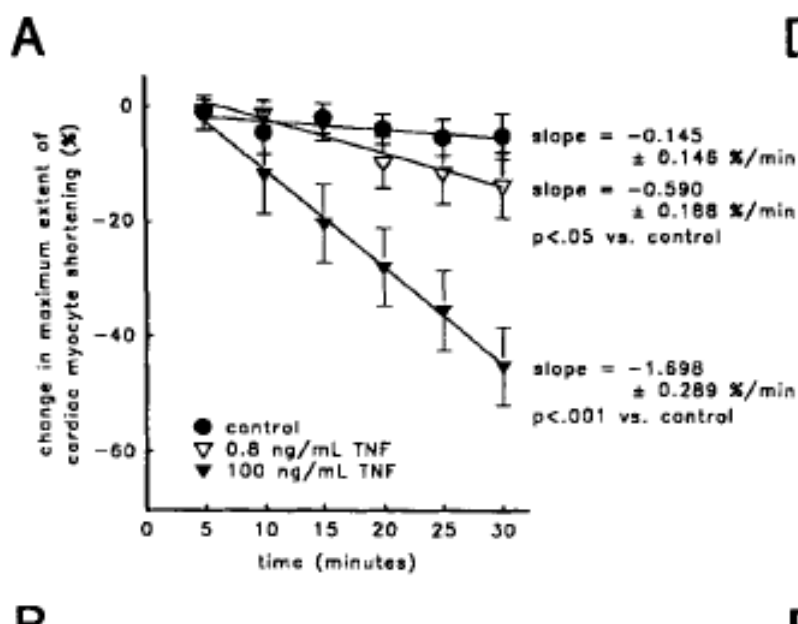
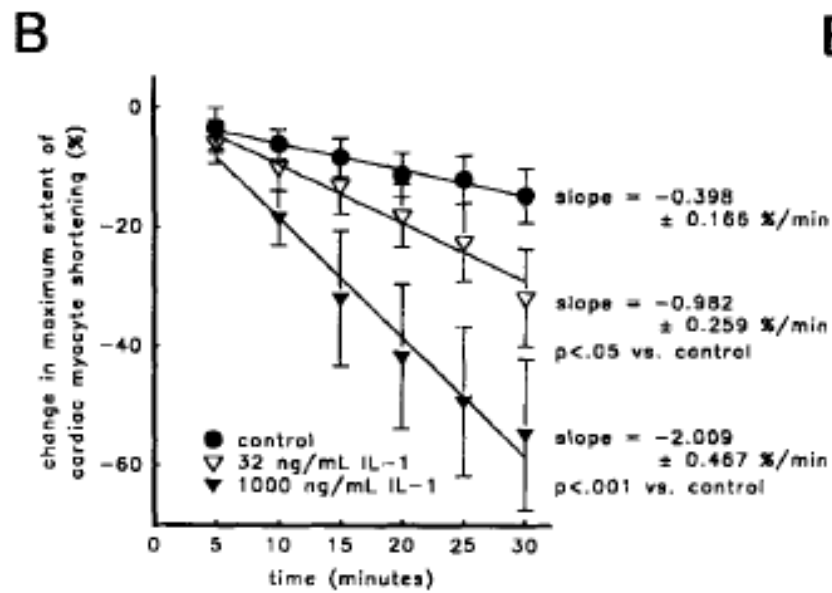


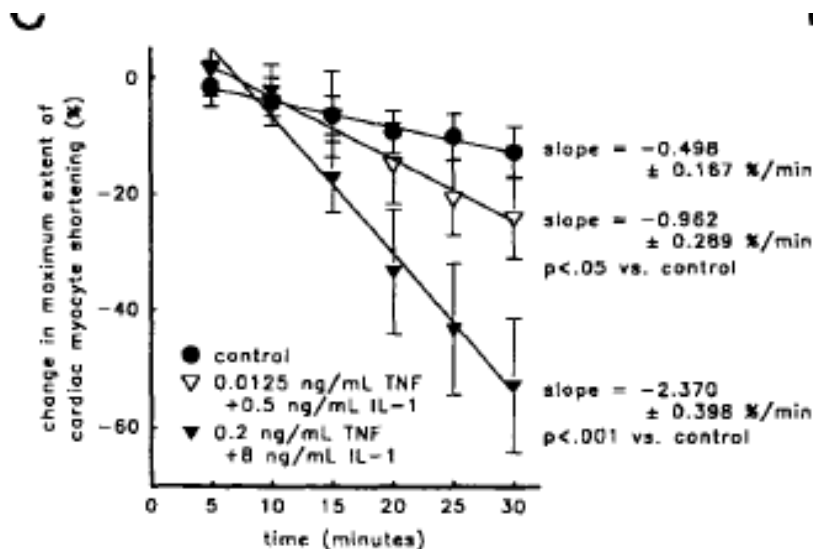
Figura 19



Como podemos ver en las figuras 18,19 la inoculación de dosis crecientes de $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL}1\beta$ producen progresivamente una mayor depresión miocárdica comparada con controles.

Estos productos podrían actuar de forma sinérgica durante la sepsis, empeorando aún más la función ventricular si se presentan juntos. La combinación de $\text{TNF}\alpha$ e $\text{IL}1\beta$ puede causar depresión miocárdica a concentraciones 50-100 veces menor, que si son aplicadas de manera individual ⁴⁸ (figura 20).

Figura 20

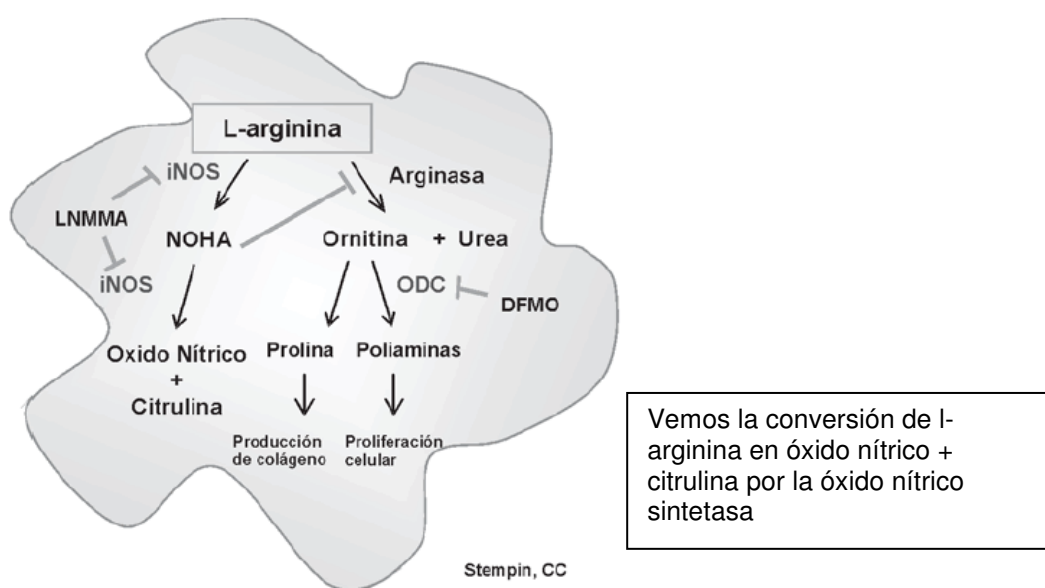


En la figura 20 vemos como la combinación de los dos factores produce una depresión miocárdica mayor.

b) Óxido nítrico (ON)

Otro de los mediadores postulados es la generación de óxido nítrico, producto de la conversión de la L-arginina a L-citrulina por acción de la ON sintetasa (**figura 21**).

Figura 21

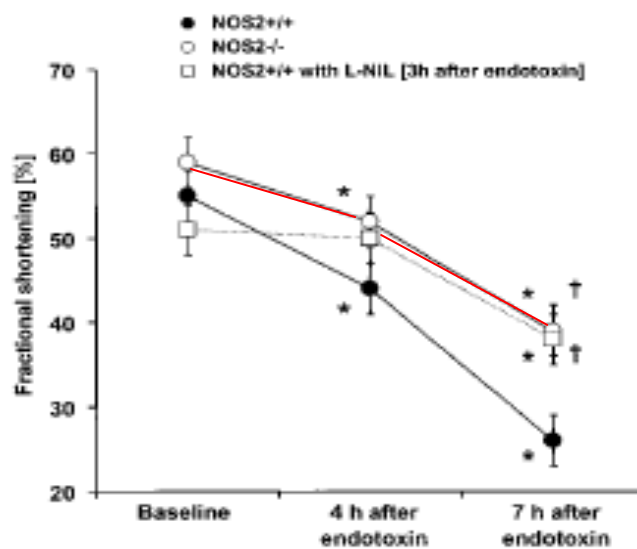


Durante la sepsis y estado de shock séptico, la producción de ON contribuye a la disfunción cardiovascular, vía generación de GMP_C . Estudios descritos en la literatura utilizando preparaciones de miocardiocitos de ratas in vitro han demostrado que la generación de ON vía GMP_C y la ON sintetasa en su forma inducible son responsables del inicio tardío de depresión miocárdica. Altas dosis de óxido nítrico han demostrado inducir disfunción de la contractilidad deprimiendo la generación de energía por el miocardio⁴⁹.

El óxido nítrico endógeno contribuye a la hibernación en respuesta a la isquemia miocárdica reduciendo el consumo de oxígeno y preservando la sensibilidad al calcio y la función contráctil. Por todo esto se cree que mantener bajos niveles de óxido nítrico puede incrementar la fracción de eyección^{50,51}.

Ullrich et al en 2000 publicaron un trabajo donde se estudiaba ecocardiográficamente a ratones mutados con un déficit congénito de óxido nítrico sintetasa a los que se les inoculaba una endotoxina provocando shock séptico. Aquellos con la alteración genética conservaban mayoritariamente el remodelado ventricular durante la sepsis ante aquellos sin la alteración genética ⁵² . **(figura 22)**

Figura 22



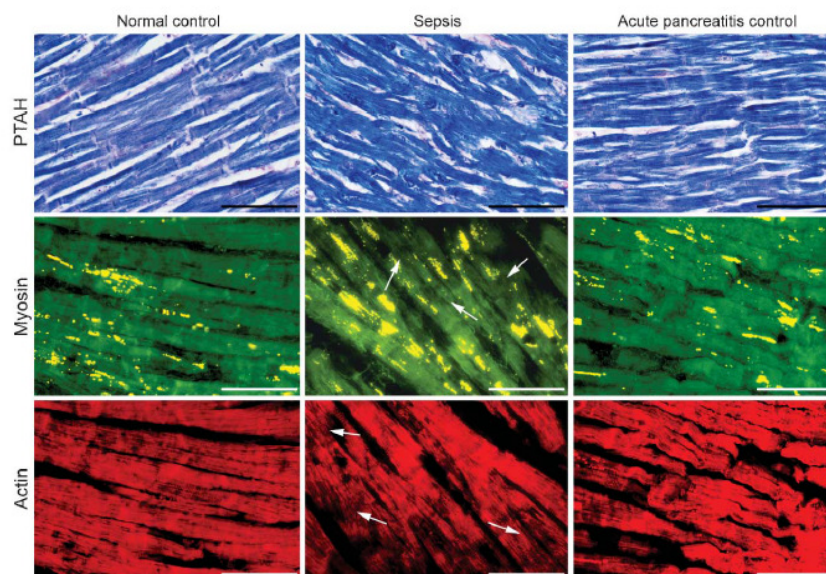
En la figura 20 se observa la variación de la fracción de eyección en los distintos ratones de base, a las 4 horas de la inoculación y a las 7 horas. Se puede ver como los pacientes con la mutación presentan desde inicio una fracción de eyección mayor y un menor descenso a las 7 horas.

- **Otras teorías:**

Existen otras teorías que no han presentado tanto protagonismo como el resto. Entre ellas esta que sugieren que la disfunción miocárdica asociada a la sepsis es debida a una hibernación del miocardio como respuesta para mantener la viabilidad del mismo durante el proceso séptico hasta su recuperación absoluta. La hibernación miocárdica permite proteger los miocitos durante la fase de mayor demanda energética, similar a la respuesta que se produce durante la isquemia e hipoxia ¹¹⁹.

La diferencia clave entre la depresión miocárdica asociada a sepsis y aquella asociada a hipoxia e isquemia es que en la sepsis existe un mala utilización del oxígeno circulante y en la isquemia existe una dificultad para hacer circular el oxígeno provocando una baja disponibilidad de el mismo ¹¹⁹.

El aparato contráctil cardíaco puede estar dañado durante el proceso séptico. Exámenes histológicos de tejidos cardíacos de pacientes que han fallecido durante una sepsis severa demuestran una alteración del aparato contráctil con alteración del complejo actina-miosina. Este grupo de científico postula que esto puede ser una confirmación de que el ventrículo se remodela durante la disfunción miocárdica en la sepsis severa, aunque esta teoría pierde fuerza cuando se analiza los pacientes, a los que no se les ha determinado previamente al fallecimiento si presentaban alteración de la fracción de eyección o no ¹¹⁸ (**figura 23**)



En la figura comparan cortes histológicos de tejido cardíaco fallecidos observando que en los pacientes fallecidos por sepsis graves existe una alteración histológica importante del complejo actina-miosina.

También se ha asociado el shock séptico con una alteración de la regulación de la respuesta β -adrenergica a las catecolaminas. Hay diferentes mecanismos que pueden ser los causantes de esta alteración, entre ellos, la inhibición de la adenil ciclasa que producen las citoquinas durante la sepsis ¹²⁰.

3. DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA SEPSIS

- **MARCADORES BIOLÓGICOS:**

Se ha tratado de encontrar distintos parámetros bioquímicos y/o hemodinámicos como marcadores que ayuden a diagnosticar la disfunción miocárdica en los pacientes sépticos y que actúen como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con sepsis.

a) Troponina I y troponina T:

Las troponinas cardíacas son proteínas reguladoras de los filamentos de actina del músculo cardíaco. La medición de los niveles de troponina I y T en sangre en pacientes con cardiopatía isquémica se utiliza de forma rutinaria como factor diagnóstico y para estratificar el riesgo ⁵⁴

Existen diferentes estudios en pacientes sépticos que relacionan niveles elevados de troponina I y T con disfunción ventricular izquierda monitorizada con ecocardiografía o catéter arterial pulmonar, aunque se ha visto que la duración de la hipotensión y las dosis máximas de vasopresores administrados están relacionados con los niveles de troponinas ^{55,56,57,58} **(figura 24)**

La siguiente tabla muestra el conjunto de estudios prospectivos realizados determinando niveles de troponinas cardíacas únicamente en pacientes críticos. Todos ellos monitorizan la disfunción ventricular mediante las mismas técnicas (ecocardiografía o catéter de arteria pulmonar) y la gravedad de la enfermedad con índices similares obteniendo así resultados bastante similares, únicamente difieren en el porcentaje de positividad de troponina. Esto puede deberse a que la población estudiada en cada uno de ellos es de una heterogeneidad importante

Table 2—Prospective Studies on Cardiac Troponin Levels in Critically Ill Adults Mainly Including Patients With Sepsis*

Study	Study Population (Age, † y)	Severity of Disease	Assessment of LV Performance	Troponin Positivity	In-Hospital Mortality	Relationships Among Cardiac Troponin Level, LV Performance, and Outcome	Exclusion of Flow-Limiting CAD
Ammann et al ¹¹	58 critically ill pts, 27/58 (47%) with SIRS/sepsis, 24/58 (41%) with septic shock (55 ± 21)	SAPS II score: 42 ± 15	TTE	cTnI and cTnT (cutoff, 0.1 µg/L): 32/58 of all pts (55%); and 32/51 (63%) of the SIRS/sepsis/septic shock pts	16/58 (28%)	Lower LVEF in cTnI/T+ pts (48 ± 13%) vs cTnI/T—pts (60 ± 10%; p = 0.0006); correlation cTnI and LVEF (r = -0.44); higher mortality in cTnI/T+ pts (p = 0.018)	In 72% of cTnI/T+ pts, relevant CAD excluded by autopsy, coronary angiography, or stress echocardiography
Mehta et al ¹²	37 pts with septic shock (approximately 68)	APACHE II score: approximately 24	TTE	cTnI (cutoff, 1.0 µg/L): 16/43 pts (43%)	cTnI+: 10/16 (63%) cTnI-: 5/21 (24%)	Correlation cTnI with LVEF (r = -0.7); higher APACHE II score and mortality in cTnI+ pts	Not performed
Fernandes et al ⁵	10 pts with sepsis (30 ± 6)	APACHE II score: 25 ± 11	PAC, TTE	cTnI (cutoff, 0.6 µg/L): 6/10 pts (60%)	4/10 pts (40%); cTnI+, 3 pts	All pts with LVEF < 0.5 were cTnI+; cardiac index and cTnI not related	Not done
Spies et al ⁶	26 pts with sepsis (approximately 60)	APACHE II: approximately 48	PAC	cTnT (cutoff, 0.2 µg/L): 18/26 pts (69%)	cTnT+, 15/18 pts (83%); cTnT—, 3/8 pts (37%)	Higher mortality in cTnT+ pts (p = 0.02)	Not done
Turner et al ⁷	G1: 15 pts with septic shock (70; age range, 24–77); G2: 6 pts without sepsis, but receiving mechanical ventilation (61; age range, 24–77)	APACHE II score: G1, 24 (range, 3–39); G2, 14.5 (range, 8–23)	PAC (except one pt)	cTnI (cutoff, 0.4 µg/L): G1, 12 of 15 pts (80%); G2, 1/6 pts (17%)	G1, 4/15 pts (27%); G2, 0/6 pts; cTnI+, 4/13 pts (31%); cTnI—, 0/8 pts	Correlation minimum LVSWI and maximum cTnI level (r = -0.72); correlation maximum vasopressor dose and maximum cTnI (r = 0.25)	Not done
Arlatti et al ⁸	G1: 19 pts with severe sepsis or septic shock (56 ± 4); G2: 12 pts with hypovolemic shock (71 ± 4)	PaO ₂ /Fio ₂ ratio: G1, 198 ± 21 mm Hg; G2, 270 ± 42 mm Hg	Not assessed; hypotension (MAP < 90 mm Hg) graded as moderate (30–60 min) or severe (> 60 min)	cTnI (cutoff, 0.5 µg/L): G1, 11/19 pts (58%); G2, 12/12 pts (100%)	G1, 10/19 pts (53%); G2, 5/12 pts (42%)	Correlation abnormal cTnI levels and duration of hypotension (Kendall τ, 0.48); weak correlation abnormal cTnI levels and outcome (r = 0.28)	Not done; 2 pts in G1 and 5 pts in G2 had a history of CAD, all of whom were cTnI+; 4 pts from G1 and 1 pt from G2 had ECG evidence of MI
Ver Elst et al ⁹	46 pts with septic shock (66; IQR, 54–74)	APACHE II score: 24 (IQR, 20–30)	PAC; TEE: LV dysfunction defined as LVEDD > 60 mm, LVEDV > 120 mL, and LVFAC < 0.4	cTnI (cutoff, 0.4 µg/L): 23/46 pts (50%) cTnT (cutoff, 0.1 µg/L): 16/45 pts (36%)	21/46 pts (46%)	LV dysfunction in 78% of cTnI+ pts, but only in 9% of cTnI—pts (p < 0.0001); correlation ICU admission APACHE II score and peak cTnI (r value, NA) and cTnT (r value, NA); correlation cTnI and LV dysfunction (r value, NA)	Autopsy performed in 7 cTnI+ and 5 cTnI—pts; LV free wall rupture in 1 cTnI—pt, MI in 1 cTnI+ pt; no MI in 10 pts; contraction band necrosis in 3 cTnI+ pts and in 1 cTnI—pt
Ammann et al ¹⁰	G1: 20 pts with SIRS (n = 3), sepsis (n = 9), or septic shock (n = 8) [66 ± 8]; G2: age and sex-matched control subjects	NA	Not systematically assessed	cTnI (cutoff, 0.1 µg/L): G1, 17/20 pts (85%); G2, 0	G1, 6/20 pts (30%); G2, 0 pts; cTnI+, 5/17 pts (29%); cTnI—, 1/9 pts (11%)	Not assessed	In 10/17 cTnI+ pts (59%) relevant CAD ruled out by autopsy, coronary angiography, or stress echocardiography

Parece que niveles elevados de troponina han demostrado estar relacionados con la severidad de la enfermedad, evaluada por scores globales de gravedad como el “Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) score” o el “Simplified Acute Physiology Score II (SAPS)” y con el pronóstico a corto plazo ^{59,60,61} .

Ver Elst et al han estudiaron 46 pacientes sépticos reanimados mediante fluidoterapia i tratados con fármacos vasoactivos. Evaluaron los niveles de troponina I y troponina T en sangre a las 24 y 48 horas de evolución y disfunción ventricular izquierda mediante ecocardiografía transesofágica. Los pacientes con troponina I positiva eran más de mayor edad y con más gravedad al ingreso (APACHE II), tendían a tener peor supervivencia y con frecuencia historia previa de hipertensión arterial e infartos previos. Ninguno de los dos grupos se diferenciaba en cuanto al tipo de infección, patógeno causante ni dosis ni tipo de fármacos vasoactivos utilizados. La monitorización electrocardiográfica, ni los estudios necrópticos en los 12 fallecidos revelaron presencia de isquemia aguda durante las primeras 48 horas de evolución y en cambio sí que fue detectada una fuerte asociación entre disfunción ventricular izquierda y troponina I positiva ⁵⁷ **(figura 25)** .

En muchos pacientes críticos con sepsis, la presencia de troponina positiva en sangre puede estar relacionada con la existencia de previa de alteraciones del flujo coronario o con necrosis miocárdica precipitada por la taquicardia asociada a la sepsis o la anemia. Por esto, muchos de los estudios realizados están limitados por la presencia encubierta de enfermedad coronaria en los paciente críticos, pacientes sin antecedentes previos de patología coronaria que presentan isquemia miocárdica de causa coronaria al iniciarse el estado hiperdinámico de la sepsis.

Figura 25

Characteristics	cTnI		P
	Positive ^a (n = 23)	Negative (n = 23)	
Demographic			
Male-to-female ratio	13/10	16/7	NS ^{b,c}
Age, median (range), years	71 (18–93)	56 (19–86)	0.001 ^{d,e}
Clinical and functional			
APACHE II score, median (interquartile range)	27 (24–32)	20 (18–23)	0.0001 ^{d,f}
Inotrope score, median (interquartile range)	5 (2–7)	4 (2–5)	NS ^d
Catecholamine dose, ^g median (interquartile range), $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$			
Dopamine	3.0 (0–7.5)	3.0 (0–10.0)	NS ^d
Dobutamine	10 (4–15)	5 (0–10)	NS ^d
Norepinephrine	0.1 (0.0–0.5)	0.1 (0.0–0.3)	NS ^d
Survival, n (%)	9 (39)	16 (69)	0.038 ^{c,h}
Gram-negative pathogen, n (%)	13/19 (68)	16/20 (80)	NS ^e
Medical history, n (%)			
AMI	9 (39)	1 (4)	0.010 ^{c,h}
Arterial hypertension	10 (43)	3 (13)	0.047 ^{c,h}
ECG signs of ischemia, n (%)	0 (0)	0 (0)	NS ^e
LV dysfunction, n (%)	18 (78)	2 (9)	<0.0001 ^{e,f}
Biological			
cTnI positivity, ^a n (%)	16/23 (70)	0/22 (0)	<0.0001 ^{e,f}
CK-MB positivity, n (%)	12/23 (52)	7/23 (30)	NS ^e
Peak procalcitonin, $\mu\text{g/L}$	19.5	5.3	NS ^d
Median (interquartile range), $\mu\text{g/L}$	(2.8–45.5)	(1.3–23.2)	
Peak CRP, mg/L	245	284	NS ^d
Median (interquartile range), mg/L	(159–346)	(243–361)	

^a cTnI $\geq 0.4 \mu\text{g/L}$, cTnT $\geq 0.1 \mu\text{g/L}$ at one or more time points (at admission, and after 24 and 48 h).

^b NS, not significant.

^c Fisher's exact test.

^d Mann-Whitney U-test.

^e $P_{\text{adj}} < 0.02$ after correction for the number of comparisons (n = 17; Bonferroni adjustment).

^f $P_{\text{adj}} < 0.002$ after correction for the number of comparisons (n = 17; Bonferroni adjustment).

^g At the time of TEE.

^h P_{adj} not significant after correction for the number of comparisons (n = 17; Bonferroni adjustment).

En la figura 25 muestra la tabla donde quedan reflejadas las características de aquellos pacientes con troponina +, es evidente la diferencia que existe en cuanto a antecedentes de riesgo cardiovascular se refiere.

Es por esto que los autores del estudio opinan que aunque a priori se relacione el ascenso de troponinas con la disfunción ventricular izquierda i con pacientes más graves, son necesarios más estudios para poder excluir patología coronaria subyacente ⁵⁷.

b) Péptido natriurético tipo B (BNP):

El principal estímulo para la síntesis de BNP es la contracción del miocito . El BNP produce efectos vasodilatadores, natriuréticos y neutraliza los efectos del sistema renina-angiotensina ⁶² .

En la mayoría de los servicios de urgencias es útil para distinguir entre la disnea de causa cardiológica y la no cardiológica, un nivel de BNP<100 pgr/ml hace poco probable el diagnóstico de fallo cardíaco mientras que >500 pgr/ml está asociado con una alta probabilidad de insuficiencia cardíaca ⁶³ .

Estudios prospectivos recientes han intentado demostrar si el BNP se ve estimulado con el aumento de presión durante el llenado ventricular izquierdo para poder substituir los métodos invasivos de monitorización en la resucitación con fluidos y tratamiento vasopresor en pacientes críticos, intentado determinar el papel pronóstico que este marcador puede tener en la sepsis ^{64,65,66,67,68}

Como vemos en la tabla **(figura 26)** siguiente de todos los estudios prospectivos estudiados aparecen resultados muy dispares, las poblaciones estudiadas son muy heterogéneas y no se limitan únicamente a pacientes con shock séptico sobretodo en aquellos estudios en que encuentran relación entre el incremento de BNP y el índice cardíaco. Otros estudios no han encontrado relación alguna.

Table 3—Studies on the Impact of BNP Measurement in Critically Ill Patients*

Study	Study Population (Age,† y)	Severity of Disease	Serum Creatinine Level‡	Assessment of LV Performance	BNP Levels	Mortality	Relationships Among BNP, LV Performance, and Outcome
Withaut et al ¹³	G1, 17 pts with septic shock (61 ± 2.7 yr); G2, 19 subjects without sepsis or heart disease (61 ± 2.1 yr)	G1: APACHE II score, 25.4 ± 1.2; all mechanically ventilated	G1, 97 ± 27 μmol/L	PAC: G1: CI, 4.5 ± 0.2 L/min/m ² ; G2: CI, 3.4 ± 0.5 L/min/m ²	G1, 12.4 ± 3.6 pg/mL; G2, 5.5 ± 0.7 pg/mL	28 d: G1, 5/28 pts (29%)	BNP correlated with CI ($r = -0.56$); APACHE II score not correlated with BNP
Charpentier et al ⁴	9 pts with severe sepsis and 25 pts with septic shock (56 yr)	SAPS II score: 43 ± 2.5; 18/34 pts (53%) mechanically ventilated	NA	TTE or TEE: 15/34 of pts with LVFAC < 0.5 (44%)	Day 1: LVFAC < 0.5, 425 ± 184 pg/mL; LVFAC ≥ 0.5, 95.6 ± 30 pg/mL Days 3 and 4: nonsurvivors, 905 ± 246 pg/mL; Survivors, 181 ± 46 pg/mL	28 d: 10/34 pts (29%)	Higher BNP levels in pts with LVFAC < 0.5 than in those with LVFAC > 0.5; higher BNP levels in nonsurvivors
Cuthbertson et al ¹⁴	G1, 35 pts with sepsis (age, 66 yr; range, 55–74 yr); G2, 43 pts without sepsis (age, 66 yr; range, 55–74 yr)	APACHE II score, 24 (range, 19–31); SAPS II score, 45 (range, 33–58)	137 μmol/L (range, 92–222 μmol/L)	Not assessed	At ICU admission: G1, 498 pg/mL (range, 242–884 pg/mL); G2, 213 pg/mL (range, 71–564 pg/mL) At 24 h: G1, 500 pg/mL (range, 239–1,017 pg/mL); G2, 319 pg/mL (range, 132–806 pg/mL)	30 d: 27/78 pts (35%)	Trend toward higher BNP levels in survivors ($p = 0.28$); higher ICU admission BNP levels in pts with sepsis than in pts without sepsis ($p = 0.02$); higher baseline BNP levels in pts with age ≥ 65 yr ($p = 0.04$) and serum creatinine ≥ 110 μmol/L ($p = 0.02$).
Cuthbertson et al ¹⁴	Subgroup analysis: 35 pts with sepsis (age, 66 yr; range, 55–74 yr)	APACHE II score, 24 (range, 20–31); SAPS II score, 50 (range, 35–59)	Survivors, 169 μmol/L (range, 110–293 μmol/L); Nonsurvivors, 260 μmol/L (range, 142–298 μmol/L)	Not assessed	At ICU admission: survivors, 651 pg/mL (range, 242–1023 pg/mL); nonsurvivors, 377 pg/mL (range, 85–683 pg/mL) At 24 h: 500 pg/mL (range, 235–1,026 pg/mL); survivors, 662 pg/mL (range, 339–1,230 pg/mL); nonsurvivors, 377 pg/mL (range, 85–683 pg/mL)	30 d: 10/35 pts (29%)	Trend toward higher BNP levels on ICU admission ($p = 0.21$) and at 24 h ($p = 0.11$) in survivors

Table 3—Continued

Study	Study Population (Age, † yr)	Severity of Disease	Serum Creatinine Level‡	Assessment of LV Performance	BNP Levels	Mortality	Relationships Among BNP, LV Performance, and Outcome
Tung et al ¹⁵	49 pts with shock; CI, 7 pts with cardiogenic shock (CI, < 2.2 L/min/m ² ; PCWP, > 18 mm Hg); C2, 42 pts with noncardiogenic shock	APACHE II score, 21.8 ± 6.9; 36/49 pts (73%) mechanically ventilated	Survivors, 159 μmol/L (range, 88–194 μmol/L); Nonsurvivors, 177 μmol/L (range, 124–292 μmol/L)	PAC: CI: CI, 1.6 ± 0.3 L/min/m ² ; PCWP, 24 ± 4 mm Hg; C2: CI, 3.4 ± 1.3 L/min/m ² ; PCWP, 18 ± 7 mm Hg	1,133 ± 1,416 pg/mL (median, 482 pg/mL); CI, 739 ± 471 pg/mL (median, 768 pg/mL); C2, 1,199 ± 1,511 pg/mL (median, 432 pg/mL)	In ICU: 19/49 pts (38%)	No correlation between BNP and CI (p = 0.59) and PCWP (p = 0.56), higher BNP levels in nonsurvivors than in survivors (p = 0.002), correlation between log BNP quartiles and ICU mortality
Forfia et al ³⁵	40 pts with CHF (n = 12), sepsis/ARDS (n = 12), after abdominal/vascular surgery (n = 13)/trauma (n = 3) with PAC indication (age, 62 yr; range, 52–73 y)	Mechanical ventilation, 26/40 pts (65%)	NA; two thirds of pts with renal insufficiency (acute, 25%; chronic, 75%)	PAC: PCWP, 14 mm Hg (range, 10–22 mm Hg); CI, 3.1 L/min/m ² (range, 2.1–4.2 L/min/m ²); TTE: LVEF, 50% (range, 20–60%)	420 pg/mL (range, 197–1,740 pg/mL)	In-hospital: 14/40 pts (35%)	Weak correlation between BNP and PCWP (r = 0.4); correlation between BNP and LVEF (r = -0.49) and estimated creatinine clearance (r = -0.35); estimated creatinine clearance independent predictor of BNP levels
Jelic et al ³⁶	41 pts with hypoxic respiratory failure (age, 66.5 ± 16 y); sepsis/septic shock in 20 pts	APACHE II score, 18.5 ± 1; 39/41 pts (95%) ventilated	NA; creatinine clearance 60.5 ± 7 mL/min	PAC: 34 pts with LVSWI of < 35 g/m/m ² ; 18 pts with PCWP > 15 mm Hg	LVSWI > 35 g/m/m ² , 639 ± 286 pg/mL; LVSWI < 35 g/m/m ² , 916 ± 128 pg/mL	30 d: 17/40 pts (43%)§	Correlation BNP, and CI (r = -0.44), LVSWI (r = -0.62), creatinine clearance (r = -0.50), BNP not correlated with PCWP; BNP no different in survivors/nonsurvivors

*CI = cardiac index. See Table 2 for abbreviations not used in the text.

†Values in parentheses are mean ± SD, unless otherwise noted.

‡To convert from mg/dL to μmol/L, multiply serum creatinine values by 88.4.

§Outcome not available for one patient.

En esta tabla se exponen los distintos estudios prospectivos que hay en la actualidad sobre BNP e índice cardíaco, se puede observar que las conclusiones son muy dispares y los grupos estudiados también. Llama la atención el estudio Witthaut and al⁶⁵ que presenta una relación inversa entre índice cardíaco y BNP, por esta disparidad de resultados en la actualidad no se considera un buen marcador de disfunción miocárdica en sepsis.

- **TÉCNICAS INVASIVAS y NO INVASIVAS DE DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.**

Durante muchos años se ha intentado identificar el mejor método de monitorización hemodinámica en los pacientes críticos puesto que este es un componente esencial en el diagnóstico y la identificación del patrón hemodinámico subyacente a cualquier tipo de shock es imprescindible para la elección y optimización del tratamiento adecuado ^{69,70} .

Existen multitud de técnicas útiles para este propósito, desde la ecocardiografía hasta los catéteres de arteria pulmonar, técnicas de termodilución y análisis de pulso de presión. Ninguna de estas técnicas ha demostrado superioridad respecto al resto, en la mayoría de los casos el profesional suele utilizar aquella técnica con la que está más familiarizado, intentando optimizar el riesgo beneficio que cada una de ellas aporta ⁷¹ .

A) Catéter de Swan-Ganz:

La cateterización de la arteria pulmonar se describió en 1945 ^{72,73} . como una técnica útil para la valoración de la insuficiencia mitral. En 1970 se introdujo como una herramienta diagnóstica que podía utilizarse a la cabecera del enfermo, y se extendió su uso en las unidades de cuidados intensivos sin haberse realizado una evaluación rigurosa, como ha ocurrido con muchos otros procedimientos en la práctica clínica ^{74,75}

El catéter de Swan-Ganz (SG) proporciona datos hemodinámicos con una mayor sensibilidad diagnóstica que los datos clínicos en la valoración de la gravedad del fallo cardíaco ^{72,76} .

Presenta además, una mayor precisión en la estimación de la precarga que la presión venosa central (PVC) en pacientes con disfunción sistólica ventricular mediante la medida de la presión de enclavamiento pulmonar (PCP) ^{77,78} . Además es capaz de darnos información del ventrículo derecho y la circulación pulmonar mediante la medida continua de la presión de arteria pulmonar (PAP).

Se basa en un catéter con un termistor situado en la arteria pulmonar que mide la temperatura sanguínea y obtiene una curva de dilución a partir de la cual se calcula el gasto cardíaco (GC).

Durante los años 80 se diseñaron muchos estudios clínicos aleatorizados para evaluar la eficacia del catéter de SG, todos ellos partían de una muestra muy pequeña y con población muy heterogénea, algunos de ellos concluían que no aportaba beneficio alguno y otros que mejoraba el pronóstico⁸².

Connors et al⁸³ en 1996 publicaron el resultado de un estudio multicéntrico no aleatorizado y retrospectivo con una inclusión de 5735 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivo, y concluyeron que los pacientes monitorizados con catéter de SG presentaron mayor mortalidad y consumo de recursos.

Posteriormente a este estudio se realizaron 3 metaanálisis con los ensayos disponibles hasta el momento^{85,86}. En este último se observó una tendencia en la reducción de la mortalidad. Pero en ninguno de los estudios incluidos, la indicación del catéter de SG se había hecho de una manera estrictamente aleatorizada.

En 1997 se publicó el resultado de una conferencia de consenso que concluyó que los estudios realizados presentaban una baja base científica. No establecieron recomendaciones restrictivas del uso del catéter de SG.⁸⁴

b) Sistema PICCO (Pulse-Induced Contour Cardiac Output):

Es un sistema de monitorización hemodinámica invasiva capaz de medir el GC por termodilución transpulmonar y estimar la precarga por medio del volumen sanguíneo intratorácico⁸⁷.

Este método requiere de la inserción de un catéter venoso central con un sensor capaz de medir la temperatura de la solución inyectada un catéter arterial que posee un termistor en el extremo distal. El sistema mide el cambio de temperatura al pasar por el sistema cardiopulmonar.

Uchino et al en un estudio epidemiológico prospectivo multicéntrico observaron que el uso de un sistema de monitorización u otro varía según el tipo de paciente: aumenta el uso del catéter de SG en los pacientes con shock cardiogénico y el sistema PICCO en los pacientes sépticos. Una vez ajustadas las variables de confusión, la elección de una técnica y otra no implica diferencias a nivel pronóstico⁸⁸.

c) Ecocardiografía transtorácica:

La aplicación de la ecocardiografía en las unidades de cuidados intensivos ha sido reconocida durante muchos años, principalmente en aquellas unidades con postoperados de cirugía cardíaca ^{89, 90}. El uso de esta técnica se está utilizando ya actualmente para el diagnóstico y monitorización en las UCIs generales.

La ecocardiografía nos aporta de forma no invasiva información concerniente a la mecánica y estructura cardíacas, pudiéndonos ayudar a determinar la causa de una hipotensión refractaria al soporte inotrópico o a la perfusión de vasopresores ⁹¹.

La función ventricular global se puede valorar cualitativamente únicamente por la inspección visual. Este método se ha mostrado muy fiable cuando se usa por clínicos experimentados, visualizándose en tiempo real el movimiento y las dimensiones de las cavidades cardíacas permitiendo un diagnóstico funcional inmediato ⁹².

Se han descrito varios métodos de determinación del gasto cardíaco usando la ecocardiografía bidimensional y el eco-doppler ⁹³. Con esta técnica, el volumen de eyección y el gasto cardíaco se pueden determinar directamente combinando las medidas dopler de velocidades de flujo sanguíneo a través del conducto con el área seccional de dicho conducto. De estos métodos, el que utiliza el tracto de salida del ventrículo izquierdo y la válvula aórtica es probablemente el más fiable y el más usado, existiendo un alto tanto por ciento de concordancia con la termodilución ⁹⁴.

d) Ecocardiografía transesofágica:

A pesar de que la ecocardiografía transtorácica (ETT) es la manera más sencilla y menos invasiva de valorar las estructuras cardíacas, en determinados casos, puede proporcionar una calidad de imagen inadecuada debido a que determinados factores pueden alterar la señal ultrasónica, como el aire, hueso, calcio, cuerpos extraños, u otras estructuras interpuestas. La tasa de fracaso parcial o completa del abordaje transtorácico en la UCI se ha estimado entre el 3% y el 40% ⁹², aunque se ha alcanzado mejoras en la imagen (por ejemplo: armónicos, contraste y tecnologías digitales), con el resultado de una tasa de fracasos menor.

Esta modalidad permite una mejor visualización del corazón, en general, y en especial de las estructuras posteriores, debido a la proximidad del transductor y a la mejor transmisión acústica, permitiendo estudiar a la mayor parte de los pacientes de una UCI ⁹⁴.

Algunos autores concluyen que la ETT se debería considerar no sólo como el inicial sino como el principal examen ecocardiográfico en la UCI, aunque la ETE es todavía preferible en ciertas situaciones clínicas específicas en las que la ETT es probable que falle o se subóptima ⁹⁴.

e) El papel de la ecocardiografía en el manejo del paciente crítico a pie de cama.

Diferentes estudios han examinado el efecto de la ecocardiografía a pie de cama, particularmente transesofágica sobre el manejo de pacientes críticos, registrándose cambios en su manejo de pacientes críticos, registrándose cambios en su manejo tras la ETE en el 30-60% de los pacientes ⁹⁷, llevando a intervenciones quirúrgicas en el 7-30%, si bien el efecto varía dependiendo del tipo de población estudiada.

Hay muchos estudios tanto prospectivos como retrospectivos que demuestran en pacientes de UCIs médico-quirúrgica que los hallazgos ecocardiográficos llevaron a cambios en el manejo clínico, dichas modificaciones incluyeron la administración de líquidos u el inicio o discontinuación de agentes inotrópicos, anticoagulantes o antibióticos ^{98,99,100}.

Son precisos estudios prospectivos randomizados para estudiar el efecto definitivo de la ecocardiografía a pie de cama sobre la morbilidad y la mortalidad en la UCI ¹⁰¹.

Habitualmente no es posible disponer de un cardiólogo o ecografista las 24 horas del día para realizar exámenes ecocardiográficos en la UCI. Se reconoce que este procedimiento no es exclusivo del radiólogo o el cardiólogo. Intensivistas, anestesiólogos, cirujanos, o médicos de Urgencias pueden tener éxito con estas técnicas con el entrenamiento apropiado.

La realización exitosa por ecocardiografistas no cardiólogos se ha demostrado fehacientemente. Un estudio prospectivo realizado por Manasia et al demostró que tras una pequeña formación previa y 10 horas de entrenamiento en el uso de un ecocardiógrafo portátil, los 80 participantes

fueron capaces de realizar una ETT en un 94% de los pacientes, y de interpretar sus resultados en un 84% de los casos ¹⁰¹ . Por tanto, parece claro que la ETT realizada por el intensivista puede ser efectiva y tener un efecto clínico significativo.

Con el suficiente entrenamiento, la ecocardiografía puede ser un arma esencial en el arsenal terapéutico del intensivista, de la misma manera que en manos de un usuario insuficientemente preparado puede tener consecuencias adversas ¹⁰²

4. OPCIONES TERAPEUTICAS PRESENTE Y FUTURO

- **Tratamiento de la sepsis**

Rivers et al ¹⁰³ ya postularon que una vez producida la sepsis y todo el proceso inflamatorio que la acompaña un tratamiento antibiótico empírico acompañado de una actitud quirúrgica sobre el foco de infección si lo requiere es la principal línea terapéutica posible.

En presencia de sepsis severa y shock séptico, se requiere un tratamiento de soporte tras el fracaso orgánico que acompañe al tratamiento de la causa desencadenante. La terapia de soporte requiere de una pronta resucitación con fluidos y fármacos vasopresores e inotrópicos, transfusión de concentrados de hemáties, ventilación mecánica y técnicas de remplazo renal si el paciente lo requiere.

En cuanto al uso de vasopresores la Surviving Sepsis Campaign 2008 ¹⁰³ recomienda como primera elección noradrenalina o dopamina para corregir la hipotensión , no hay suficiente evidencia actualmente para recomendar en particular alguno de ellos. La noradrenalina por su efecto vasoconstrictor incrementa la presión arterial media con pocos cambios en la frecuencia cardiaca por lo que probablemente seria de primera elección en el tratamiento de la hipotensión en la sepsis.

Si a pesar de todo esto persiste la hipotensión y se diagnostica disfunción miocárdica asociada a la sepsis se requiere la asociación de un fármaco inotrópico, habitualmente la asociación de noradrenalina y dobutamina suele ser la más frecuente cuando se tiene el gasto cardiaco monitorizado ¹⁰⁴

Por todo la respuesta antiinflamatoria que se produce en la sepsis se ha intentado conseguir tratamientos capaces de inhibir esta respuesta, actualmente los únicos agentes antihiflamatorios recomendados en el shock séptico són los corticoesteroides y la proteína C activada ^{105,106}. Se recomienda el uso de corticoesteroides no superior a 300 mg al día de hidrocortisona en aquellos pacientes que a pesar de una adecuada resucitación de fluidos y dosis altas de vasopresores permanezcan en situación de shock. Se recomienda el uso de proteína C activada en aquellos pacientes con shock séptico y puntuación Acute Physiology And Chronic Health Evaluation APACHE II≥25 y que no presenten contraindicación alguna.

- **Nuevas terapias en investigación**

Como ya hemos comentado en el proceso séptico se produce una respuesta inflamatoria exagerada que en ocasiones puede tener efectos deletéreos para el organismo para intentar mitigar estos efectos se intentan conseguir fármacos capaces de modular esta respuesta inflamatoria.

Uno de ellos son las estatinas, se ha visto que pueden tener un efecto pleomórfico que incluye propiedades antiinflamatorias y antioxidantes independientes de su efecto hipolipemiante. No hay por el momento estudios que demuestren que el tratamiento con estatinas puede prevenir la respuesta inflamatoria. Es posible que en un futuro se puedan aportar mas evidencias sobre el efecto beneficioso tanto de estatinas como de ácidos omega3 en el tratamiento de la sepsis ¹⁰⁷.

Como hemos visto, el α -TNF y la IL-1 β tienen un papel preponderante en la cadena inflamatoria y así mismo en la disfunción miocárdica en sepsis. Se ha observado que los anticuerpos monoclonales anti- α -FNT administrados a los pacientes en el shock séptico no tienen un beneficio en la supervivencia ni mejoran la función ventricular ¹⁰⁸. La interleucina IL-1 β , induce una respuesta fisiopatológica similar al α -FNT, con depresión miocárdica, la inmuoabsorción de la IL-1 β , parcialmente neutraliza la depresión cardíaca, sin embargo, tampoco se ha modificado la mortalidad ¹⁰⁹.

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se revisa la literatura médica en el ámbito de la Medicina Intensiva, así como los datos de las Guías Internacionales para el manejo de la sepsis y el shock séptico publicadas en 2008: Surviving Sepsis Campaign y las guías de competencia clínica en ecocardiografía.

Se completa la actualización con la búsqueda bibliográfica en MEDLINE sobre artículos publicados desde el año 1986 hasta la actualidad, con las siguientes palabras clave: myocardial dysfunction and sepsis , heart failure and sepsis, echocardiography in ICU, hemodynamic in ICU.

OBJECTIVOS

El **objetivo principal** de este trabajo es:

- Estimar si la disfunción miocárdica en la sepsis se asocia a una mayor mortalidad en los pacientes ingresados en nuestra unidad.

Como **objetivos secundarios** analizaremos:

- Si existe algún factor predisponente para desarrollar disfunción miocárdica en los pacientes sépticos y analizaremos las características de aquellos que la presentan.

- Si el origen de la sepsis y el germen que la produce predispone a presentar disfunción miocárdica.

- Si el hecho de presentar disfunción miocárdica se relaciona con una mayor estancia en UCI y una mayor necesidad de ventilación mecánica

- Si los pacientes que presentan disfunción miocárdica presentan mayor gravedad al ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS:

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Se analiza retrospectivamente a pacientes ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos durante el periodo comprendido desde 2001 a 2009 en el servicio de medicina intensiva del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona . Todos ellos eran pacientes que cumplían criterios de shock séptico según Rivers ¹⁰³

- Fiebre (temperatura oral $>38^{\circ}\text{C}$) o hipotermia (temperatura oral $<36^{\circ}\text{C}$).
- Taquicardia (>90 latidos por minuto).
- Taquipnea (>24 respiraciones por minuto), o hiperventilación (presión parcial arterial de $\text{CO}_2 <32$ mmHg) o necesidad de ventilación mecánica.
- Leucocitosis ($>12000/\text{mm}^3$), leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) o $>10\%$ de formas juveniles en el recuento de leucocitos.

Con disfunción de uno o más órganos o sistemas como por ejemplo:

- Cardiovascular: presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg o presión arterial media ≤ 70 mmHg, que se normaliza con la administración de perfusiones endovenosas.
- Perfusión periférica: tiempo de relleno capilar > 3 segundos.
- Renal: diuresis < 0.5 ml/kg a la hora, a pesar de una adecuada hidratación.
- Respiratorio: presión parcial arterial de O_2 / fracción inspiratoria de $\text{O}_2 \leq 250$, o ≤ 200 si sólo existe disfunción respiratoria.
- Hematológico: recuento de plaquetas $< 80000/\text{mm}^3$ o bien disminución del recuento de plaquetas a $< 50\%$ del mayor valor de los tres días previos.
- Acidosis metabólica sin otra causa que la explique: $\text{pH} \leq 7,30$ y niveles plasmáticos de ácido láctico $> 1,5$ veces el límite normal.

Y que con una adecuada hidratación generalmente la presión enclavada de la arteria pulmonar es ≥ 12 mmHg y la presión venosa central es ≥ 8 mmHg presentan :

- Hipotensión (presión arterial sistólica <90 mmHg o bien 40 mmHg inferior a la habitual para el paciente) durante al menos una hora y sin respuesta a la hidratación adecuada.
- Necesidad de emplear fármacos vasopresores para mantener la presión arterial sistólica ≥ 70 mmHg.

Para la inclusión de los pacientes fue necesario la obtención de hemocultivo positivo obtenido por método estéril durante las primeras horas del proceso. Se incluyó aquellos estudios con ecocardiografía transtorácica reglada por cardiólogo durante las primeras 48 horas de ingreso.

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Se descartaron todos aquellos casos

- con antecedente de cirugía cardíaca.
- antecedente de cardiopatía isquémica o disfunción ventricular previa.
- Shock séptico causado por endocarditis infecciosa.

3. ESTUDIO DE VARIABLES:

Se analizaron las siguientes variables:

1. Sexo

2. Edad

3. Hábitos tóxicos: hábito tabáquico, enolismo o consumo de drogas al ingreso de la unidad.

4. Patología concomitante:

-Inmunosupresión: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión,

quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma, SIDA)

-Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC):

diagnosticados de enfermedad con limitación al flujo aéreo con o sin tratamiento broncodilatador en el momento del ingreso.

-Insuficiencia hepática crónica: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.

-Insuficiencia renal: Pacientes con alteración de la función renal previo o en el momento del ingreso aunque no presente alteración en el ritmo diurético.

-Diabetes Mellitus: Bajo tratamiento con antidiabéticos orales o insulina subcutánea al ingreso.

5. Tipo de infección: lugar de aislamiento de germen causante de la infección además del hemocultivo.

-Pulmonar: Hemocultivo + cultivo de broncoaspirado

-Abdominal: Hemocultivo + cultivo de líquido abdominal (postquirúrgico, líquido ascítico,...)

-Urinaria: Hemocultivo+ urinocultivo.

-Sistema nervioso central (SNC): Hemocultivo + líquido cefalorraquídeo.

-Primaria: Únicamente hemocultivo positivo.

-Otros: Hemocultivos + cultivo de cualquier otro foco.

6. Microorganismo

- Bacilos gram negativos
- Cocos gram positivos
- Otros tipos de bacterias

7. **APACHE II:** El APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) es un sistema capaz de clasificar a los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos mediante la utilización de escalas fisiológicas que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad actual y la evaluación del estado de salud previa del paciente. APACHE II permite mediante cálculos matemáticos establecer una probabilidad de muerte de los pacientes durante su estancia en UCI y la mortalidad hospitalaria (Tabla 3 y 4).

Tabla 3. APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*)

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0,5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55
pH arterial (Preferido)	≥ 7,7	7,6–7,59		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl)	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Doble puntuación en caso de fallo renal agudo									
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45–54 = 2 puntos; 55–64 = 3 puntos; 65–74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva.

Tabla 4. Interpretación del Score del APACHE II

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

8. **Disfunción ventricular derecha:** aquellos pacientes que presentan alteración de la contractilidad miocárdica derecha medida por desplazamiento de anillos tricuspideo.
9. **Días de ingreso:** desde el día del ingreso en el servicio de cuidados intensivos hasta alta a planta de hospitalización o fallecimiento del paciente.
10. **Necesidad de ventilación mecánica:** en cualquier momento del ingreso.
11. **Mortalidad:** aquellos pacientes que fallecieron durante el ingreso en UCI.

Una vez estudiadas las características de nuestra población, nos planteamos averiguar si el hecho de presentar disfunción ventricular en la sepsis condiciona una mayor estancia hospitalaria y una mayor mortalidad. Para esto dividimos nuestros pacientes en dos grupos, disfunción ventricular izquierda y sin disfunción ventricular izquierda, y analizamos las distintas variables mediante análisis univariante.

1. **Pacientes con disfunción ventricular izquierda (grupo A):** aquellos pacientes que presentan en ecocardiograma transtorácico reglado alteración de la contractilidad difusa, sin observarse alteraciones de la contractilidad segmentaria, que presentan FE calculada por Método Simpson <50%.
2. **Pacientes sin disfunción ventricular izquierda (grupo B):** no se observan alteraciones de la contractilidad, manteniendo una FE por método Simpson >50%.

Para determinar la asociación disfunción ventricular izquierda con mortalidad, separamos los pacientes en grupos de vivos y exitus, analizando las distintas variables de forma univariante.

El **grupo exitus** está definido por los pacientes que fueron exitus mientras estaban ingresados en UCI.

El **grupo de supervivientes** formado por los pacientes restantes que fueron dados de alta a planta de hospitalización.

4.MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis univariante de las variables y su relación con las complicaciones fueron realizadas mediante los test de Chi cuadrado para variables cualitativas y el test de t de Student para variables cuantitativas.

RESULTADOS:

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN:

Fueron reclutados un total de 36 pacientes las características de los cuales, se exponen en la siguiente tabla:

CARACTERÍSTICAS DE POBLACIÓN ESTUDIADA	POBLACIÓN (n=36)
SEXO	
-Hombres	23 (63.9%)
-Mujeres	13 (36.1%)
EDAD	54 (SD \pm 13.9)
PATOLOGÍA CONCOMITANTE	
-Tabaco	26 (72.2%)
-Alcohol	3 (8.3%)
-Inmunosupresión	16 (44.4%)
-EPOC	4 (11.1%)
-Insuficiencia hepática crónica	2 (5.5%)
-Diabetes Mellitus	7 (19.4%)
-Insuficiencia renal crónica	3 (8.3%)
ORIGEN SEPSIS	
-Pulmonar	12 (33.3%)
-Primario	12 (33.3%)

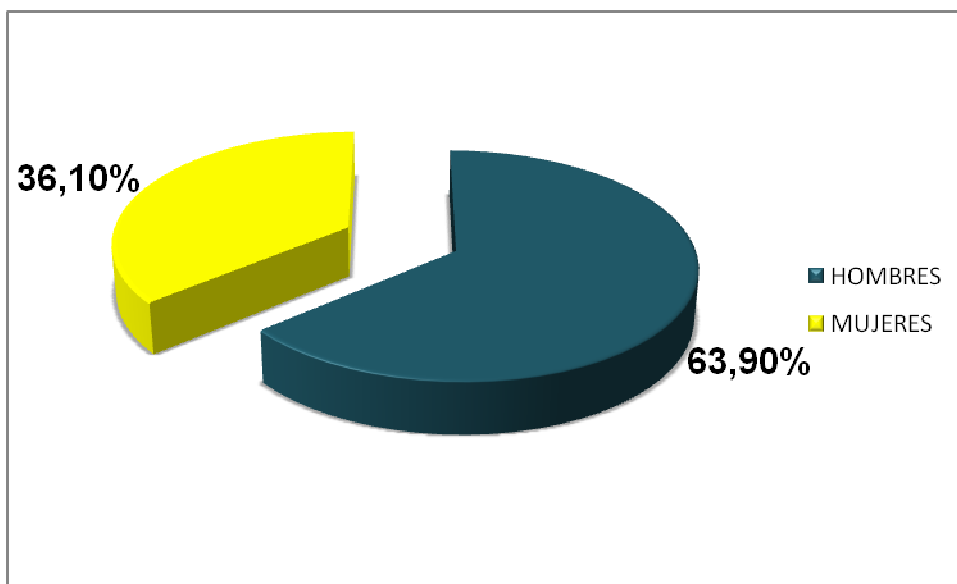
-Abdominal	5 (13.9%)
-Urinaría	2 (5.6%)
-SNC	1 (2.8%)
-Otros	4 (11%)
MICROBIOLOGÍA	
-BGN	25 (69.4%)
-CGP	10 (27.8%)
-Otros	1 (2.77%)
DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA	10 (27.7%)
DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA	4 (11.1%)
DÍAS DE INGRESO EN UCI	11 (SD±2.6)
VENTILACIÓN MECÁNICA	30 (86%)
ÉXITUS	17 (47.2%)
APACHE II	24.5 (SD±7.31)

2. ANÀLISIS SEGÚN VARIABLES DESCRIPTIVAS:

a) Anàlisis por edad y sexo:

De los 46 pacientes estudiado 23 eran hombres y 13 mujeres con una edad media de 54 años (SD \pm 13.9)

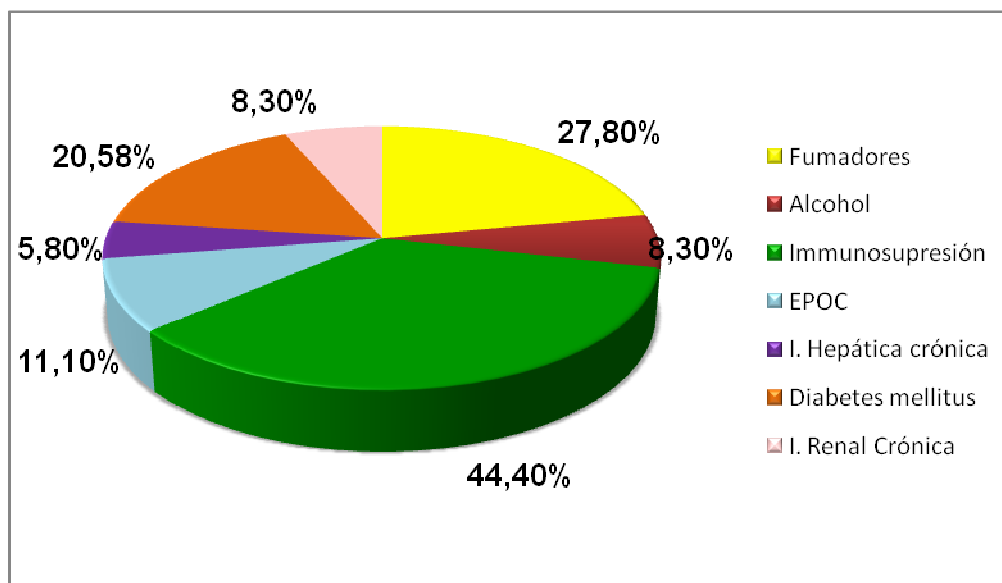
SEXO



b) Analisis por patología concomitante

La patología concomitante más frecuente fue la inmunosupresión previa a la sepsis 44% (16 pacientes).

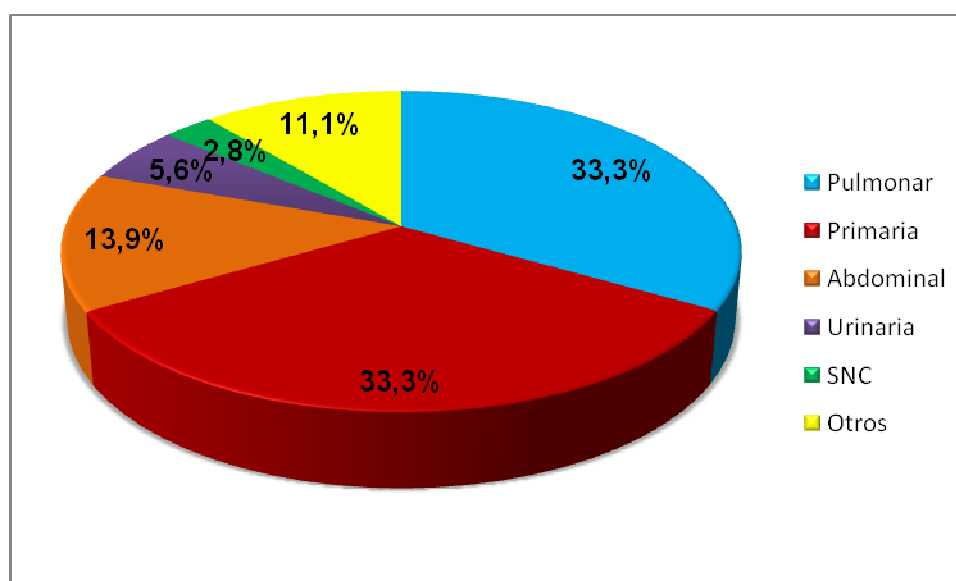
PATOLOGÍA CONCOMITANTE



c) Anàlisis según origen de la sepsis y gérmen causante

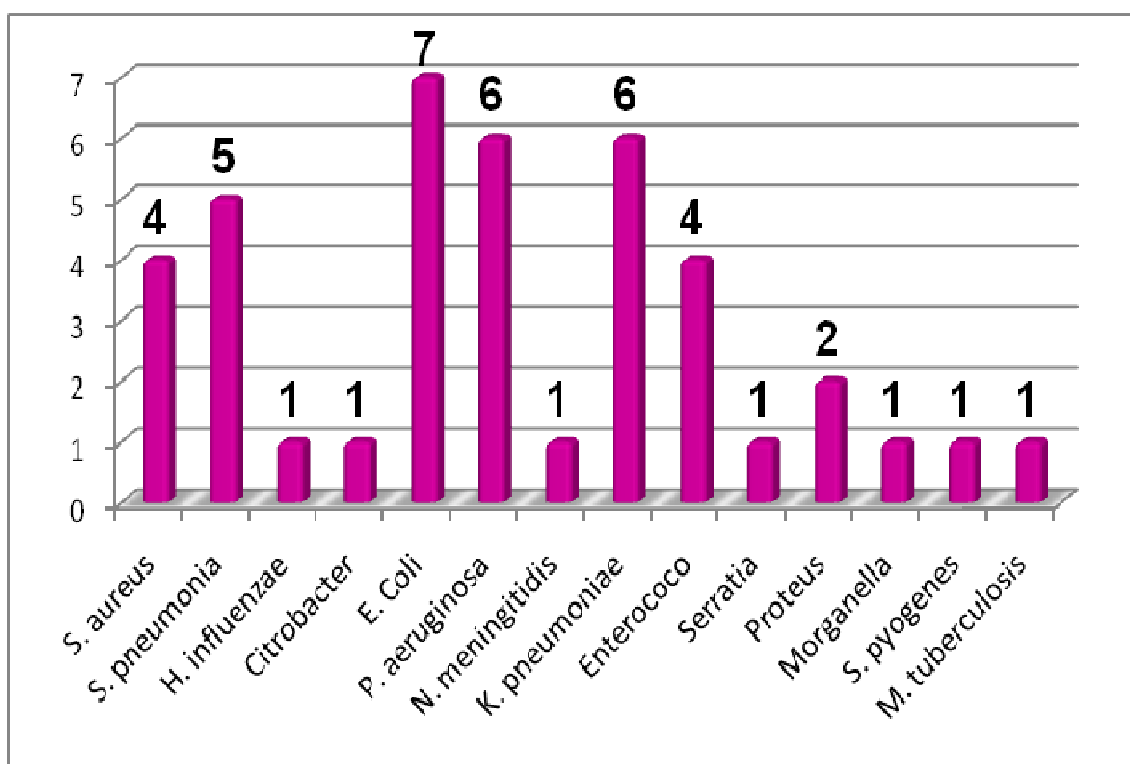
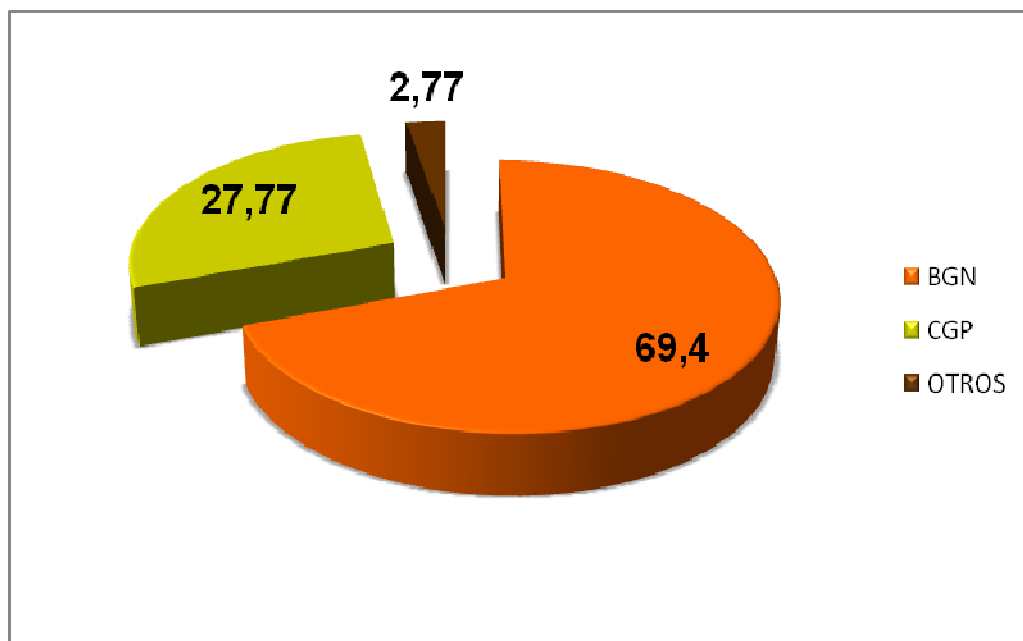
Mayoritariamente los pacientes presentaron sepsis de origen pulmonar (33%) y primario (33%).

ORIGEN DE LA SEPSIS



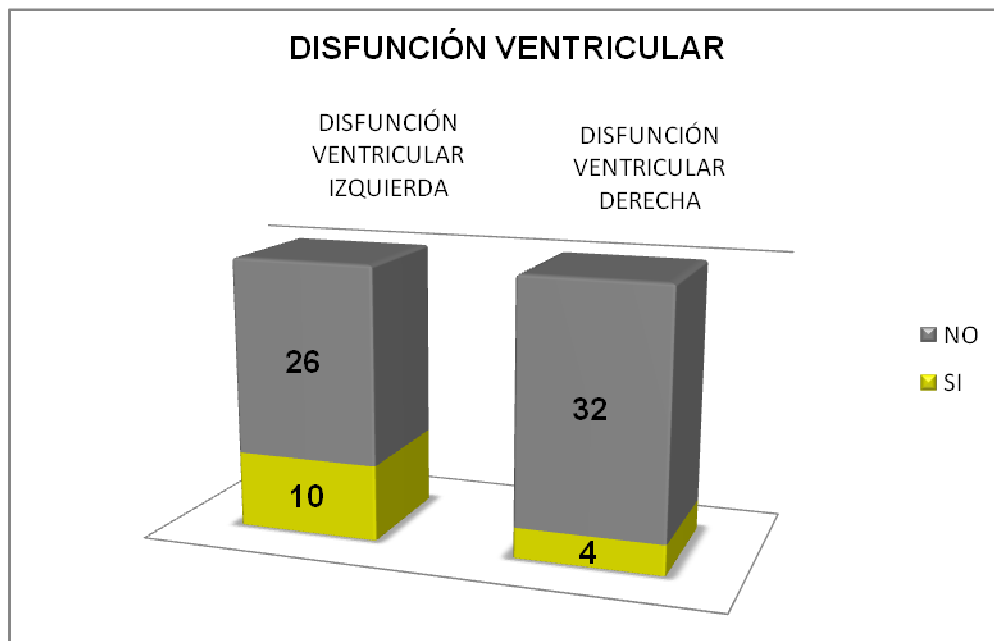
Los microorganismos causantes de la infección eran bacilos gram negativos en un 69.4%.

GÉRMEN CAUSANTE



d) Anàlisis de disfunción ventricular

Del total de pacientes estudiados 10 presentaban disfunción ventricular izquierda (27.8%), mientras que únicamente 4 (11,1%) pacientes presentaron disfunción ventricular derecha (3 asociada a disfunción ventricular izquierda).

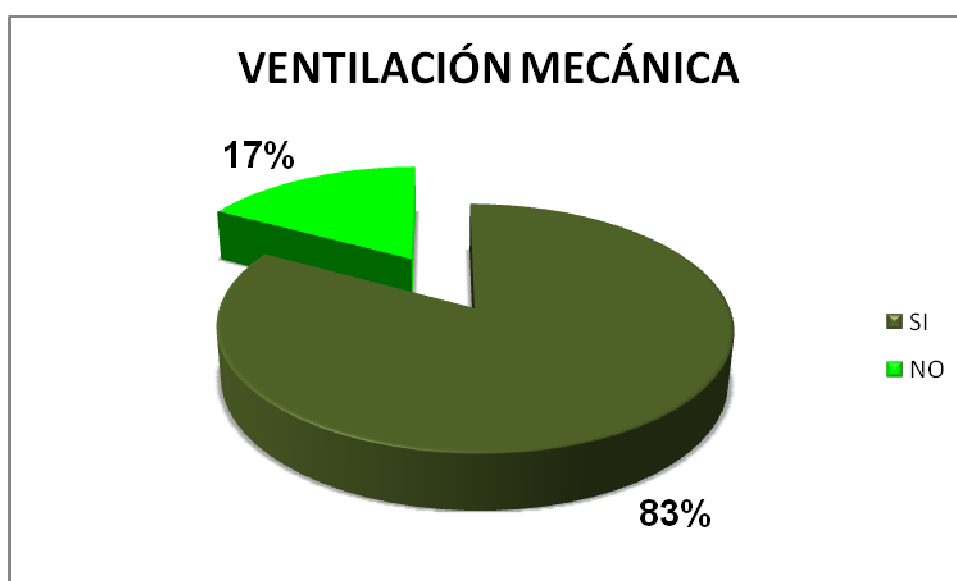


e) Anàlisis según gravedad al ingreso

Se evaluó mediante APACHE II la gravedad al ingreso presentando una media de 24.3 ± 7.4 puntos.

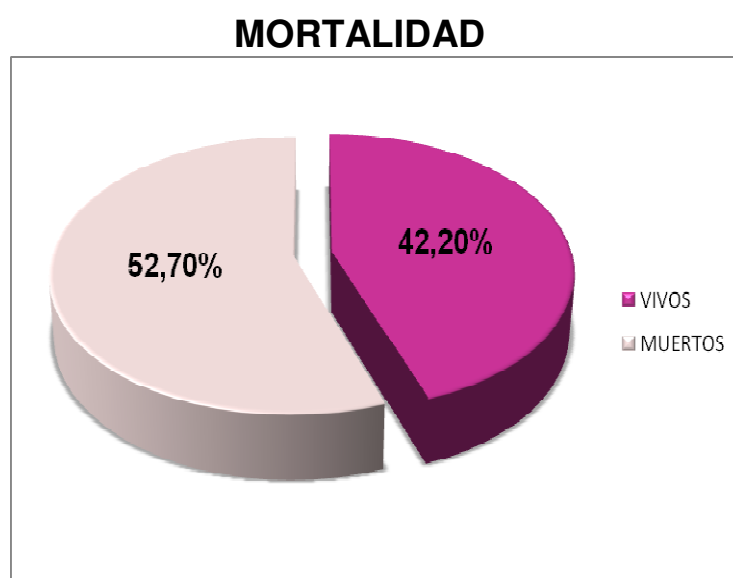
f) Necesidad de ventilación mecánica

30 de los 36 pacientes estudiados necesitaron ventilación mecánica durante el ingreso.



g) Análisis según mortalidad

Se estudiaron 36 pacientes, 17 (47,2%) de ellos fallecieron durante su ingreso en la UCI mientras que 19 (52,7%) sobrevivieron y fueron dados de alta a planta de hospitalización.



3. ANÁLISIS DE MORTALIDAD

Para determinar la asociación disfunción ventricular izquierda con mortalidad, separamos los pacientes en grupos de vivos y exitus, analizando las distintas variables de forma univariante.

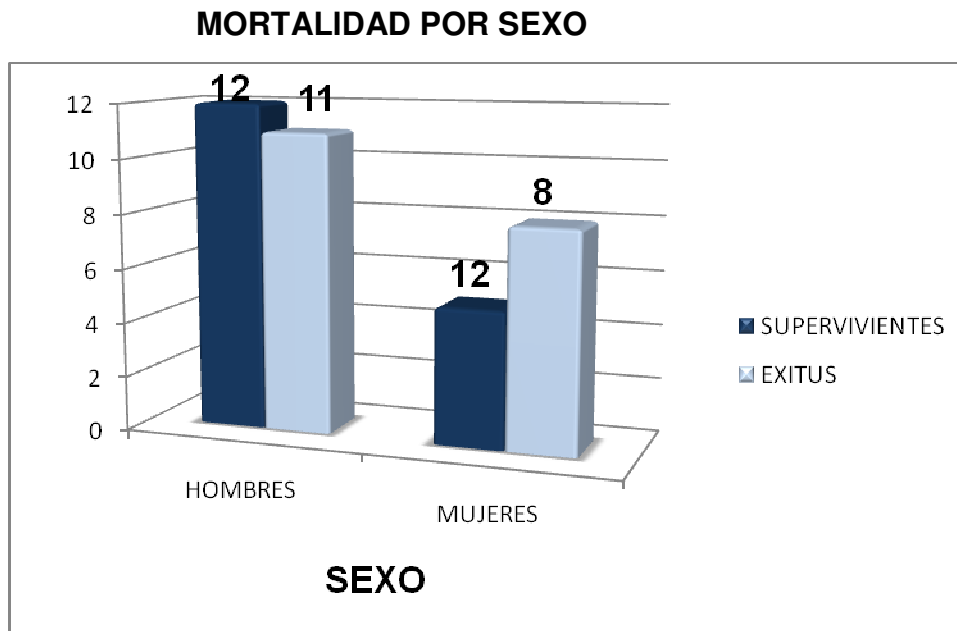
El **grupo exitus** fueron 17 pacientes y el **grupo de supervivientes** está formado por los 19 pacientes restantes que fueron dados de alta a planta de hospitalización.

En la tabla 2 mostramos los resultados obtenidos en función de la mortalidad en UCI.

VARIABLES ESTUDIADAS	SUPERVIVIENTES N=19	EXITUS N=17	P<0.05
SEXO			
-Mujeres	8	5	NS
-Hombres	11	12	
EDAD	53,6	54,8	NS
APACHE II	21.4	27,5	P<0.05
TABACO	9	1	NS
ALCOHOL	1	2	NS
IMMUNOSUPRESIÓN	5	11	P<0.05
EPOC	3	1	NS
INSUFICIÈNCIA HEPÀTICA CRÒNICA	1	1	NS
DIABETES MELLITUS	3	4	NS
INSUFICIENCIA RENAL CRÒNICA	3	0	NS
ORIGEN SEPSIS			
-Pulmonar	5	7	NS
-Abdominal	3	2	
-Urinària	1	1	
-SNC	1	0	
-Primària	6	6	
-Otros	3	1	
MICROBIOLOGÍA			
-BGN	14	11	NS
-CGP	4	6	
-Otros	1	0	
DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA	5	5	NS
-Fracción eyección	55,8%	52,5%	NS
DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA	2	2	NS

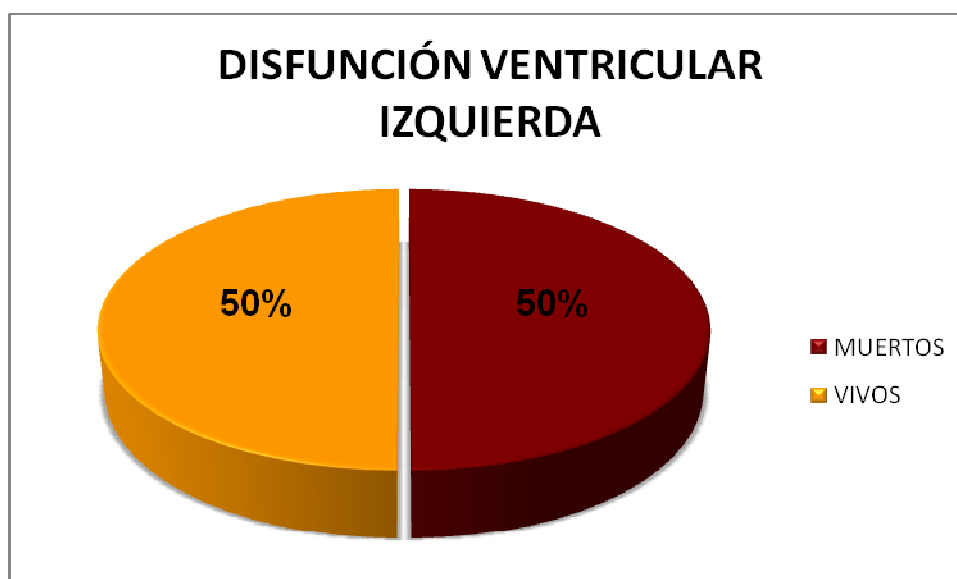
a) Mortalidad por edad y sexo

De los 17 fallecidos 12 eran hombres (70%) y 5 mujeres (30%), a pesar de esto no se mostró significación estadística en cuanto a mortalidad y sexo.

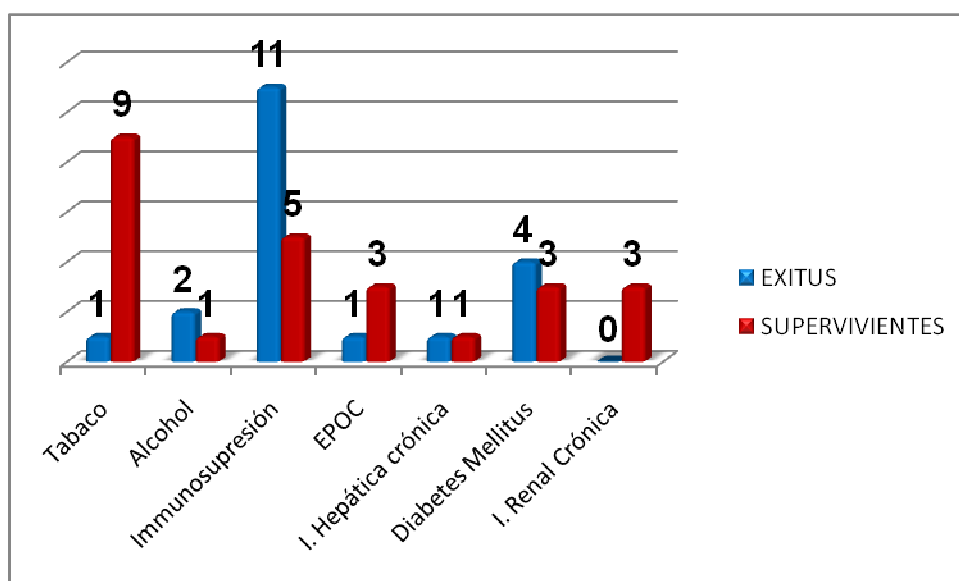


b) Mortalidad y disfunción ventricular izquierda

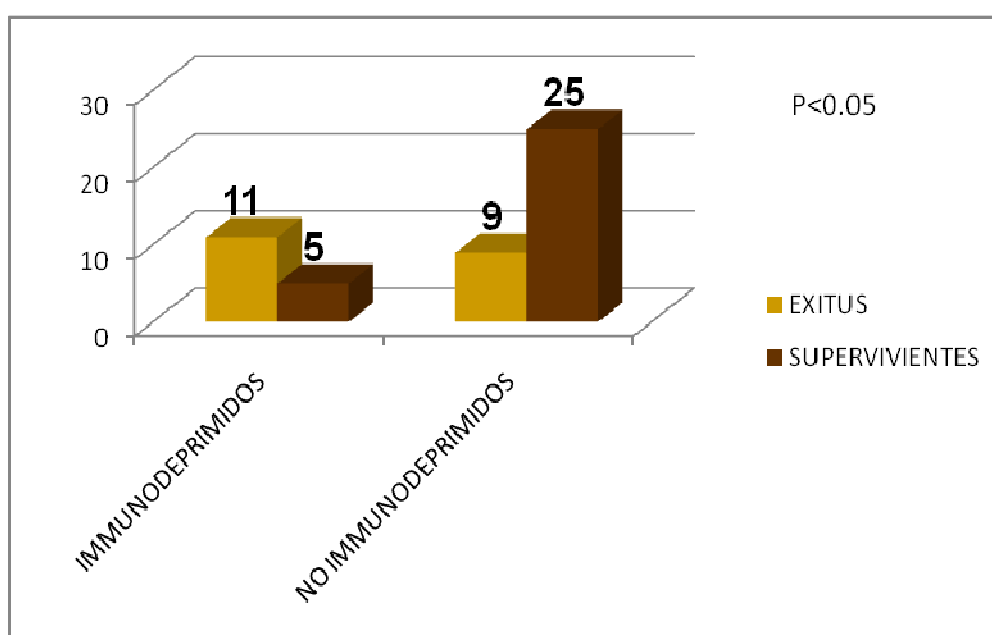
No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad y disfunción ventricular izquierda, de los 10 pacientes con disfunción miocárdica 5 fallecieron y 5 sobrevivieron (50%).



c) Mortalidad y patología concomitante



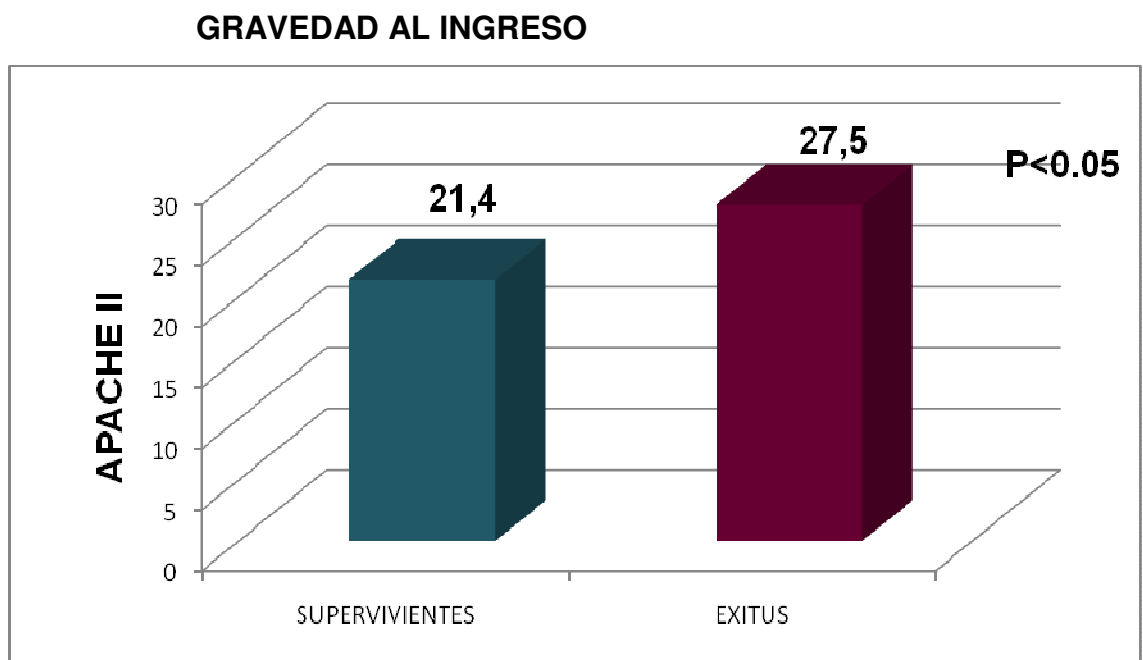
Al estudiar el porcentaje de muertos según la patología de base en el momento del ingreso la única patología que tiene más exitus que supervivientes de forma significativa es la inmunosupresión, de los 16 pacientes inmunodeprimidos 11 fallecieron (68%).



d) Mortalidad y gravedad al ingreso.

Los pacientes que fallecieron presentaron mayor gravedad al ingreso

APACHE II 27.5



4. ANALISIS DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

Como hemos visto anteriormente de los 36 pacientes estudiados 10 presentaron disfunción ventricular izquierda (27,8%). En la siguiente **tabla 3** resumimos las diferentes características poblaciones en función de la disfunción miocárdica.

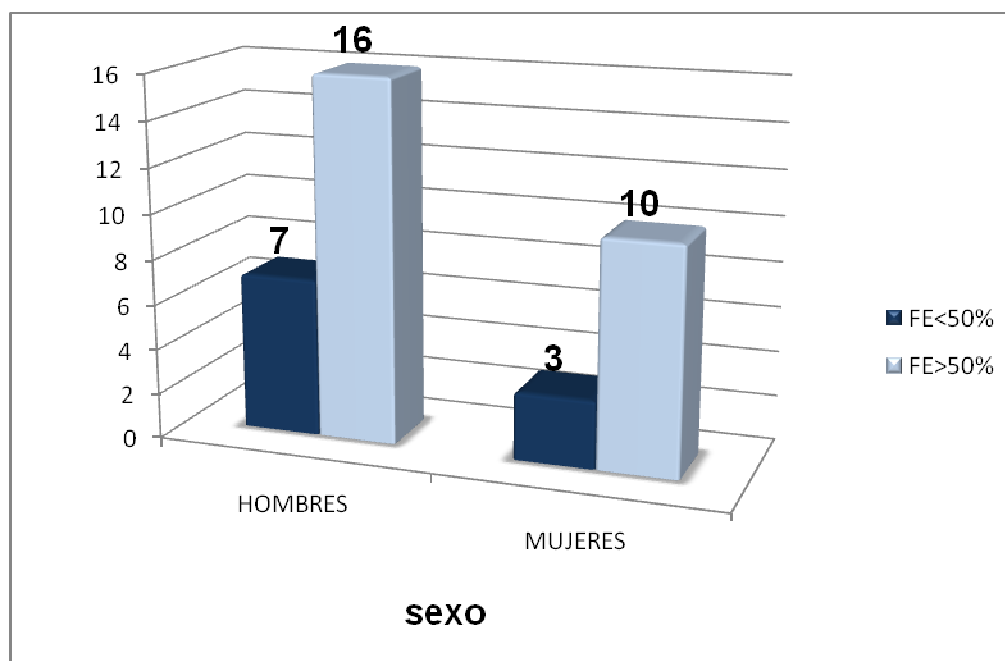
Tabla 3. ANÁLISIS SEGÚN DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA

VARIABLES ESTUDIADAS	Grupo A N= 10	Grupo B N=26	SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
Sexo			
-Hombres	7	16	NS
-Mujeres	3	10	
Edad	44,2 (SD ±17,6)	58,2 (SD±7,6)	P<0.01
Tabaco	1	9	NS
Alcohol	0	3	NS
Immunosupresión	6	10	NS
EPOC	0	4	NS
Insuf. Hepática crónica	0	2	NS
Diabetes Mellitus	0	7	NS
Insuf. Renal crónica	0	3	NS
Patología concomitante			
-Pulmonar	4	8	NS
-Abdominal	1	4	
-Urinaria	0	2	
-SNC	0	1	
-Primaria	5	7	
-Otras	0	4	
Microbiología			
-BGN	7	18	NS
-CGP	2	8	
-Otros	1		

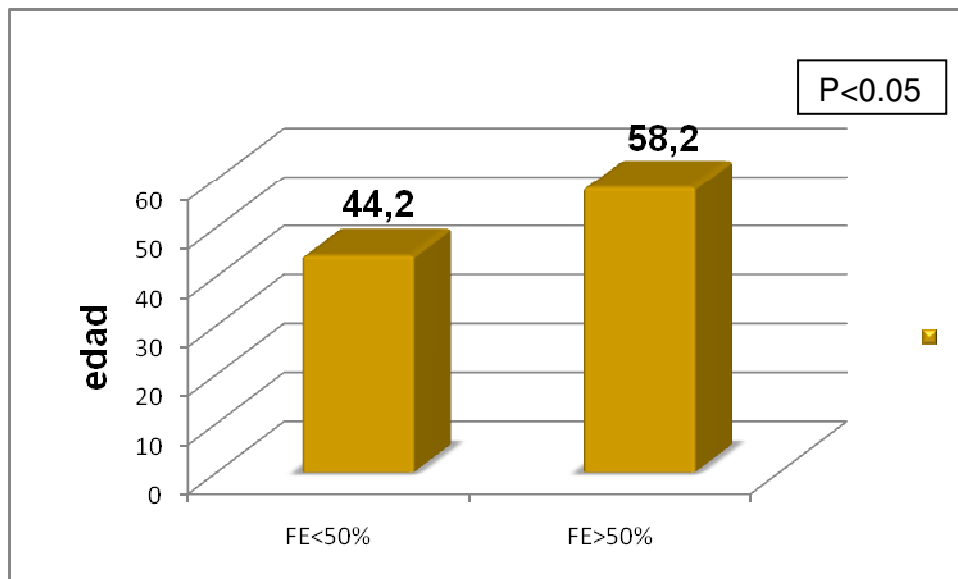
Disfunción ventricular izquierda			
-Fracción eyección	31% (SD±9)	60% (SD ±5)	NS
Disfunción ventricular derecha	3	1	NS
APACHE II	28 (SD±10)	24 (SD±6,5)	NS
Ventilación Mecànica	100%	77	NS
Estancia en UCI	16 (SD ±38)	11 (SD±4)	NS
Mortalidad	50%	50%	NS

a) Relación disfunción ventricular y sexo, edad.

No existían diferencias significativas en cuanto al sexo y el hecho de presentar disfunción ventricular izquierda.

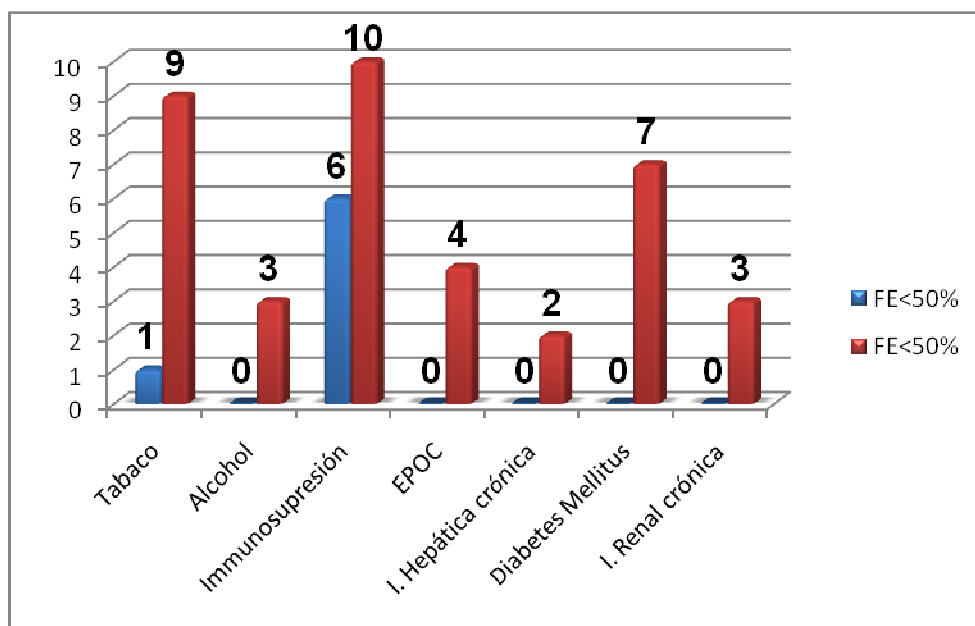


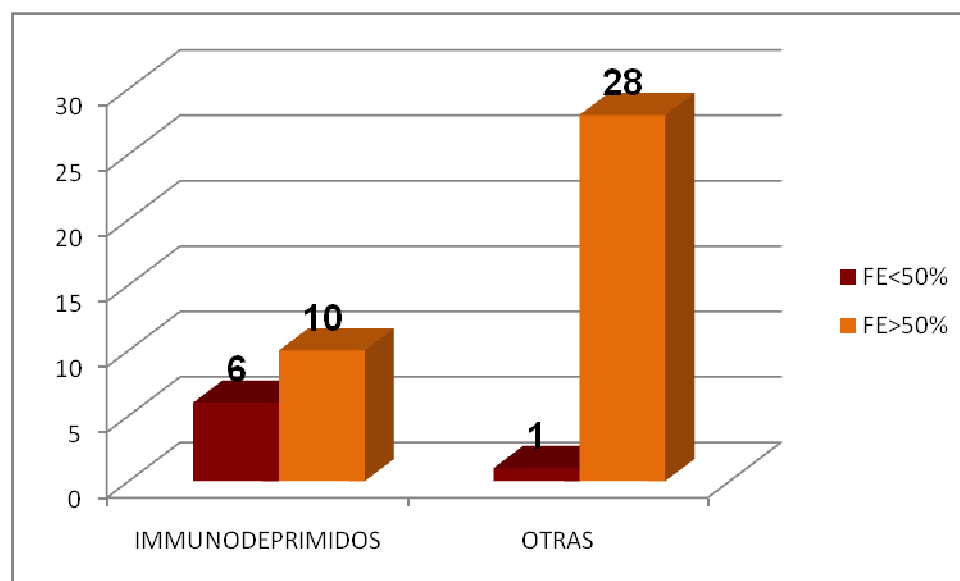
Los pacientes que presentaban disfunción ventricular izquierda son significativamente más jóvenes, con una media de edad de 44,2 (SD ± 17,6) años vs 58,2 (SD ±7,6



b) Relación entre disfunción ventricular y patología concomitante.

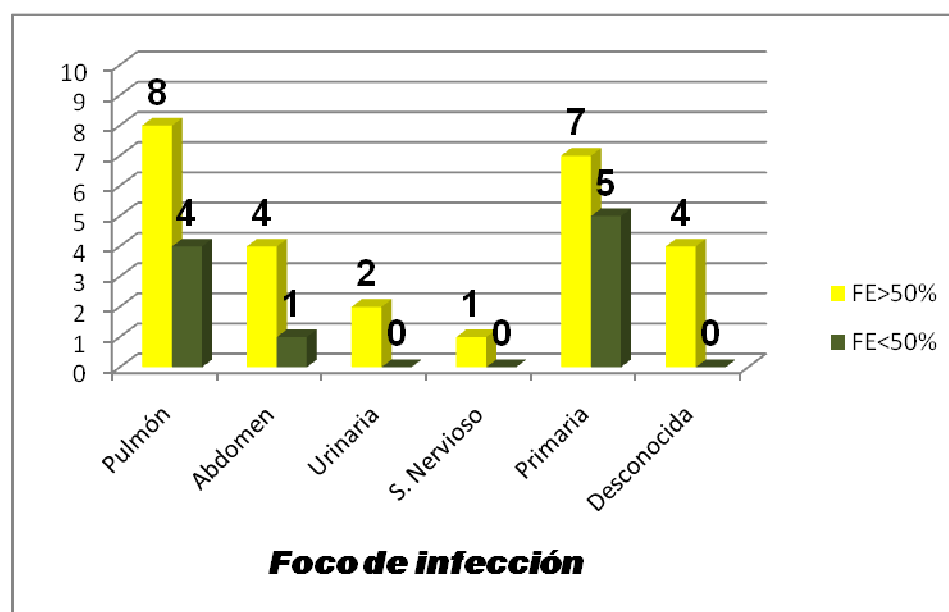
A excepción de un paciente con antecedente de hábito tabáquico, todos los pacientes que presentan disfunción ventricular són pacientes inmunodeprimidos, a pesar de esto no se encuentra una diferencia suficientemente significativa.

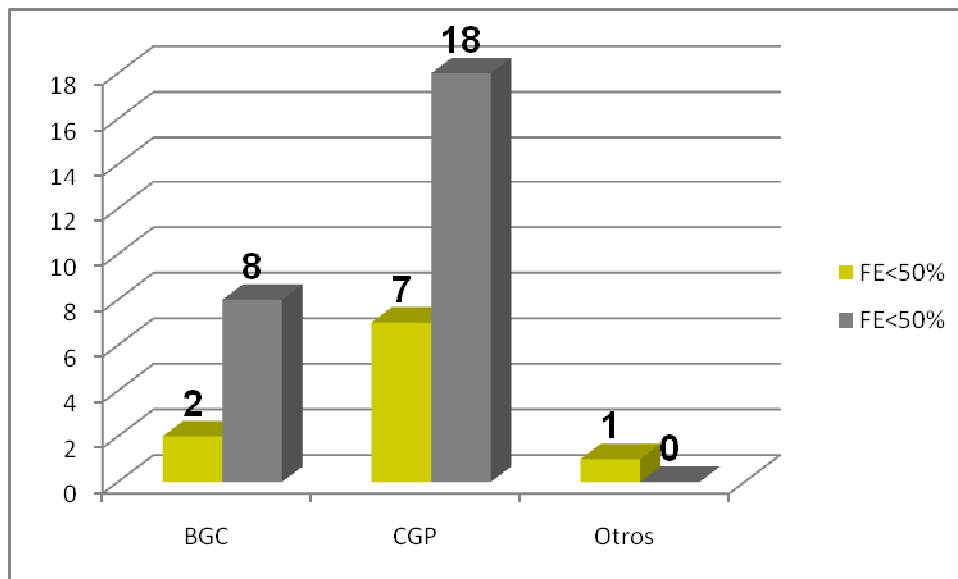




c) **Relación entre disfunción miocárdica, patología de base y microorganismo causante.**

Tampoco existe significación estadística entre el foco de infección y el microorganismo causante de la misma.

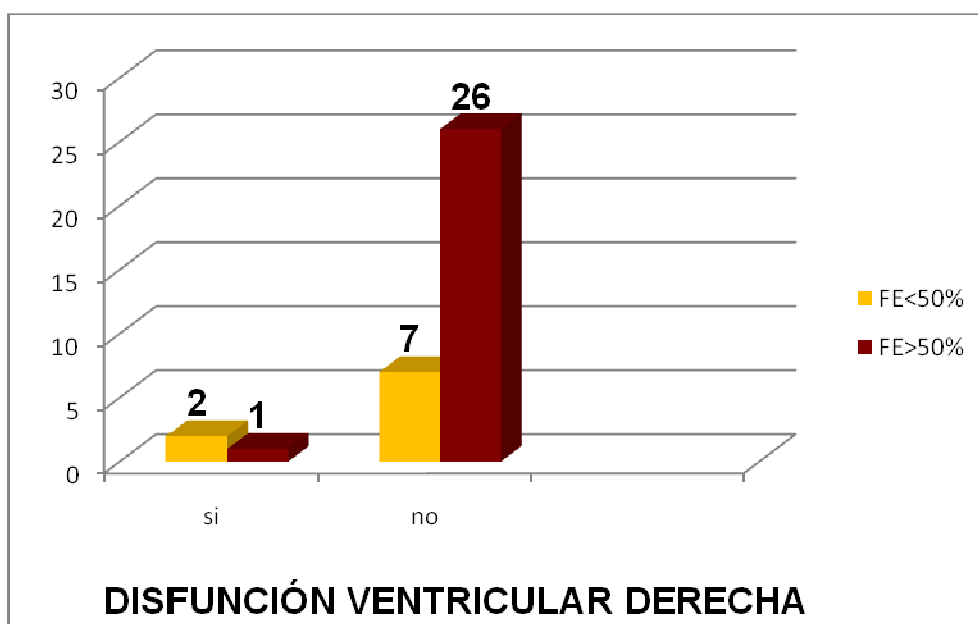




d) Relación entre disfunción ventricular izquierda y derecha

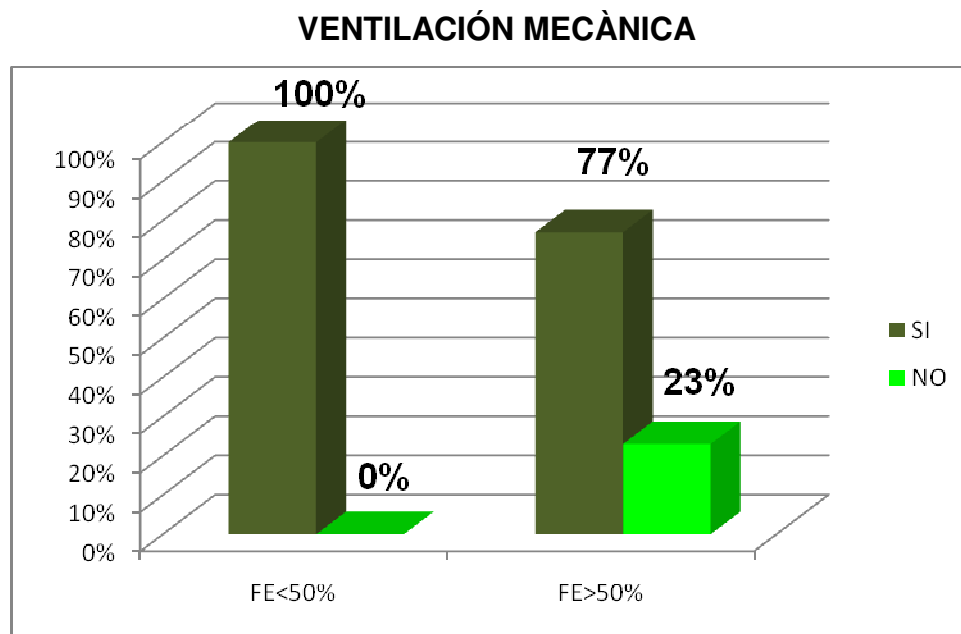
Evaluando la asociación de disfunción ventricular derecha e izquierda en la sepsis vemos que de los 10 pacientes, 2 presentan disfunción biventricular asociada a la sepsis y 1 presenta disfunción ventricular derecha aislada, el resto únicamente disfunción ventricular izquierda.

No existe una relación directa entre la disfunción ventricular izquierda y derecha.



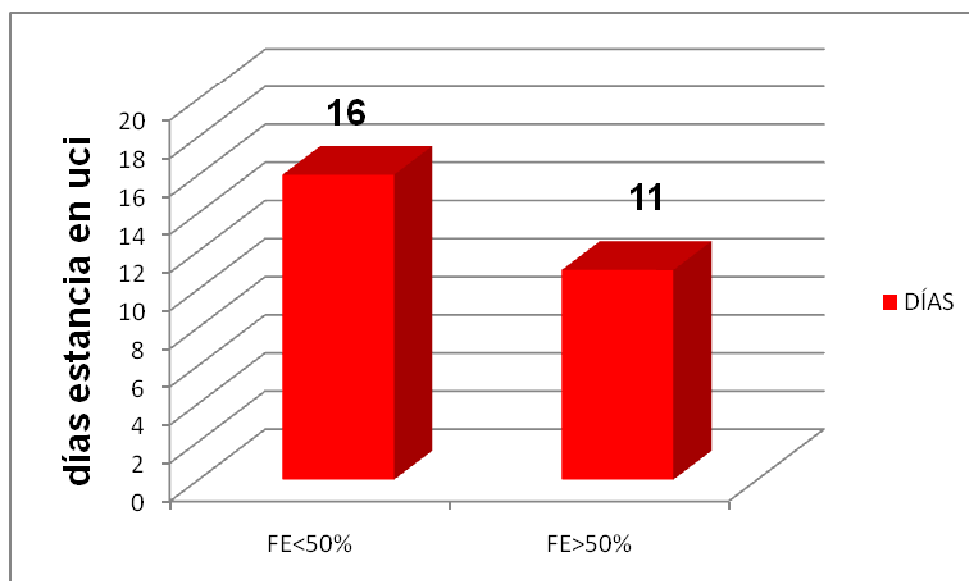
e) **Relación de la disfunción miocárdica con la estancia media en UCI y el uso de ventilación mecánica.**

Todos los pacientes que presentaron disfunción ventricular izquierda requirieron ventilación mecánica durante el ingreso 26 pacientes (100%).



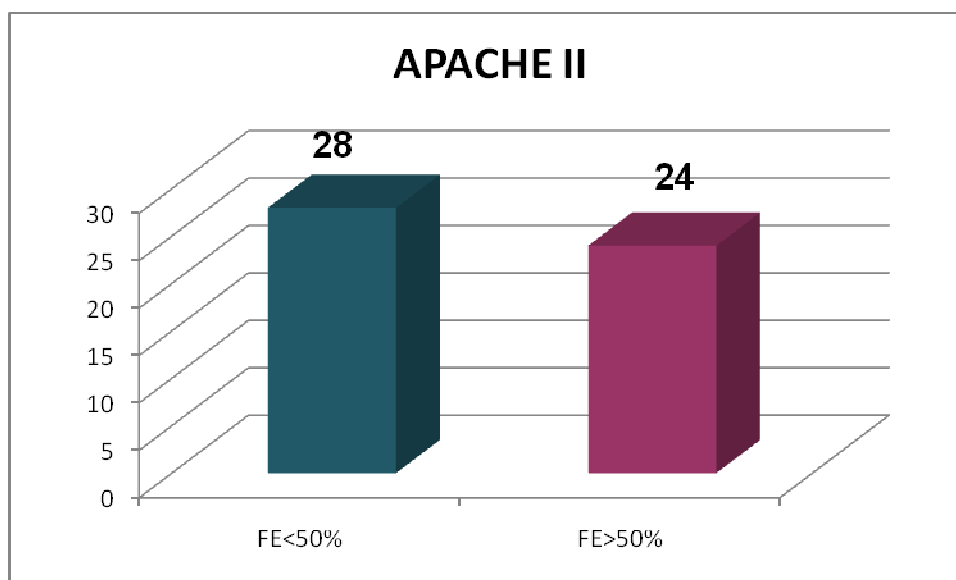
f) **Análisis de la estancia en UCI**

La media de días de ingreso en UCI fue 11 días (SD \pm 2.6). Los pacientes con disfunción ventricular no presentaban un aumento de la estancia media suficiente 16 días (SD \pm 38)



g) Disfunción miocárdica y gravedad al ingreso

No existe relación entre la gravedad al ingreso y la disfunción miocárdica, los pacientes más graves no presentan disfunción miocárdica con mayor frecuencia.



En la siguiente tabla se evalúan las características de los 10 pacientes con disfunción ventricular izquierda (**tabla 4**).

Tabla 4: Análisis descriptivo de los pacientes que presentaron disfunción ventricular

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
EDAD (años)	74	37	59	50	33	16	47	23	44	59
SEXO	♂	♀	♀	♂	♂	♀	♂	♂	♂	♂
PATOLOGÍA CONCOMITANTE		Hematológica Alcohol	Hematológica	Hematológica	Hematológica	Hematológica			Hematológica	Tabaco
MICROORGANISMO	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	<i>Streptococcus Pyogenes</i>	<i>Mycobacterium Tuberculosis</i>	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Escherichia Coli</i>
INFECCIÓN	Pulmonar	Pulmonar	Primaria	Primaria	Primaria	Pulmonar	Primaria	Pulmonar	Pulmonar	Abdominal
APACHE II (puntos)	42	30	31	18	42	21	18	28	28	12
VENTILACIÓN MECÁNICA	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ESTANCIA UCI (días)	60	42	126	12	2	5	30	20	7	11
FE Simpson (%)	30	45	20	30	20	25	32	39	35	45
DISFUNCIÓN DERECHA			+	+					+	

DISCUSIÓN

1. Anàlisis por edad y sexo:

En los distintos trabajos publicados la edad media de los pacientes estudiados ²⁹ fue de 43.6 años, sin asociarse significativamente a disfunción ventricular izquierda ¹¹¹. En nuestro grupo de pacientes aparece una media de edad significativamente más joven en los pacientes del grupo A, con valores de 48,2 años, probablemente esto sea debido a su patología de base. Todos los pacientes en este grupo a excepción de uno padecían patologías hematológicas malignas, estas suelen darse con mayor frecuencia en la población joven.

2. Analisis por patología concomitante

La mayoría de las poblaciones estudiadas provenían de unidades polivalentes con patología concomitante muy diversa, en algunos estudios predominaba la patología hematológica ^{29, 111}. La población estudiada se compone de pacientes médicos y quirúrgicos, cabe destacar que la mayoría de pacientes presentan inmunosupresión como patología concomitante, son pacientes jóvenes y gravemente enfermos con un mayor índice de gravedad al ingreso y una mayor mortalidad en UCI.

Este tipo de pacientes presentan una importante reacción inflamatoria en la sepsis grave, con múltiples manifestaciones clínicas es por esto que a excepción de 1 paciente con hábito tabáquico todos los enfermos con disfunción miocárdica asociada a la sepsis pertenece al grupo de inmunodeprimidos.

Frecuentemente este tipo de pacientes están sometidos a tratamientos quimioterápicos muy agresivos con cardiotoxicidad importante, no es el caso de nuestra muestra, en que se descartaron desde el inicio aquellas miocardiopatías secundarias a la toxicidad del tratamiento.

3. Anàlisis según origen de la sepsis

En el estudio de Parker et al ²⁹ en pacientes sépticos estos padecían infecciones predominantemente pulmonares igual que nuestro grupo en que

aparecen mayoritariamente sepsis de origen pulmonar y primarias. A pesar de esto y según la literatura, no hay relación entre el origen de la sepsis y la disfunción ventricular, así como tampoco se puede afirmar que este tipo de infecciones ocasionen una mayor mortalidad.

Hay que tener en cuenta que aunque no existe una relación directa, aquellos pacientes con infecciones pulmonares desarrollan más frecuentemente SDRA (síndrome distrés respiratorio agudo) que el resto y esto puede condicionar el desarrollo de fallo ventricular derecho ¹²¹ .

4. Microorganismo causante de la sepsis.

El concepto actual de patogénesis de la sepsis se centra en la idea que numerosos pero heterogéneos estímulos incluyendo todo tipo de microorganismos y de toxinas bacterianas desencadenan la respuesta inflamatoria. Ya en los años 80 se inoculaba de forma experimental toxinas bacterianas en perros y se estudiaba el comportamiento de la sepsis. Se creía que las tóxicas que provenían de cocos gram positivos producían mayor disfunción miocárdica que aquellas que provenían de bacilos gram negativos, pero finalmente se concluyó que ambos tipos de microorganismos eran capaces de producir disfunción miocárdica¹²² . En los estudios realizados presentaban pacientes con infecciones de diferente origen, BGN, CGP e incluso infecciones fúngicas, aunque no existe relación entre tipo de infección y la mortalidad ni la disfunción se observa un predominio claro de infecciones causadas por BGN ^{29,30,31,32,33,34,36,37,111} . Esto se reproduce en nuestra serie, las sepsis se deben a bacilos gram negativos, aunque aparecen pacientes del grupo A en los tres grupos, incluso uno que se debió a *Mycobacterium tuberculosis*.

5. Disfunción ventricular izquierda y derecha.

En nuestro estudio se analiza la función ventricular izquierda y derecha mediante ecocardiografía transtoràica.

Aproximadamente se estima la prevalencia de esta alteración de la función cardíaca en alrededor de un 50% de las sepsis severas y/o shock séptico ^{29,30} aunque varía en función de los grupos poblacionales estudiados, así como con la definición de disfunción ventricular que se utilice. Parker et al ²⁹

utilizan como punto de corte una FE<45%, nosotros utilizamos como punto de corte una FE obtenida por Simpson 50% y obtenemos una prevalencia inferior a la suya, de un 27,8%.

Los autores coinciden en afirmar que se trata de un fenómeno reversible que se inicia durante la fase aguda de la sepsis entre el 2º y 4º día y corroboran mediante estudios controles que esta disfunción miocárdica se resuelve alrededor del 7º día ^{29,111,114}, parece quedar claro que el ventrículo sufre un remodelado dilatándose y aumentando su volumen telediastólico, nuestros estudios ecocardiográficos se realizan durante la fase aguda de la sepsis, durante las primeras 48 horas, pero no tenemos estudios controles que confirmen la recuperación de la función así como las características volumétricas de estos ventrículos. La fracción de eyección observada en aquellos pacientes afectados de disfunción miocárdica era de 32% , coincidimos con el grupo de Parker et al ²⁹ en este aspecto, entre nuestros pacientes de grupo A se observó una media de FE 31%.

El mismo grupo de investigadores unos años después confirma que la depresión miocárdica en la sepsis aparece paralelamente en ventrículo derecho e izquierdo ³⁷, observaron que podría estar en relación con la reposición de volumen durante la fase aguda del proceso séptico, esto podría producir incremento de la presión de ventrículo derecho y empeoramiento de la isquemia subendocárdica haciendo fallar dicho ventrículo ¹²³. Al intentar relacionar estos dos eventos en nuestra serie, observamos que 3 de nuestros pacientes presentaron disfunción biventricular en el momento del estudio y uno de ellos disfunción ventricular derecha de forma aislada, a pesar de esto no podemos asegurar que evolucionen simétricamente a lo largo del proceso séptico, se descartaron desde el inicio pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y tampoco se evidenciaron alteraciones coronarias durante el proceso por lo que es poco probable que esto se produjera por alteraciones isquémicas.

6. necesidad de ventilación mecánica y estancia media.

Todos ellos (100%) necesitan ventilación mecánica durante el ingreso mientras que la media de pacientes ventilados en nuestra uci es del 65% , a

pesar de esto no se observa un aumento de la estancia media en UCI de estos pacientes, permanecen una media de 16 días mientras que la media global es de 12 días.

7. Gravedad al ingreso, mortalidad y disfunción ventricular.

El índice de gravedad predice la mortalidad de los pacientes en el momento del ingreso, y la mortalidad que correspondía a nuestros pacientes con un APACHE II al ingreso de 27,5 era del 47%, se trata de pacientes con mayor comorbilidad al ingreso. Los pacientes del grupo A presentan una gravedad importante, con un índice de APACHE II de 28 i como consecuencia una mortalidad también elevada de 50%.

En los trabajos ^{29, 111, 114}, señalados previamente se observa un aumento de la supervivencia en aquellos pacientes que inicialmente presentan una fracción de eyección inferior a la normalidad y que recuperan al 7º día, posiblemente por a esta dilatación de ventrículo. Nosotros en nuestro entorno observamos que la disfunción miocárdica no es un factor protector como afirma Parker et al, los pacientes que presentan este fenómeno fallecen con la misma proporción que el resto a pesar de que se trata de pacientes claramente más jóvenes.

En resumen, la sepsis severa produce una importante afectación multiorgánica que implica al corazón entre el resto de los órganos. Este fenómeno aparece en nuestro entorno con una prevalencia alrededor del 30% y predominantemente en pacientes jóvenes, gravemente enfermos y con inmunosupresión previa. Puede ser debida a un remodelado reversible del ventrículo izquierdo con afectación paralela del ventrículo derecho.

Aunque estos pacientes requieren de ventilación mecánica con mayor frecuencia no incrementan la estancia media en UCI ni al contrario que otros autores presentan menor mortalidad que el resto. Creemos que serían necesarios más estudios prospectivos, a ser posible con monitorización hemodinámica y por imagen que permitieran obtener más datos sobre este fenómeno.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda presentan una mortalidad en UCI similar a aquellos sin afectación miocárdica.
2. La dilatación ventricular puede tener como consecuencia una disfunción derecha, izquierda o biventricular indistintamente
3. Los pacientes que presentan este fenómeno son más jóvenes.
4. La disfunción miocárdica es producida por diversas patologías y con distintos microorganismos causantes.
5. La estancia media y la necesidad de ventilación mecánica no se ven incrementadas por la disfunción miocárdica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RMH Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992; 101: 1644-1655.
2. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J., Septic shock; current pathogenetic Concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11: RA 76-85.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit. Care Med* 2003; 31: 1250-1256.
4. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365: 63-78.
5. Angus DC, Linde-Zwirble, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: análisis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
6. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States form 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.
7. Padkin A, Golfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*. 2003; 31: 2332-2338.
8. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, Honrubia T, Algora A, Bustos A, García G, Díaz-Regañón IR, de Luna RR. Sepsis incidence and outcome: Contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; 35: 1284-1289.
9. Danai P, Martin GS. Epidemiology of sepsis: recent advances. *Curr Infect Dis Rep* 2005; 7: 329-334.
10. Sommers MS. The cellular basis of septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003; 15: 13-25.
11. Rello J, Alonso S., Rodríguez A. Medicina Intensiva: Principios y práctica. Conceptos básicos en el proceso séptico: Sepsis, Sepsis grave y shock séptico. 175-183.
12. Gonsales G, de Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anesthesiol* 2005; 71: 39-52.
13. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, et al. The spectrum of septic encephalopathy: definitions, etiologies and mortalities. *JAMA* 1996; 275: 470-473.
14. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest* 2005; 128: 525-532.
15. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr.Opin.Crit Care* 2004;10:1-6.

16. Doyle RL, Szaflarski N, Modin GW, Wiener-Kronish JP, Matthay MA. Identification of patients with acute lung injury. Predictors of mortality. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1995;152:1818-24.
17. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 1995;151:293-301
18. Mandell. Síndrome de Sepsis. *Tratado de Infectología.* Capítulo 63. 973-987,
19. Jose Ángel Sánchez-Izquierdo Riera. Curso Sepsis Grave. Capítulo Insuficiencia renal aguda y técnicas continuas de depuración extracorpórea en la sepsis grave. *Revista electrónica medicina Intensiva.*
20. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Múltiple organ dysfunction Score: A reliable descriptor of complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995. 23: 1638-1652.
21. Jean-Roger Le Gall, Janelle Klar, Stanley Lemeshow, et al. The Logistic Organ Dysfunction System: A new way to asses organ dysfunction in the Intensive Care Unit. *JAMA* 1996. 276: 802-810.
22. Van der Poll T., Van Deventer SJH. Cytokines and antcytokines in the patogénesis of sepsis. *Infect Dis Clin North Am* 1999. 13: 413-425.
23. Maynar J, Sánchez-Izquierdo JA, Daga D, Herrera M y Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Nefrológicos de la SEMICYUC. Situación Actual del reemplazo Renal en las UMI de la SEMICYUC. *Medicina Intensiva* 2001; 25S:112.
24. Van Bommel EFH, Ponssen HH. Intermittent versus continuous treatment for acute renal failure: Where do we stand?. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S72-S79.
25. Huete T. Drotecogina alfa (activada). Proteína C activada humana de origen recombinante en el tratamiento de la sepsis grave. En Net, editor. *Avances y tecnología en Medicina Intensiva.* Barcelona: Masson, 2004.
26. Carlos Lovesio. Sepsis, septicemia y shock séptico. *Medicina Intensiva.* Editorial El Ateneo. Buenos aires-Argentina. Cuarta edición. Capítulo 38: 557-565.
27. Juan Carlos Montejo González, Abelardo García de Lorenzo y Mateos. Curso sepsis grave. *Revista Medicina Intensiva.* Capítulo 19: Nutrición y metabolismo en la sepsis grave
28. Hugo Zetina Tun, María del Carmen Rentería Arellano y Luís Carlos bonilla Rivera. Sepsis, corazón e inotrópicos. *Revista de la asociación Mexicana de medicina Crítica y Terapia Intensiva.* 2000. 16+; 3: 102-110.
29. Parker MM, shelhzamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-90.
30. Clowes GHA, Vucinic M, Weidner MG: Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis. *Ann Surg* 1966, 163: 866-844.

31. Waisbren BA. Bacteriemia due to gram-negative bacilli other than the Salmonella: a clinical and therapeutic study. *AMA Arch Intern Med.* 2003; 31: 2332-2338.
32. Kwaan HM, Weil MH: differences in the mechanism of shock caused by bacterial infections. *Surg Gynecol Obstet* 1969, 128: 37-45.
33. Nishijima H, Weil MH, Shubin H, et al: Hemodynamic and metabolic Studies on shock associated with gram-negative bacteria. *Medicine (Baltimore)* 1973, 52: 287-294.
34. Udhoji VN, Weil MH: Hemodynamic and metabolic Studies on shock associated with bacteremia. *Ann Intern Med* 1965, 62: 966-978.
35. Mac Lean LD, Mulligan WG, Mc Lean APH, et al: Patterns of septic shock in man: a detailed study of 56 patients. *An Surg* 1967, 166: 543-562.
36. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, et al: Myocardial depression during sepsis. *Am J surg* 1977, 133: 512-521.
37. Parker MM, Mc Carthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE: right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990, 97: 126-131.
38. Vicent JL, Reuse C, Frank N, Contempre B, Kahn RJ: Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989, 33: 34-38.
39. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 660-665.
40. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al. Cardiac troponin I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin chem* 2000; 46: 650-657.
41. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 637-44.
42. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Avasantucci JD, Brunet F, Villemant D, Carli A, Raichvarg. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75 (3): 533-541.
43. Hishaw LB. Sepsis/Septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med.* 1996; 24: 1072-1078.
44. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuetz W A. Circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* 1985; 76: 1539-1553.
45. Finkel MS, Oddis CV, Jacobs TD, et al: Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science* 1992, 257: 387-389.

46. Weisensee D, Bereiter-Han J, Choeppe W, et al: Effects of cytokines on the contractility of cultured cardiac myocytes. *Int J Immunopharmacol* 1993, 15: 581-587.
47. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, et al: Tumor necrosis factor- α synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999, 27: 1309-1318.
48. Kumar A, Thota V, Deel, et al: Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta are responsible for depression of in Vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med* 1996, 183: 949-958.
49. Kumar A, Brar R, Wang P, et al: the role of nitric oxide and cyclic GMP in human septic serum-induced depression of cardiac myocyte contractility. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999, 276: R265-R276.
50. Kelm M, Schafer S, Dahmann R, Dolu B, Perings S, Decking UK, Schrader J, Struer BE. Nitric oxide induced contractile dysfunction is related to a reduction in myocardial energy generation. *Cardiovasc Res.* 1997; 36: 185-194.
51. Heusch G., Post H, Michel MC, Kelm M Schulz R. endogenous nitric oxide and myocardial adaptation to ischemia. *Circ Res.* 2000; 87: 146-152.
52. Ullrich R, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Ichinose F, Nakajima H, Picard MH, Zapol WM, Quezado ZM. Congenital deficiency of nitric oxide synthase 2 protects against endotoxin-induced myocardial dysfunction in mice. *Circulation.* 2000 Sep 19;102(12):1440-6.
53. Reines HD, Halushka PV, Cook JA, Wise WC, Rambo W. Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet.* 1982; 2: 174-175.
54. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000, 36: 959-969.
55. Fernandes CJ Jr, Akamine N, Kinobel E, Cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1165-1168.
56. Turner A, Tsamirios M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999 27; 1775-1780.
57. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, et al. Cardiac troponin I and T are biological markers of Left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-657.
58. Spies C, Haude V, Fitzner R, et al Serum cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive care med* 1999.
59. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, et al Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 31-37.
60. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 2004-2009.

61. Metha NJ, Kha IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol* 2004; 95: 13-17.
62. De Lemos JA, McGuire DK, Drazer M. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
63. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654.
64. Carpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32: 660-665.
65. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1696-1702.
66. Tung RH, Garcia C, Morss AM, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1643-1647.
67. McLean A, Huang SJ, Nalos M, et al. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2611-2618.
68. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, et al. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1667-1671.
69. Kellum JA. Rationale for hemodynamic monitoring. In: Pinsky MR, editor. *Applied cardiovascular physiology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1997. P 105-112.
70. Pinsky MR, Didier P. Functional hemodynamic monitoring. *Critical Care*. 2005; 9: 566-72.
71. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Tlotaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 224 update. *Crit Care Med*. 2004; 32: 1928-1948.
72. Chatterjee K. The Swan-ganz catheters: Past, present, and future. *Circulation*. 2009; 119: 147-52.
73. Dexter L, Haynes FW, Burwell CS, Eppinger EC, Seibel RE, Evans JM. Studies of congenital heart disease. Techniques of venous catheterization as a diagnostic procedure. *J Clin Invest*. 1947; 26: 547-553.
74. Swan HJ, Ganz W, Forester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man using a flow directed balloon tipped catheter. *N Engl J Med*. 1970; 283: 447-51.
75. Cook DJ, Sibbald WJ, Vincent JL, Cerra FB. Evidence based critical care medicine: What is it and what can it do for us? *Crit Care Medicine*. 1996; 24: 334-7.

76. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989; 261:884-8.
77. Mangano DT. Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary artery disease. *Anesthesiology*. 1980; 53:364-70.
78. Creixells C, Chatterjee K, Forrester JS, Dikshit K, Swan HJ. Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1973; 289: 1263-6.
79. Elkayam U, Berkley R, Azen S, Weber L, Geva B, Henry WL. Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. *Chest*. 1983; 84: 418-22.
80. Groeneveld ABJ, Berendsen RR, Schneider AJ, Pneumatikos IA, Stokkel LA, Thijs LG. Effect of the mechanical ventilator cycle on thermodilution right ventricular volumes and cardiac output. *J Appl Physiol*. 2000; 89:89-96.
81. Jansen JR, Versprille A. Improvement of cardiac output estimation by the thermodilution method during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 1986; 12: 71-9.
82. Ospina – Tascón GA, Cordioli RL, Vincent JL. What type of monitoring has been shown to improve outcomes in acutely ill patients?. *Intensive Care Med*. 2008; 34:800-20.
83. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Wagner D, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*: 1996; 276: 889-97.
84. Sibbald WJ, Keenan SP. Show me the evidence: A critical appraisal of the Pulmonary artery Catheter Consensus Conference and other musing on how critical care practitioners need to improve the way we conduct business. *Crit Care Med* 1997;25: 2060-3.
85. Shah RM, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, o'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA*. 2005; 294: 1664-70.
86. Ivanov RI, Allen J, Sandham JD, Calvin JE. Pulmonary artery catheterization: A narrative and systematic critique of randomized controlled trials and recommendations for the future. *New Horizons*. 2007; 5: 268-76.
87. Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, Mc Luckie A, Reinhart K, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 180-7.
88. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Sugihara M, French C, Stephens D, et al. The PAC/PiCCO use and likelihood of success evaluation Study group. Pulmonary artery catheter versus pulse contour analysis: A prospective epidemiological study. *Critical Care*. 2006; 10: 1-0.

89. Popp RL, Winters WL Jr. Clinical competence in adult echocardiography. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA. Task Force on clinical Privileges in Cardiology. J Am Coll Cardiol 1990; 15 (7): 1465-1468.
90. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, Pansi AF Popp RL. Quinones MA. Stevenson JG, Schiller NB, Seward JB, Stewart WJ, Guidelines for physicians training in transesophageal echocardiography: recommendations of the American Society of Echocardiography. J. Am Soc Echocardiogr 1992. 5 (2)
91. Poelaert J, Van Haken H, Colardyn F. Transesophageal echocardiography in the critically ill. Anaesthesia. 1998; 53: 55-68.
92. Mueller X, Stauffer JC, Jaussi A, Goy JJ, Kappenberger L. Subjective visual echocardiography estimate of left ventricular ejection fraction as an alternative to conventional echocardiographic methods: Comparison with contrast angiography. Cardiol Clin. 1991; 14: 898-902.
93. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, Schmidt MB, Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. Eur. J Anaesthesiology. 2004;21:700-7.
94. E. García Vicente, A. Campos Nogué y M.M Gobernado serrano. Ecocardiografía en la Unidad de Cuidados Intensivos. Medicina Intensiva. 2008; 32 (5): 236-47.
95. Savino JS, Troianos CA, Aukburg S, Weiss R, Reichel N. Measurement of pulmonary blood flow with transesophageal twodimensional and Doppler echocardiography. Anesthesiology. 1991: 75: 445-51.
96. Oh JK. The Echo manual. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
97. Vignon P, Mentec H, Terre S. Gastinne H, Gueret P. Lemaire F. Diagnostic accuracy and therapeutic Impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. Chest 1994: 106: 1829-34.
98. Bruch C, Comber M, Schmermund A, Eggebrecht H, Bartel T, Erbel R. Diagnostic usefulness and impact on management of transesophageal echocardiography in surgical intensive care unit Am J Cardiol. 2003; 91: 510-3.
99. Hwang JJ, Shyu KG, Chen JJ, Tseng YZ, Kuan P, Lien WP. Usefulness of transesophageal echocardiography in the treatment of critically ill patients. Chest. 1993: 104: 861-6.
- 100** .Colreavy FB, Donovan L, Lee Ky, Weekes J. Transesophageal echocardiography in critically ill patients. Crit Care Med 2002; 30: 989-96.
- 101** .Mandavia DP, Aragona J, Chan L, Chan D, Henderson So. Ultrasound training for emergency physicians: A prospective study. Acad Emerg Med 2000; 1008: 7: 1008-14.
- 102** . Seward JB, Douglas PS, Erbel R, Kerber RE, Kronzon I, Raakowski H, et al. Hand-carrier ultrasound device: Recommendations regarding new technology of the Nomenclature and Standards Comité of the American Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2002: 15: 369-73.

- 103 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock *N Engl. Med* 2001; 345: 1368-1377.
- 104 Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 17-60.
- 105 Bernard GR, Vincent JL, Laterre Pf, La Rosa Sp, Dhainaut JF, López –Rodríguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ, Recombinant Human Protein C World wide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 699-709.
- 106 Annane D. Corticosteroids for septic shock. *Crit Care Med.* 2001; 29: s 117-s120.
- 107 Makris GC, Geroulakos G, Makris MC, Mikhailidis DP, Falagas ME. Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jul;19(7):809-14. The pleiotropic effects of statins and omega-3 fatty acids against sepsis: a new perspective. Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Marousi, Greece.
- 108 Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, Schandene L, Kahan RJ, Dupont E. Administration of anti- TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients: results of a pilot study. *Chest* 1992; 101:810-815.
- 109 Kumar A, Thota V, DeeL, Olson J, Uretz E, Parrillo Je. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 beta-1 are responsible for depression of in vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med* 1996; 183: 949-958.
- 110 Parker MM Shelhamer JH, Bacharach SL, et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984. 100: 483-490.
- 111 Parker SM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling Dw, Parrillo JE: Serial cardiovascular variables in survivors and non-survivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987, 15: 923-929.
- 112 JC. Montejo, A. García de Lorenzo, c. Ortiz y I Leyba. Manual de medicina intensiva. Ed. Harcourt. Pag 46-51.
- 113 Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS. Swan HJC, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:945-
- 114 Margaret M. Parker, M.D.; Kevin E. McCarthy, M.D.

Frederick P Ognibene, M.D.; and Joseph E. Parrillo, M.D. Right Ventricular Dysfunction and Dilatation, Similar to Left ventricular Changes, Characterize the Cardiac Depression of Septic Shock in Humans*

- 115** Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE:
Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988, 93:903-910.
- 116** Brunetti FD, Komwatana P, Soulsby ME, Hess ML: Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return. *Am J. Physiol* 235: H150, 1978
- 117** Peyton MD, Hinshaw LB, Greenfield LJ, Elkins RC: The effects of coronary vasodilatation on cardiac performance during endotoxin shock. *Surg Gynecol Obst.* 143: 553, 1976.
- 118** Rossi MA, Celes MR, Prado CM, Saggiaro FP. Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock* 2007; 27: 10-8
- 119** Levy RJ, Piel DA, Acton PD et al. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 2005; 33: 2752-6.
- 120** Chung MK, Gulick TS, Rotondo RE, Screiner GF, Lange LG. Mechanism of cyclic AMP in rat cardiac myocyte. Impairment of signal transduction. *Circ Res* 1990; 67: 753-63.
- 121** Dhainaut JF, Pinsky MR, Nouria S, Slomka F, Brunet F. Right ventricular function in human sepsis: A thermodilution study. *Chest* 1997;112:1043-9
- 122** Charles Natanson, Robert L. Danner, Ronald J. Elin et al. Role of Endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. *Crit Care Med.* Department 1989, 243-251
- 123** Michael J. Hoffman, MD et al. Unsuspected Right Ventricular Dysfunction in Shock. *Ann Surg* 1983.