

## **Evaluación Ecocardiográfica de la Miocardiopatía séptica. Importancia de los biomarcadores**

### **Echocardiographic evaluation of septic cardiomyopathy. Importance of biomarkers**

**Autores: Guillermo Pérez Aspuro<sup>I</sup>, Yalina Quevedo Benítez<sup>II</sup>.**

I Especialista de 1er grado en Medicina Intensiva y Emergencias de Adultos. Hospital CIMEQ, La Habana.

II Especialista de 1er grado en Cardiología. Especialista 2do grado en Medicina Intensiva y Emergencias de Adultos Hospital CIMEQ, La Habana

#### **Resumen**

**Introducción:** La disfunción miocárdica inducida por sepsis (DMS) es una de las manifestaciones de mayor relevancia clínica en la sepsis y una de las disfunciones orgánicas que más precozmente ocurre en el shock séptico. La Ecocardiografía permite la evaluación cualitativa y cuantitativa de la morfología y función cardíaca, es la primera línea de técnica no invasiva para la evaluación hemodinámica en pacientes sépticos con alteraciones cardiovasculares. La troponina y ProBNP son indicadores de severidad de la disfunción miocárdica. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal en pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico en el período comprendido de mayo 2018 - mayo 2019 en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, evaluándose la función ventricular por ecocardiografía, midiéndose los valores de troponina I ultrasensible y el ProBNP. De un total de 54 pacientes; 32 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. **Resultados:** La DMS estuvo presente en 14 pacientes (43.75%) de la muestra estudiada, la edad media de los mismos fue de  $67 \pm 16.5$  años, 71.3% presentaban algún grado de disfunción sistólica y el 100% presentó alteraciones en la función diastólica del VI, este grupo de pacientes se caracterizó por valores de troponina I y ProBNP más elevados y mayor puntuación en la escala Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). La mortalidad fue del 50% en estos pacientes ( $p=0.04$ ) **Conclusiones:** La DMS es frecuente, está relacionada con valores elevados de biomarcadores y con alta mortalidad en relación con los pacientes que no la presentaron.

**Palabras clave:** Sepsis, shock séptico, ecocardiografía, función sistólica y diastólica, Troponina I ultrasensible, ProBNP.

.

**Abstract:**

**Introduction:** Sepsis-induced myocardial dysfunction (DMS) is one of the most clinically relevant manifestations in sepsis and one of the most early organic dysfunctions in septic shock. Echocardiography allows qualitative and quantitative evaluation of morphology and cardiac function, it is the first line of non-invasive technique for hemodynamic evaluation in septic patients with cardiovascular alterations. Troponin and ProBNP are indicators of severity of myocardial dysfunction. **Method:** A descriptive, observational, cross-sectional study was conducted in patients diagnosed with sepsis and septic shock in the period from May 2018 - May 2019 at the Center for Surgical Medical Research, assessing ventricular function by echocardiography, measuring the values of ultrasensitive troponin I and ProBNP. Out of a total of 54 patients; 32 patients met the inclusion and exclusion criteria. **Results:** DMS was present in 14 patients (43.75%) of the sample studied, the average age of the samples was  $67 \pm 16.5$  years, 71.3% had some degree of systolic dysfunction and 100% had alterations in diastolic function of the VI, this group of patients was characterized by higher troponin I and ProBNP values and higher score on the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale. Mortality was 50% in these patients ( $p=0.04$ ) **Conclusions:** DMS is common, is related to high biomarker values and high mortality in relation to patients who did not.

**Keywords:** Sepsis, septic shock, echocardiography, systolic and diastolic function, Ultrasensitive Troponin I, ProBNP.

## Introducción

La sepsis y el shock séptico son problemas de salud importantes que afectan a millones de personas cada año<sup>1</sup>. Es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)<sup>2</sup>. La disfunción miocárdica inducida por sepsis (DMS) es una de las manifestaciones de mayor relevancia clínica en la sepsis y una de las disfunciones orgánicas que más precozmente ocurre en el shock séptico<sup>1</sup>.

Se observa en 20 - 65% de estos pacientes. Su aparición puede estar asociada a un 40%-70% de mortalidad. Hasta este momento la piedra angular del manejo terapéutico radica en el control del proceso infeccioso subyacente y la estabilización hemodinámica. Una terapia agresiva es muy importante ya que los cambios circulatorios que se presentan en la sepsis pueden alterar la función cardíaca teniendo implicación pronóstica, asociada a peores resultados a corto y a largo plazo<sup>3</sup>.

La DMS hace referencia a la disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica que puede afectar tanto al ventrículo izquierdo (VI) como al ventrículo derecho (VD). La disfunción sistólica ocurre en 30% a 60% de pacientes. La disfunción diastólica se informa en casi la mitad de los pacientes con sepsis, está fuertemente asociada con la mortalidad<sup>1</sup>.

La mayoría de los pacientes que la desarrollan lo hacen dentro de las primeras 48 horas de evolución. Es un proceso transitorio y reversible: los pacientes que sobreviven recuperan su función cardíaca entre los 7 y 10 días<sup>2</sup>. Se desarrolla en aquellos pacientes que denotan una mayor gravedad en lo que se refiere a afectación de mayor número de órganos por la sepsis, así como un estado de daño tisular más acusado<sup>(2)</sup>.

Su fisiopatología se ha estudiado hace más de 30 años. Es debida a la adaptación dinámica del sistema cardiovascular al proceso de la enfermedad, la respuesta del huésped y los efectos de la reanimación, es el resultado de una variedad de trastornos fisiopatológicos, metabólicos, microvasculares, funcionales y anatómicos. Sus mecanismos son múltiples y probablemente actúan sinérgicamente para dar origen a las manifestaciones clínicas propias de esta disfunción, factores inmunometabólicos y neuroendocrinos, alteraciones a nivel del endotelio, sustancias circulantes depresoras del miocardio, disfunción en el manejo intracelular del calcio, activación de la apoptosis, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo han sido planteados en el desarrollo de disfunción miocárdica<sup>(4)</sup>.

Es un cuadro clínico caracterizado por disminución de la contractilidad con baja fracción de eyección (FE), mala respuesta ventricular al aporte de volumen, puede asociarse a dilatación ventricular. Hemodinamicamente se caracteriza por un estado hiperdinámico, con

un gasto cardiaco elevado y resistencias vasculares sistémicas disminuidas, disminución de la precarga causado por aumento de la permeabilidad capilar, sin embargo la circulación coronaria se mantiene normal incluso es alta. Una pérdida severa de resistencia en el contexto de un shock séptico puede resultar en que la fracción de eyección global parezca normal en la ecocardiografía a pesar de la función contráctil ya reducida de los miocitos lo que provoca un enmascaramiento de una miocardiopatía existente <sup>4,5</sup>.

La ecocardiografía se ha convertido en una herramienta importante, que permite la evaluación cualitativa y cuantitativa de la morfología y función cardíaca, constituye la primera línea de técnica no invasiva para la evaluación hemodinámica en pacientes sépticos con alteraciones cardiovasculares y permite la evaluación de los mecanismos involucrados en la sepsis<sup>6</sup>. Los avances recientes en la ecocardiografía en pacientes con sepsis permiten una mejor caracterización de la misma al desenmascarar una disfunción cardíaca grave incluso en presencia de fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada<sup>7</sup>.

Algunos parámetros ecocardiográficos como la onda e' del anillo mitral <8cm/seg, E/e' >8 cm/seg son predictores independientes de mortalidad, marcadores de mal pronóstico, y cuadros más severos. <sup>(1)</sup>.

Con el desarrollo de tecnología de laboratorio sensible, existe un renovado interés en el uso de biomarcadores en la sepsis. La troponina y ProBNP son indicadores potenciales de la disfunción miocárdica, generalmente valores más elevados están en relación con severidad del cuadro, son mayores en los paciente con cuadros más graves y en los que no sobreviven, su unión a variables ecocardiográficas son mejores predictores de mortalidad hospitalaria y la mortalidad al año. Predicen peor pronóstico pero su utilidad en el diagnóstico es limitada. Se ha observado que el péptido natriurético de tipo B (BNP) y N-terminal pro-BNP (NT-proBNP) se asocian con disfunción sistólica ventricular izquierda y ventricular diastólica y derecha en pacientes con miocardiopatía séptica. BNP/NT-proBNP puede predecir la capacidad de respuesta del fluido, y las tendencias de estos péptidos pueden desempeñar un papel en la reanimación de fluidos <sup>8,9</sup>. El propósito de nuestro estudio ha sido evaluar mediante la ecocardiografía la función sistólica y diastólica en pacientes con sepsis y shock séptico para determinar la incidencia de la DMS, así como la relación de esta con la mortalidad y con biomarcadores ProBNP, Troponina I ultrasensible.

## Material y Método

Tipo de investigación Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal con un universo de 54 pacientes con diagnóstico de sepsis y shock séptico de acuerdo a los nuevos criterios establecidos en el Tercer Conceso Internacional de definición de sepsis y shock séptico (Sepsis-3) <sup>(10)</sup> ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) en el período comprendido mayo 2018 - mayo 2019. La muestra estuvo conformada por 32 pacientes excluyéndose a los pacientes con antecedentes de miocardiopatías dilatadas de cualquier etiología, miocardiopatías hipertróficas y restrictivas, antecedentes de cirugía cardiovascular de causa valvular o isquémicas, enfermedades valvulares: insuficiencias y estenosis moderadas o severas, hipertensión pulmonar de cualquier etiología, arritmias crónicas y marcapasos permanentes, pacientes con diagnóstico de cardiopatías congénitas y pacientes con ventanas ecocardiográfica no óptimas para la adquisición de las imágenes. Se les realizó ecocardiograma transtorácico en las primeras 24 horas del ingreso en UCI, repitiéndose cada 24 horas. Las variables clínicas recogidas para el estudio fueron: antecedentes personales (hipertensión arterial, diabetes mellitus), se determinó la escala pronóstica SOFA, causa que llevo al evento séptico (médico o quirúrgico). Se analizaron variables bioquímicas como la troponina I ultrasensible, el ProBNP y lactato en el momento del ingreso, repitiéndose cada 24 horas. El equipo utilizado fue APLIO-300, transductor sectorial de 3.5 MHz. Se realizó evaluación ecocardiográfica a través de las ventanas paraesternal, apical, subcostal (subxifoidea) colocando al paciente en decúbito supino y/o en decúbito lateral según la posibilidad de cada paciente. Todas las mediciones y cálculos fueron realizadas por el mismo ecocardiografista. Por ecocardiografía bidimensional se obtuvieron los diámetros telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo (VI) evaluándose contractilidad global y segmentaria en los 16 segmentos, basándose en la observación del engrosamiento parietal y el movimiento del endocardio de los segmentos miocárdicos. Se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por el método de área-longitud con ecocardiografía bidimensional utilizando el eje apical cuatro cámaras <sup>(11)</sup>. Para la valoración de la función diastólica del VI se siguieron las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular <sup>(12)</sup>, se combinaron las técnicas de Doppler pulsado y Doppler tisular. Utilizando Doppler pulsado y localizando el volumen de muestra a la altura de la punta de los velos de la válvula mitral en diástole, se realizaron registros de la velocidad del flujo transmitral precoz (E) y del flujo

transmitral tardío (A). Se calculó además la relación E/A. Para el cálculo de la velocidad de desplazamiento del anillo mitral e' mediante el doppler tisular se utilizó el eje apical cuatro cámaras, localizando el volumen de muestra del Doppler pulsado (2 mm) en la porción lateral del anillo mitral. Se calculó la relación E/e.'

Se calcularon medidas descriptivas de resumen: media y desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y porcentaje para las cualitativas. Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## **Resultados**

Un total de 54 pacientes ingresaron en el Servicio de Medicina Intensiva del CIMEQ desde mayo 2018 - mayo 2019 con el diagnóstico de sepsis y shock séptico; 32 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión que se establecieron en el estudio. De los cuales 18 pacientes (56.25%) no presentaron DMS, encontrando la DMS en 14 pacientes para un 43.75% de la muestra estudiada. En la tabla.1 se muestran las características de nuestra población donde la edad media del total de la muestra fue de  $65.8 \pm 15.4$  años, la edad media de los pacientes con diagnóstico de DMS fue de  $67 \pm 16.5$  años. El sexo masculino fue el 62.5% de los pacientes estudiados. La presencia de la Diabetes Mellitus como antecedente personal en los pacientes que desarrollaron DMS fue de 42.2% y tuvo significación desde el punto de vista estadístico, la causa médica predominó sobre la causa quirúrgica sin que tuviera implicación estadística. El 57.1% de los pacientes con diagnóstico de DMS presentaron diagnóstico de shock séptico, en relación con los pacientes que no presentaron disfunción miocárdica donde solo el 16.1% tuvieron este diagnóstico para una  $p$  de 0.034. El mayor número de fallecidos se encontraron en los pacientes con diagnóstico de DMS con un 50% del total de los mismos siendo estadísticamente significativo.

Tabla.1 Características de la población estudiada

VARIABLES	Total muestra N=32	Pacientes Sin DMS N=18(56.25%)	Pacientes con DMS N=14(43.75%)	p
EDAD	65.8±15.4	58.8±13.2	67±16.5	0.05
SEXO MASCULINO	20(62.5%)	11(61%)	9 (64.2%)	0.08
SEXO FEMENINO	12(37.5%)	7 (38.8%)	5 (35.7%)	0.23
HTA	25(78.1%)	15(83%)	10 (71.4%)	0.07
DM	10(31.25%)	4 (22.2%)	6 (42.2%)	0.03
CAUSA MÉDICA	19(59.3%)	12(66.6%)	7(50%)	0.8
CAUSA QUIRURGICA	13(37.5%)	7(38.8%)	6(42.8%)	0.77
SEPSIS	21(65.6%)	15(83.3%)	6(42.8%)	0.043
SHOCK SEPTICO	11(34.3%)	3(16%)	8(57.1%)	0.034
FALLECIDOS	11(34.3%)	4(22.2%)	7(50%)	0.04

HTA: Hipertensión arterial, DM: Diabetes Mellitus, DMS: Disfunción miocárdica inducida por sepsis.

Al realizar la valoración ecocardiográfica de los pacientes en los pacientes con DMS el 42.8% presentaba disfunción sistólica ligera durante las primeras 24 horas de estadía en UCI ,el 21,4% disfunción sistólica moderada, solo 1 paciente (7.14%) presentó disfunción sistólica severa y 4 pacientes (28.5%) no presentaron alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo, sin embargo en relación con la función diastólica vemos como todos los pacientes con DMS presentaron afectación de su función diastólica siendo el mayor número de pacientes en los que presentaron disfunción diastólica grado I representando el 78.5 %, el 21.4% restante se clasificó como disfunción diastólica grado II ,estos datos se muestran en la tabla .2

Tabla 2. Clasificación ecocardiográfica de la función ventricular de los pacientes con DMS durante las primeras 24 h de estancia en UCI.

	<b>DIA 1 (N =14)</b>
<b>FUNCIÓN SISTÓLICA VI (FEVI)</b>	
Normal, n (%)	<b>4 (28.5%)</b>
Disfunción leve, n (%)	<b>6 (42.8%)</b>
Disfunción moderada, n (%)	<b>3 (21.4%)</b>
Disfunción severa, n (%)	<b>1 (7.14%)</b>
<b>FUNCIÓN DIASTÓLICA</b>	
Normal n (%)	<b>0</b>
Tipo I n (%)	<b>11 (78.5%)</b>
Tipo II n (%)	<b>3 (21.4%)</b>
Tipo III n(%)	<b>0</b>

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, GRADO I : patrón de retardo de relajación tipo I,GRADO II patrón pseudonormalizado de llenado ventricular .DMS: disfunción miocárdica inducida por sepsis

De los 32 pacientes que formaron parte del estudio; 11 fallecieron (34.3%) de los cuales todos presentaron algún grado disfunción diastólica en la evaluación ecocardiográfica realizada en las primeras veinticuatro horas de su diagnóstico, los resultados ecocardiográficos de estos pacientes estuvieron caracterizados por velocidades de la onda e` significativamente más bajas y relación E/e` con valores más elevados lo que demuestra el deterioro en mayor grado de la función diastólica de los fallecidos en relación con los vivos, estos resultados se observan en la Tabla.3. En cuanto a la función sistólica del VI los pacientes que fallecieron mostraron menores valores de la fracción de eyección del VI, mayores diámetros telediastólicos del ventrículo izquierdo siendo estos estadísticamente significativos al compararlos con los vivos.

Tabla 3. Datos ecocardiográficos en el día 1. Comparación vivos y fallecidos.

Ecocardiograma	Total de pacientes	Vivos	Fallecidos	p
<b>N(%)</b>	N=32(100%)	N=21(65.6%)	N=11 (34.3%)	
<b>Función sistólica</b>				
<b>VTDVI</b>	58±6mm	54±5mm	62±6mm	0.041
<b>FEVI</b>	47.11 ± 12.53%	53.2 ± 8.4%	36.4 ± 9.5%	0.042
<b>Función diastólica</b>				
Onda E	82 ± 23	83 ± 24	80 ± 20	0.62
E/A	1.2 (0.8 - 1.5)	1.2 (0.9 - 1.5)	0.71 (0.8 - 1.4)	0.53
Onda e lateral (cm/s)	10.2 ± 3.2	10.6 ± 3.1	6.9 ± 3.3	0.03
E/e lateral	8.8 ± 3.7	8.4 ± 3.4	10 ± 4.4	0.033

FEVI :fracción de eyección del ventrículo izquierdo ,E/A de llenado mitral ,E/e relación onda E de llenado mitral con onda e del anillo mitral lateral por doppler tisular.

En la tabla .4 se muestran como los pacientes con DMS presentaron mayores puntuaciones en la escala pronóstica SOFA en relación con los pacientes sin afectación miocárdica con una p estadísticamente significativa , se evidencia además como los pacientes con DMS presentaron valores de troponina I , ProBNP y lactato más elevados siendo estos estadísticamente significativos.

Tabla.4 Comparación de Biomarcadores y ESCORE SOFA en pacientes con y sin DMS.

	Total muestra	Pacientes Sin DMS N=18	Pacientes con DMS N=14	p
SOFA	8±3.4	7±3.2	10.2±3.2	0.035
TnI ultrasensible (ng/dl)	32±20.3	19,6±7,1	55.7±23.6	0.02
Pro BNP(pg/ml)	1.456±1.257	723±567	2.345±1.356	0.03
Lactato mmol/l	5±3.7	4±2.5	6±4.5	0.054

DMS: Disfunción miocárdica inducida por sepsis; SOFA:sequential organ failure assessment;TnI :Troponina I,Pro BNP:Propeptido natriurético auricular.

## Discusión

A más de treinta años desde su primera descripción por Parker y colaboradores, continua existiendo cierta controversia respecto a la importancia clínica de la DMS, su impacto en la mortalidad y los parámetros más fiables para su medición<sup>2</sup>. Algunos autores refieren que se desconoce actualmente el grado de coherencia fisiológica que tienen los índices más comúnmente utilizados para medir la función cardíaca<sup>2</sup>.

Analizando los datos demográficos de nuestro estudio vemos que estos concuerdan en parte de los estudios realizados por otros autores<sup>13</sup> y con nuestro estudio previo<sup>1</sup> donde se demuestra que el mayor por ciento de los pacientes con diagnóstico de DMS eran los pacientes más añosos con una edad media de  $67 \pm 16.5$ , con predominio de sexo masculino, otros autores plantean todo lo contrario publicando resultados donde los pacientes con DMS son pacientes más jóvenes<sup>6</sup>. Un metanálisis realizado por Huang et al<sup>14</sup> con a más de 700 pacientes jóvenes concluyo que estos son más propensos a sufrir disfunción sistólica en la sepsis al compartir características comunes con el síndrome de Takotsubo<sup>14</sup>. De igual manera creemos que es un aspecto para seguir investigando, nuestro número de pacientes es pequeño por lo que los resultados de nuestro estudio pudieran tener relación con el tamaño de la muestra, no obstante creemos que los pacientes de mayor edad tienen más comorbilidades asociadas, mas factores de riesgo que pudieran explicar la presencia de DMS en este grupo de pacientes.,

Los antecedentes médicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus y miocardiopatía isquémica son más propensos a presentar DMS según algunos estudios<sup>14</sup>, la función diastólica ventricular izquierda, como un componente importante de la función diastólica cardíaca, está claramente relacionada con la edad, hipertensión, diabetes e hipertrofia ventricular, en nuestro estudio tuvo significación estadística la presencia de diabetes mellitus en los pacientes que desarrollaron disfunción miocárdica durante el evento séptico, lo cual creemos que este en relación con el daño microvascular y endotelial que provoca esta entidad.

Sobre el origen de la sepsis sea de causa médica o quirúrgica si pudo influir en la aparición de DMS, los resultados reflejan que no hubo asociación, algunos autores han obtenido el mismo resultado<sup>2</sup>, otros sin embargo la causa más frecuente es quirúrgica tal vez debido al

tipo de paciente que se emplea en el estudio, de igual forma no existe nada concluyente en este aspecto hasta este momento.

Los pacientes con DMS tienen una escala SOFA significativamente superior a los que no la desarrollan. Esto se ha observado en el estudio anteriormente citado publicado por Pulido et al, y denotaría la presencia de la DMS dentro de un mayor número de fallo de órganos<sup>13</sup>, nuestro estudio coincide que este resultado, nuestros pacientes que fueron diagnosticados con DMS presentaron valores de la escala de SOFA de  $10.2 \pm 3.2$  con una  $p = 0.035$ , hecho que demuestra el planteamiento por muchos autores de que la DMS es una de las manifestaciones de mayor relevancia clínica en la sepsis y una de las disfunciones orgánicas que más precozmente ocurre en el shock séptico<sup>14</sup>.

Aunque los primeros trabajos publicados sobre MS estimaron una incidencia del 60%, algunos de los últimos estudios la sitúan entre un 26% y un 27,7%<sup>2</sup>. En nuestro trabajo la DMS representó un 43.75% de la muestra estudiada, bastante elevada en relación con otros autores, la baja incidencia reportada por estos autores es debido a que en muchos de estos trabajos el diagnóstico de miocardiopatía séptica se basa solamente en la alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo y excluyen la diastólica, realizan la evaluación de la DMS en las primeras 24h de ingreso sin repetir nuevamente el estudio, sin embargo existen autores que la evalúan durante los 2 ó 3 primeros días<sup>13</sup> elevándose el porcentaje de incidencia en estos estudios. El presente trabajo, combina la disfunción sistólica y diastólica del VI aisladas o combinadas y se evalúa desde el punto de vista ecocardiográfico cada 24 horas teniendo mayor probabilidad de identificar las alteraciones cardíacas que se presenten en cualquier momento después del ingreso, Boissier et al.<sup>5</sup> demostró que existe la disfunción miocárdica tardía que ocurre a partir de las 24h sobre todo cuando se normaliza la poscarga de VI<sup>2</sup>.

En el estudio publicado por Pulido et al<sup>13</sup>, que es uno de los de mayor número de pacientes, la incidencia de DMS fue del 64%. Utilizaron como definición de DMS el presentar cualquiera de las siguientes: disfunción sistólica de VI, disfunción diastólica de VI o disfunción sistólica de VD. Sin embargo estamos claros de que la alta incidencia de la disfunción diastólica en la población general añosa, con comorbilidades y en los enfermos críticos, hace muy difícil demostrar que esta pueda ser atribuida a la sepsis<sup>1,2</sup>.

Martin et al en 2019<sup>4</sup> propusieron las principales características de la miocardiopatía inducida por sepsis con el objetivo de lograr más uniformidad en el diagnóstico y disminuir la variación de los porcentajes de incidencia reportados hasta el momento: dilatación ventricular izquierda

con presión de llenado ventricular izquierda normal/ baja presión de llenado, reducción de contractilidad ventricular, disfunción ventricular derecha (RVD)/disfunción ventricular izquierda (sistólica/diastólica) con menor capacidad de respuesta al volumen<sup>4</sup>.

#### Disfunción sistólica ventrículo izquierdo (DSVI)

Numerosos estudios que relacionan la disfunción miocárdica sistólica con mayor mortalidad. Según los resultados estadísticos incompletos actuales, la morbilidad de la DSVI en pacientes con sepsis está entre el 12% y el 60%<sup>14</sup>. La DSVI fue el primer foco de investigación sobre el corazón en la sepsis. Lo que Parker y otros encontraron en 1984 fue un hito. Entre los 20 pacientes con sepsis que estudiaron, el 50% había disminuido la función sistólica ventricular izquierda. Sin embargo, la razón de la disminución de la función sistólica no tenía explicación en ese momento<sup>14</sup>.

La fracción de eyección es el parámetro más comúnmente usado para la evaluación de la función sistólica del VI. En nuestro estudio el 71.34% de los pacientes con diagnóstico de DMS presentaban algún grado de alteración en la función sistólica en la evaluación ecocardiográfica realizada en el primer día de su estancia en la UCI: 6 (42.8%) presentaba disfunción sistólica ligera del VI, 3 (21.4%) disfunción sistólica moderada del VI y solo 1 (7.14%) disfunción severa, con función sistólica normal 4 pacientes (28.5%) esta función normal concuerda con algunos estudios que reportan la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo puede estar preservada en pacientes sépticos y que esta «aparente normalidad» en la FEVI es consecuencia de dilatación compensadora de cavidades cardiacas, principalmente de ventrículo izquierdo o pudiera ser evidenciarse algún grado de afectación con el uso luego de vasopresores, como se evidencio en nuestro estudio en la evolución de estos pacientes con aparente normalidad en la función sistólica del VI.<sup>1</sup>

La presencia de DSVI en pacientes con shock séptico fue estadísticamente significativa (87.5%) coincidiendo con la estadística mundial reportada por los autores<sup>2</sup> y en nuestro estudio previo<sup>1</sup>. Por otro lado los fallecidos eran los pacientes con menores valores en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y poseían del VI más dilatados en relación con los sobrevivientes.

Los estudios iniciales de Parker y Jardin sugieren que la disfunción miocárdica inicial presente en la sepsis se asocia a mejor sobrevida<sup>1</sup>. Estudios posteriores con ecocardiografía no lo han confirmado. La presencia de disfunción sistólica del VI y su asociación con el mal pronóstico de los pacientes resulta controversial. Vieillard-Baron y cols encontraron que la hipoquinesia del VI no estaba asociada a un peor pronóstico ;según estos autores la

disfunción sistólica del VI sería una característica general en el shock séptico pero quedaría enmascarada inicialmente en los pacientes más graves los cuales presentan mayor vasodilatación periférica por lo tanto una menor postcarga del VI, el empleo de drogas vasoactivas en la etapa inicial pudiera desenmascarar la disfunción sistólica al incrementar las resistencias vasculares periféricas. Sin embargo Furian y cols demostraron que existía un peor pronóstico en aquellos pacientes que presentaban disfunción sistólica del VI. Un estudio actual realizado por Miceck y cols encontraron un aumento de la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica del VI<sup>1,2</sup>. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo coinciden con estos autores en los que la existencia de DSVI si tiene relación con la mortalidad y el mal pronóstico de los pacientes con sepsis y shock séptico.

En la actualidad, el mecanismo de DSVI en sepsis se basa en la influencia de efectos de carga y efectos de sustancias depresoras del miocardio en la función sistólica VI<sup>15,16</sup>. El DSVI se explica sobre la base de la teoría del acoplamiento entre la contractilidad ventricular izquierda y la postcarga del VI, por efectos metabólicos y cambios estructurales y funcionales inducidos por endotoxinas del corazón<sup>17</sup>.

#### Disfunción diastólica ventrículo izquierdo (DDVI)

La DDVI es cada vez más reconocida en la práctica moderna y se observa que tiene una prevalencia de 20 - 57% en pacientes sépticos<sup>2,14</sup>. La principal consecuencia fisiológica de la disfunción diastólica es el incremento en las presiones de llenado, se caracteriza por una alteración progresiva de la relajación y de la complianza del VI, en los sobrevivientes estas anormalidades se recuperan<sup>1</sup>.

La presencia de DDVI puede complicar el manejo hemodinámico de los pacientes con sepsis o shock séptico debido a la pobre respuesta a la administración de fluidos en estos pacientes, el balance positivo de fluidos en la resucitación puede agravar la congestión pulmonar y el edema pulmonar no cardiogénico pudiendo empeorar también la hipertensión pulmonar y la hipoxia. Mahjoub y colaboradores demostraron que un incremento significativo de la relación E/è después de la administración de volumen caracterizaban pacientes que no respondían al volumen administrado con incremento de las presiones de llenado ventricular izquierdo<sup>1,4</sup>. Al realizar la evaluación ecocardiográfica de la función diastólica en el primer día, los 14 pacientes con diagnóstico de DMS, el 100% presentaba alteraciones en la función diastólica. La DDVI grado I estuvo presente en 11 (78.5%) y el diagnóstico de DDVI grado II (patrón pseudonormalizado de llenado ventricular) en 3 pacientes para (21.4%). Es importante recalcar que cuando se definen los valores normales de las

velocidades y los intervalos de tiempo del flujo mitral, la edad del sujeto es un factor importante a considerar al incrementarse la edad, disminuyen la velocidad del flujo E y el cociente E/A, mientras que la velocidad de la onda A se incrementan. Los valores normales acorde a la edad del sujeto están bien establecidos. Las modificaciones relacionadas con la edad en los parámetros de función diastólica, pueden representarse como un retardo en la relajación miocárdica (Disfunción diastólica Grado I)<sup>12</sup>. Con la edad, la velocidad  $e'$  disminuye, mientras que la velocidad  $a'$  y el cociente  $E/e'$  se incrementan<sup>12</sup>. Las velocidades anulares mitrales pueden ser utilizadas para realizar inferencias sobre la relajación del VI y junto a la velocidad pico E mitral (con cociente  $E/e'$ ) pueden ser empleadas para predecir las presiones de llenado del VI. Para arribar a conclusiones confiables, es importante considerar la edad de un paciente dado, la presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular, u otras anomalías notadas en el ecocardiograma<sup>12</sup>. Por todo lo anterior explicado la presencia de DDVI grado I en el 78.5% en la evaluación ecocardiográfica realizada al ingreso no podemos asegurar que sea causado por la sepsis o shock séptico pues constituye un hallazgo frecuente en pacientes mayores de 60 años, la realización previa de ecocardiograma pudiera ayudar en este aspecto, no obstante debemos destacar que DDVI grado II que refleja mayor deterioro de la función diastólica se asoció a los cuadros sépticos más complicados predominando en el shock séptico y en los pacientes fallecidos, en estos pacientes los hallazgos ecocardiográficos estuvieron caracterizados por velocidades de la onda  $e'$  más disminuidas y relación del cociente  $E/e'$  más alta hechos que demuestran el compromiso importante de la función cardíaca con presiones de llenado ventricular más elevadas, con pobre respuesta al tratamiento en la etapa de resucitación. Recientemente ha sido demostrado que la obtención de la onda  $e'$  a nivel del anillo mitral mediante doppler tisular es un predictor independiente de mortalidad en la sepsis<sup>1,14</sup>. La relación entre  $E/e'$  ha sido considerado como predictor independiente de supervivencia hospitalaria, Numerosos autores han utilizado la reducción de la velocidad de la onda  $e'$  y el incremento de la relación  $E/e'$  para evaluar el grado de disfunción diastólica del VI la cual es común en los pacientes con sepsis<sup>14</sup>.

Por lo tanto, la mejora de la función diastólica puede reducir la mortalidad de los pacientes con sepsis<sup>14</sup>. Todavía es necesario realizar más investigaciones para determinar la diferencia en la morbilidad de la DDVI entre la sepsis y la población general, estudios recientes sugieren que la disfunción diastólica es un componente importante de la disfunción miocárdica en la sepsis y que puede ser un predictor independiente de la mortalidad. Nuestro

estudio concuerda con estos resultados, la DDVI se asoció con el pronóstico de nuestros pacientes. Si las disfunciones sistólicas y diastólicas son componentes separados de la disfunción miocárdica o representan piezas del mismo proceso deben evaluarse más a fondo en estudios futuros<sup>14</sup>.

La mortalidad de nuestro estudio de los pacientes con DMS fue de 34.3% lo cual tuvo significación estadística. Aunque existe un debate en la literatura sobre la repercusión, en términos de mortalidad, de la aparición de DMS, estudios recientes la consideran un factor de mal pronóstico <sup>1, 2,14</sup>.

La ecocardiografía formal requiere una adquisición e interpretación experta por lo que un biomarcador para detectar la DMS temprana sería valioso. Las troponinas y ProBNP y lactato <sup>18,19</sup> son indicadores potenciales de la disfunción miocárdica, generalmente sus valores más elevados están en relación con severidad del cuadro, pueden facilitar la detección de pacientes de alto riesgo y como monitorización de la respuesta al tratamiento, su unión a variables ecocardiográficas son mejores predictores de mortalidad hospitalaria y la mortalidad al año<sup>9</sup>. En algunos estudios la elevación del ProBNP era un mejor predictor de mortalidad que las troponinas. Sus valores son más elevados en lo paciente que no sobreviven al evento séptico. La disfunción diastólica del VI y la dilatación del VD, son los parámetros ecocardiográficos que se correlacionan con mayor incremento de la troponina<sup>20-22</sup>.

Existe un estudio en la literatura, en el que se incluyeron 93 pacientes, que propone que la elevación los péptidos natriuréticos puede ser un marcador bioquímico fiable para predecir a aquellos pacientes que desarrollarán DMS<sup>9</sup>. En el presente trabajo, los valores de los péptidos natriuréticos y troponina I ultrasensible así como también el lactato en los pacientes con DMS han sido mayores que en los que no la presentaron alcanzando significación estadística.

Lin et al. demostró que BNP se correlacionó con la gravedad de la disfunción diastólica LV en pacientes sépticos <sup>8,9</sup>. A pesar de las sugerencias de una correlación con la mortalidad, el papel del BNP en los resultados de mortalidad y el pronóstico durante la sepsis necesita una evaluación adicional en estudios prospectivos más amplios <sup>9</sup> y su uso junto con otros datos clínicos puede definir un papel más claro para los biomarcadores en la sepsis <sup>8,9</sup>.

## **Conclusiones**

- La ecocardiografía proporciona en tiempo real imágenes de alta resolución de estructuras cardiacas de tal forma que se obtiene información anatómica y funcional del corazón.
- La DMS es frecuente, y dentro de ella la disfunción diastólica es la de mayor incidencia. La DMS se desarrolla en aquellos pacientes que denotan una mayor gravedad en lo que se refiere a afectación de mayor número de órganos por la sepsis, así como un estado de daño tisular más acusado traduciéndose en una mayor puntuación de las escalas de gravedad
- En relación a las variables de la función diastólica: las menores velocidades de la onda e', y el valor del cociente entre E/e' más alto tuvieron relación con la mortalidad de los pacientes.
- En relación a las variables de la función sistólica: los valores disminuidos de la FEVI y los VTDVI más elevados influyeron significativamente en la mortalidad de los pacientes.
- Los pacientes con diagnóstico de DMS presentaron valores más elevados de ProBNP troponina I y lactato en relación con los pacientes que no la presentaron. Los niveles plasmáticos de ProBNP y troponina I muestran una importancia obvia en la evaluación del pronóstico, la gravedad y la mortalidad de los pacientes con DMS.

### **Bibliografía**

1. Quevedo Y, Pérez G, Anselmo A, et al. Evaluación de la función ventricular sistólica y diastólica por ecocardiografía en pacientes sépticos. Invest. Medicoquir 2020 (enero-abril); 12 (1) ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162.
2. Narváez I. et al. Incidence and evolution of sepsis-induced cardiomyopathy in a cohort of patients with sepsis and septic shock. Med Intensiva.2018;42(5):283-291.<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.08.008>.
3. Quevedo Y, Pérez G, Anselmo A, et al. El corazón en la sepsis Invest. Medicoquir 2020 (mayo-agosto); 12 (2) ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162.
4. Martin L, Derwall M, Al ZS, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications. Chest 2019; 155:427–437. doi: 10.1016/j.chest.2018.08.1037. [PubMed] [Google Scholar]
5. Boissier F, Razazi K, Seemann A, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: The role of loading conditions. Intensive Care Med, 43 (2017), pp. 633-642 <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-017-4698-z> | Medline
6. Rolando G, Espinoza E.D, Avid E, et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock.Rev Bras Ter Intensiva., 27 (2015), pp. 333-339 <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507X.20150057> | Medline

7. Prabhu M.M, Yalakala S.K, Shetty R,etal. Prognosis of left ventricular systolic dysfunction in septic shock patients. J Clin Diagn Res., 9 (2015), pp. OC05-OC08 <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2015/10812.5640> | Medline
8. Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, et al. Role of admission troponin-T and serial troponin-T testing in predicting outcomes in severe sepsis and septic shock. J Am Heart Assoc. 2017;6(9). pii: e005930. [ Links ]
9. Pandompatam G, et al. The role of natriuretic peptides in the management, outcomes and prognosis of sepsis and septic shock, Rev. bras. ter. intensiva vol.31 no.3 São Paulo July/Sept. 2019 Epub Oct 14, 2019 <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20190060>.
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315: 801-10.
11. Lang, R et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28:1-39.
12. Nagueh S, et al. Recommendations for the evaluations of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging J Am Soc Echocardiogr 2016; 29:277-314.
13. Pulido J.N , Afessa B,. Masaki M, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. Mayo Clin Proc, 87 (2012), pp. 620-628 <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.018> | Medline
14. Wang J, Wang XT, Liu DW, Zhang HM, Su LX. Induction and deduction in sepsis-induced cardiomyopathy: five typical categories. Chin Med J (Engl). 2020; 133(18):2205-2211. doi:10.1097/CM9.0000000000000929
15. Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. Intensive Care Med 2019; 45:657–667. doi: 10.1007/s00134-019-05596-z. [PubMed] [Google Scholar]
16. Vallabhajosyula S, Wang Z, Murad MH, et al. Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2020;4(1):50-64. Published 2020 Jan 8. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2019.10.008.
17. R. Sato, M. Nasu. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. J Intensive Care, 3 (2015), pp. 48 <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0112-5> | Medline

18. Zhou X, Liu D, Su L, Yao B, et al. Use of stepwise lactate kinetics-oriented hemodynamic therapy could improve the clinical outcomes of patients with sepsis-associated hyperlactatemia. *Critical Care.*, 21 (2017), pp. 33 <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1617-1> | Medline.
19. Landesberg G, Levin P.D, Gilon D, et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: No correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest.*, 148 (2015), pp. 93-102.
20. Kotecha AA, Vallabhajosyula S, Apala DR, Frazee E, Iyer VN. Clinical outcomes of weight-based norepinephrine dosing in underweight and morbidly obese patients: a propensity-matched analysis. *J Intensive Care Med.* 2018;885066618768180. [ Links ] .
21. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Kotecha AA, et al. Development and performance of a novel vasopressor-driven mortality prediction model in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):112. [ Links ]
22. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, et al. New-onset heart failure and mortality in hospital survivors of sepsis-related left ventricular dysfunction. *Shock* 2018; 49:144–149. doi: 10.1097/SHK.0000000000000952.