

.DISFUNCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES SÉPTICOS

ANDRÉS EDUARDO ESPINOSA PEÑA

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN
BUCARAMANGA**

2017

DISFUNCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES SÉPTICOS

ANDRÉS EDUARDO ESPINOSA PEÑA

Trabajo de investigación para optar por el título de
Especialista en anestesiología y reanimación

Director

HÉCTOR JULIO MELÉNDEZ FLÓREZ

Especialista en Anestesiología y Reanimación

Especialista en Cuidado Intensivo

Especialista en Docencia Universitaria

Magister Epidemiólogo

Codirector

DIEGO TORRES DUEÑAS

MsC, PhD en Farmacología

Director del Grupo de Investigación Mediadores Inflamatorios y Enfermedad

Universidad Autónoma de Bucaramanga

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN

BUCARAMANGA

2017

TABLA DE CONTENIDO

	Pàg.
INTRODUCCIÓN	14
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	15
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA	15
1.3 JUSTIFICACIÓN	15
2. MARCO TEÓRICO	17
2.1 DEFINICIÓN DE SEPSIS	17
2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA INDUCIDA POR SEPSIS	17
2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA EN SEPSIS	18
2.3.1 Mecanismos de disfunción cardíaca inducida por sepsis	18
2.3.2 Cambios circulatorios y microvasculares	18
2.3.3 Cambios metabólicos	19
2.3.4 Disregulación autonómica	19
2.3.5 Disfunción mitocondrial	20
2.3.6 Mecanismos inflamatorios en la disfunción cardíaca	20
2.3.7 Disfunción contráctil miocárdica	21
2.4 EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA INDUCIDA POR SEPSIS	22
2.4.1 Evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo	22

2.4.2 Evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho	23
2.4.3 Evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo	24
2.5 BIOMARCADORES EN LA DISFUNCIÓN CARDÍACA EN SEPSIS	25
2.5.1 Troponinas I y T	25
2.5.2 Péptido natriurético cerebral (BNP)	25
3. ESTADO DEL ARTE	27
4. OBJETIVOS	29
5. METODOLOGÍA	30
5.1 TIPO DE ESTUDIO	30
5.2 POBLACIÓN BLANCO	30
5.3 POBLACIÓN ELEGIBLE	30
5.3.1 Criterios de inclusión	31
5.3.2 Criterios de exclusión	31
5.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA	31
5.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES	31
5.5.1 Variables resultado	31
5.5.2 Variables cualitativas	32
5.5.3. Variables cuantitativas	32
5.6 PROCEDIMIENTO	33
5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
6. ASPECTOS ÉTICOS	35
7. PRESUPUESTO	36
8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	37
9. RESULTADOS	38

9.1 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DISFUNCIÓN CARDÍACA	43
9.1.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo	43
9.1.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo	45
9.2 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE DISFUNCIÓN CARDÍACA	46
9.3 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN LA COHORTE DE PACIENTES SÉPTICOS	47
9.4 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN EL GRUPO DE PACIENTES CON SEPSIS SEVERA	50
9.5 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO	52
10. DISCUSIÓN	55
11. CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA	65
ANEXOS	75

LISTA DE TABLAS

	Pàg.
Tabla 1. Presupuesto del proyecto.	36
Tabla 2. Cronograma de actividades.	37
Tabla 3. Características de los pacientes.	39
Tabla 4. Características clínicas.	41
Tabla 5. Características microbiológicas.	42
Tabla 6. Análisis bivariado de los biomarcadores cardíacos en disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.	43
Tabla 7. Análisis bivariado de las características fisiológicas y ecocardiográficas en disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.	44
Tabla 8. Análisis bivariado de las características fisiológicas y ecocardiográficas y FEVI < 40%.	45
Tabla 9. Análisis bivariado de las características fisiológicas y ecocardiográficas y troponina I elevada.	46
Tabla 10. Análisis bivariado de las variables bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad.	48
Tabla 11. Análisis bivariado de las variables continuas bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad.	49
Tabla 12. Análisis de regresión logística multivariado de mortalidad.	50
Tabla 13. Análisis bivariado de las variables bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis severa.	51
Tabla 14. Análisis de regresión logística multivariado de mortalidad en pacientes con sepsis severa.	52
Tabla 15. Análisis bivariado de las variables bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad en el grupo de pacientes con choque séptico.	53
Tabla 16. Análisis de regresión logística multivariado de mortalidad en pacientes con choque séptico.	54

LISTA DE FIGURAS

	Pàg.
Figura 1. Clasificación de la sepsis.	41

LISTA DE ANEXOS

	Pàg.
Anexo A. Carta Comité de Ética en Investigación FOSCAL.	76

RESUMEN

TÍTULO: DISFUNCIÓN CARDÍACA EN PACIENTES SÉPTICOS*.*

AUTOR: ANDRÉS EDUARDO ESPINOSA PEÑA.**

Palabras claves: sepsis, ecocardiografía, biomarcadores, disfunción ventricular izquierda, mortalidad.

DESCRIPCIÓN:

Objetivo: Determinar mediante ecocardiografía y biomarcadores cardíacos la presencia de disfunción cardíaca en pacientes sépticos (DCS). Además describir la mortalidad y su asociación con las variables ecocardiográficas y bioquímicas estudiadas.

Métodos: Estudio de cohorte descriptivo y analítico anidado en dos cohortes: proyecto Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis por sus siglas en inglés MMACDyS. Y el proyecto Valor Pronóstico de Marcadores Serológicos, Genéticos y Ecocardiográficos para Mortalidad en Pacientes Sépticos (G-SEPSIS). Se definió disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) como una fracción de eyección del VI (FEVI) < 50%, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) por medio de la alteración de la velocidad diastólica temprana en el anillo mitral (e') según edad. DCS por biomarcadores como una troponina I (TnI) ≥ 0.17 ng/ml o valor de NT-proBNP elevado según sexo y edad.

Resultados: El estudio incluyó 662 pacientes. La DSVI se presentó en el 13.03% (n=62), la DDVI en el 56.4% (n=70). La DCS evaluada por biomarcadores fue del 74.3% (n=491) mediante NT-proBNP y de 15% (n=95) para valores de TnI ≥ 0.17 ng/ml. La mortalidad fue del 13.6% (n=90). El análisis de regresión logística multivariado demostró, que la edad [OR 1.03, IC95% (1.01 - 1.06) y p < 0.0001], la troponina I [OR 5.95, IC95% (3.12 - 11.36) y p < 0.0001] y la creatinina [OR 2.76, IC95% (1.39 - 5.46) y p 0.0004] fueron predictores independientes de mortalidad.

Conclusiones: El estudio ecocardiográfico y de biomarcadores para evaluar DCS es un método diagnóstico útil. La troponina I, la edad y la creatinina se asociaron de forma independiente con mortalidad en la cohorte de pacientes sépticos.

*Trabajo de Grado

** Universidad Industrial De Santander, -Escuela De Medicina, Departamento De Cirugia, Especialización En Anestesiología Y Reanimación. Director: MELÉNDEZ FLÓREZ Héctor Julio. Especialista en Anestesiología y Reanimación, Especialista en Cuidado Intensivo, Especialista en Docencia Universitaria, Magister Epidemiólogo

ABSTRACT

TITLE: CARDIAC DYSFUNCTION IN SEPTIC PATIENTS.**

AUTHOR: ANDRÉS EDUARDO ESPINOSA PEÑA**. **

KEY WORDS: SEPSIS, ECHOCARDIOGRAPHY, BIOMARKERS, LEFT VENTRICULAR DYSFUNCTION, MORTALITY.

DESCRIPTION:

Objective: To determine the presence of cardiac dysfunction in septic patients (CDS) using echocardiography and cardiac biomarkers. Additionally, to describe the mortality and its association with the echocardiographic and biochemical variables studied.

Methods: Descriptive and analytical study nested in two cohorts: Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis MMACDyS and the project Prognostic Value of Serological, Genetic and Echocardiographic Markers for Mortality in Septic Patients (G-SEPSIS). Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) was defined as a left ventricular ejection fraction (LVEF) <50%, left ventricular diastolic dysfunction (LVDD) by altering the early diastolic velocity in the mitral annulus (e') according to age. CDS was defined by biomarkers as troponin I (TnI) ≥ 0.17 ng / ml or NT-proBNP value heightened by sex and age.

Results: The study included 662 patients. The LVSD was present in 13.03% (n = 62), the LVDD in 56.4% (n = 70). The CDS evaluated by biomarkers was 74.3% (n = 491) by NT-proBNP and 15% (n = 95) for TnI values ≥ 0.17 ng / ml. Mortality was 13.6% (n = 90). The multivariate logistic regression analysis showed that age [OR 1.03, 95% CI (1.01 - 1.06) and p <0.0001], troponin I [OR 5.95, CI 95% (3.12 - 11.36) and p <0.0001], and creatinine [OR 2.76, 95% CI (1.39 - 5.46) and p 0.0004] were independent predictors of mortality.

Conclusions: The echocardiographic and biomarkers study to evaluate CDS is a useful diagnostic method. Troponin I, age and creatinine were independently associated with mortality in the cohort of septic patients.

*Degree Paper

** Universidad Industrial De Santander, -Escuela De Medicina, Departamento De Cirugia, Especialización En Anestesiología Y Reanimación. Director: MELÉNDEZ FLÓREZ Héctor Julio. Especialista en Anestesiología y Reanimación, Especialista en Cuidado Intensivo, Especialista en Docencia Universitaria, Magister Epidemiólogo

A Dios

*Quien me ha dado las fuerzas y la sabiduría
para alcanzar este sueño.*

A mi esposa

*por su amor, apoyo y compañía incondicional.
A nuestros hijos Juan Andrés y Emmanuel.*

A mis padres

*Quienes con su esfuerzo y dedicación
me han impulsado a lograr mis objetivos.*

A mis maestros y compañeros

*por acompañarme en la realización
de esta meta profesional.*

INTRODUCCIÓN

El estudio de la sepsis se ha convertido en un desafío que ha despertado el interés científico, por conocer cada aspecto involucrado en su desarrollo y progresión. Desde el punto de vista fisiopatológico, el desarrollo y la comprensión de los mecanismos asociados a la sepsis, han permitido no solo modificar la misma definición de sepsis y respuesta inflamatoria sistémica (que incluye signos generales de sepsis, de inflamación, de alteración hemodinámica y de disfunción de órganos), sino también proponer una mejor intervención farmacoterapéutica.

Uno de los factores que ha cobrado gran valor, es el estudio de la disfunción cardiovascular (DCV), dado que se asocia con una alta mortalidad en el paciente séptico. La disfunción cardíaca en sepsis puede ser evaluada por medio de marcadores serológicos e imágenes diagnósticas. Para este fin, se puede realizar la cuantificación de biomarcadores cardíacos como el péptido natriurético cerebral (BNP), las troponinas I y T. La creciente evidencia sugiere la necesidad de cuantificar estos biomarcadores como parte del manejo del paciente con sepsis severa y choque séptico, con la finalidad de evaluar la presencia de disfunción cardíaca de forma oportuna y dirigir el tratamiento más adecuado.

Por su parte, la evidencia actual indica que la ecocardiografía, permite detectar alteraciones en la función cardíaca de los pacientes sépticos de forma temprana y es útil en el monitoreo y manejo hemodinámico. En nuestro medio, no hay estudios realizados con el fin de determinar la presencia de DCV en los pacientes sépticos, por medio del análisis de los biomarcadores cardíacos y la evaluación ecocardiografía.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La ecocardiografía y los biomarcadores serológicos N-terminal pro-péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y troponina I, permiten identificar la presencia de disfunción cardíaca en pacientes sépticos?.

1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA

En pacientes sépticos, la ecocardiografía, el NT-proBNP y la troponina I, son marcadores de disfunción cardíaca en sepsis.

1.3 JUSTIFICACIÓN

La disfunción cardíaca es una complicación en los pacientes sépticos, que empobrece su pronóstico e incrementa la mortalidad. Uno de los retos en este escenario, es poder determinar los elementos que permitan diagnosticar de forma temprana la disfunción cardíaca inducida por sepsis. Es creciente la evidencia que demuestra la utilidad de la ecocardiografía en el diagnóstico de la disfunción cardíaca en pacientes sépticos, además de servir para monitorizar y guiar el manejo hemodinámico. Por otro lado, se sabe que la elevación de los niveles sanguíneos de mediadores como el péptido natriurético cerebral y la troponina I, son marcadores de disfunción cardíaca en la sepsis. En nuestro medio, aún no hay estudios que determinen la presencia de disfunción cardíaca en pacientes sépticos y el rol que juegan la ecocardiografía

y los marcadores serológicos cardíacos en este contexto, a pesar del gran impacto económico y social de esta patología. Por lo anterior, este trabajo de investigación está más que justificado.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN DE SEPSIS

La sepsis es un síndrome que se caracteriza por el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección sospechada o confirmada. En un primer consenso se establecieron los criterios para definir y clasificar la sepsis, además de generar pautas de tratamiento de los pacientes y promover el desarrollo de líneas de investigación¹. Dellinger et al, en el año 2012 dieron a conocer las guías internacionales del manejo de la sepsis severa y el choque séptico en el marco de la campaña sobreviviendo a la sepsis².

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA INDUCIDA POR SEPSIS

La disfunción cardíaca inducida por sepsis es una condición clínica que se asocia a un aumento en la mortalidad de los pacientes, de aquí que esta complicación tenga importancia diagnóstica, terapéutica y pronóstica en el contexto de la sepsis. Desde que Margaret Parker en 1984 reportó que el 65% de pacientes en la fase temprana de la sepsis presentaban disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) significativa, asociado a la presencia de dilatación ventricular izquierda aguda, comprobado por medio de cineangiografía con radionúclidos³; la asociación entre disfunción cardíaca y sepsis ha sido ampliamente investigada. Se ha encontrado que en pacientes con sepsis severa y choque séptico, la disfunción miocárdica se presenta entre el 20% y 50% de los casos^{4, 5}.

2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA EN SEPSIS

La disfunción cardíaca en sepsis puede ser definida como la presencia de un gasto cardíaco inadecuado asociado a una entrega de oxígeno insuficiente como resultado de una disfunción miocárdica. El grado de disfunción cardíaca no solo está relacionado al compromiso de la contractilidad miocárdica sino a las condiciones de precarga y poscarga, de tal manera que por ejemplo, una poscarga disminuida puede enmascarar la presencia de disfunción sistólica del VI. La disfunción cardíaca puede originarse por varios mecanismos y se puede manifestar como una disfunción sistólica del VI en el 60% de los casos, disfunción diastólica del VI (DDVI) que se puede observar en el 50% de los pacientes y disfunción sistólica del ventrículo derecho (DSVD) en el 30% de pacientes⁶.

2.3.1 Mecanismos de disfunción cardíaca inducida por sepsis. La disfunción cardíaca hace parte de las manifestaciones del síndrome de disfunción orgánica múltiple en el escenario de la sepsis. El entendimiento de su fisiopatología y la adecuada correlación con las manifestaciones clínicas y las ayudas diagnósticas, favorecen una intervención terapéutica correcta. La función cardíaca durante la sepsis está alterada debido a cambios en la micro – macrocirculación, disfunción autonómica y depresión miocárdica intrínseca inducida por la inflamación. Los mecanismos de disfunción miocárdica incluyen regulación a la baja de las vías adrenérgicas, alteración del transporte intracelular de calcio y daño en el acople electromecánico a nivel miofibrilar⁷.

2.3.2 Cambios circulatorios y microvasculares. En pacientes con sepsis severa y choque séptico las anormalidades circulatorias se caracterizan por disminución del volumen circulatorio y vasodilatación, lo que se traduce en presiones de llenado cardíaco bajas y gasto cardíaco disminuido que es revertido por la reanimación con fluidos^{8, 9}. El edema miocárdico inducido por fuga capilar

asociada a la inflamación, puede afectar la compliance cardíaca¹⁰. La postcarga también influencia la función cardíaca, de tal manera que la hipertensión pulmonar puede alterar la función cardíaca derecha, mientras que la subsecuente dilatación ventricular derecha puede alterar la función del ventrículo izquierdo (VI)¹¹.

El flujo sanguíneo de la macrocirculación coronaria está aumentado en el paciente con choque séptico establecido, sin embargo el papel de la microcirculación es controvertido. Se han descrito cambios en la microcirculación de corazones de perros endotoxémicos que corresponden a flujo sanguíneo microvascular heterogéneo, edema endotelial y depósito de fibrina intravascular¹². Se ha descrito una interacción entre el endotelio vascular y el miocardio; la producción de óxido nítrico (ON) y eicosanoides por el endotelio, tiene funciones paracrinas en los cardiomiocitos¹³.

2.3.3 Cambios metabólicos. La sepsis se caracteriza por hiperlactatemia, no obstante se ha encontrado en los corazones de pacientes sépticos una extracción neta de lactato entre la sangre arterial y el seno coronario, una disminución en la captación de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres en el miocardio¹⁴. Además se evidencia un incremento en el consumo de oxígeno y la tasa metabólica basal comparada con pacientes con metabolismo normal. Sin embargo, el desarrollo de disfunción multiorgánica se acompaña de una disminución del consumo de oxígeno y la tasa metabólica basal¹⁵.

2.3.4 Disregulación autonómica. La sepsis severa y el choque séptico se caracterizan por una promover una disfunción autonómica, al parecer relacionada a apoptosis en los centros autonómicos cardiovasculares, que preceden al inicio del choque¹⁶. La taquicardia es un síntoma característico de la sepsis e impacta la función cardíaca del paciente séptico; disminuye el tiempo de llenado diastólico del VI, incrementa el consumo miocárdico de oxígeno y puede inducir cardiomiopatía.

2.3.5 Disfunción mitocondrial. Se ha demostrado disfunción en la ultraestructura mitocondrial de los cardiomiocitos de pacientes sépticos. La reducción en el consumo de oxígeno sugiere una alteración en la función respiratoria mitocondrial, en estadios tardíos de la sepsis¹⁷. Además se ha documentado una disminución en la actividad de la cadena respiratoria en animales sépticos. Los mecanismos pueden incluir los efectos inhibitorios de las especies reactivas de nitrógeno y oxígeno en la fosforilación oxidativa y la generación de ATP. Esto se ha relacionado con una producción elevada del superóxido y ON y disminución de los antioxidantes intramitocondriales¹⁸.

2.3.6 Mecanismos inflamatorios en la disfunción cardíaca. Se ha descrito ampliamente el papel del factor de necrosis tumoral alfa (FNT alfa), la interleucina 1beta (IL-1 beta) y la interleucina 6 (IL-6) en la disfunción miocárdica en pacientes sépticos. Además de estas citocinas proinflamatorias, la disfunción cardíaca mediada por endotoxina, depende de la presencia de receptores TLR-4 (Toll-like receptor- 4) y CD14 en la membrana celular. Los TLR-4 deben estar presentes en macrófagos y neutrófilos para causar disfunción cardíaca durante la endotoxemia¹⁹. El ON es responsable de los efectos directos en el tono vascular, la depresión en la respiración mitocondrial y la liberación de citocinas proinflamatorias. La activación de la Óxido Nítrico sintasa-2 (ONs-2) o inducible, deprime la función cardíaca; la regulación de su transcripción está dada por citocinas, antígenos patógenos y factores de transcripción sensibles a estados de oxidorreducción^{20, 21}.

El ON también reacciona con el superóxido (O_2^-) para formar peroxinitrito ($ONOO^-$). Se demostró que el peroxinitrito induce depresión cardíaca retardada e irreversible en un modelo cardíaco²². El ON también induce vasodilatación sistémica y coronaria, facilitando el flujo sanguíneo miocárdico y reduciendo la poscarga cardíaca.

2.3.7 Disfunción contráctil miocárdica. La estimulación beta adrenérgica a corto plazo con catecolaminas, incrementa la frecuencia cardíaca y la contractilidad. Sin embargo la estimulación prolongada y excesiva puede conducir a daño miocárdico por sobrecarga de calcio y necrosis celular²³. Aunque en el paciente séptico se pueden encontrar niveles elevados de catecolaminas, éstas pueden ser auto-oxidadas por el superóxido e inactivadas. Se han descrito varios mecanismos secundarios a la elevación de catecolaminas como son la disminución de la densidad de receptores beta adrenérgicos en los cardiomiocitos, cambios en la señalización intracelular (disminución de proteínas G estimulantes e incremento de las proteínas G inhibitorias) lo que conlleva a disminución de la actividad de la enzima adenilatociclasa y niveles reducidos de adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). Estos mecanismos producen una modificación en las vías de regulación intracelular que controlan el metabolismo miocárdico, así como la contractilidad, relajación y frecuencia cardíaca^{24, 25}.

La endotoxina y las citocinas alteran y suprimen los canales de calcio tipo L en cardiomiocitos aislados de ratas²⁶. Esto se acompaña de una reducción en la concentración sistólica intracelular de calcio y por consiguiente en disminución en la contracción muscular. Además la endotoxina abre los canales de potasio ATP dependientes lo que acorta el potencial de acción y reduce la carga de calcio²⁷.

El receptor de rianodina también está disminuido en modelos sépticos con la consecuente alteración de la liberación de calcio inducida por calcio. Se ha documentado una disminución en la captación diastólica de calcio en el retículo sarcoplásmico en las fases tardías de la sepsis²⁸.

Las metaloproteinasas de matriz extracelular pueden degradar el aparato contráctil y el citoesqueleto lo que se relaciona con disrupción parcial de los miofilamentos en los cardiomiocitos y disfunción contráctil. Además se ha visto en modelos

animales de sepsis una sensibilidad alterada al calcio en las proteínas miofibrilares cardíacas²⁹.

2.4 EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA DISFUNCIÓN CARDÍACA INDUCIDA POR SEPSIS

2.4.1 Evaluación de la función sistólica del ventrículo izquierdo. La evaluación ecocardiográfica de la función sistólica del VI en primera instancia puede hacerse de manera visual observando la porción del borde de endocardio que excursiona hacia el centro del VI y el incremento en el espesor de la pared ventricular durante la contracción³⁰. Por otro lado el uso de la ecocardiografía bidimensional permite una valoración cuantitativa de la función sistólica del VI. Las medidas obtenidas son estimadas en fracciones de la variación del tamaño del VI del fin de diástole al fin de sístole y son referidas a sus diámetros (Fracción de Acortamiento = $[\text{Diámetro telediastólico del VI} - \text{Diámetro telesistólico del VI} / \text{Diámetro telediastólico del VI}] \times 100$), a sus áreas (Cambio Fraccional del Área = $[\text{Área telediastólica del VI} - \text{Área telesistólica del VI} / \text{Área telediastólica del VI}] \times 100$) y a sus volúmenes (Fracción de Eyección = $[\text{Volumen telediastólico del VI} - \text{Volumen telesistólico del VI} / \text{Volumen telediastólico del VI}] \times 100$)³¹.

2.4.1.1 Gasto cardíaco. El volumen sistólico se calcula por medio del estudio doppler del flujo de tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) en ecocardiografía transtorácica en vista de 5 cámaras. El doppler proporciona la integral tiempo-velocidad (ITV) de la sangre que sale del VI; esta integral (distancia) es multiplicada por el área de sección transversal del TSVI calculada (en ETT vista paraesternal eje largo). El producto obtenido es el volumen sistólico, que multiplicado por la frecuencia cardíaca da como resultado el gasto cardíaco³².

Aunque el choque séptico ha sido por mucho tiempo considerado un choque hiperdinámico, hoy día se reconoce un estado hipodinámico caracterizado por una disminución significativa de la función sistólica del VI medida por ecocardiografía (bajo índice cardíaco asociado a una fracción de eyección < 40%-45%) que se puede presentar en el 35% al 60% de los pacientes³³. Esta condición clínica es evidente el primer día en dos-tercios de los pacientes afectados aproximadamente, y en entre el segundo y tercer día en el tercio restante; la recuperación de la función cardíaca toma alrededor de 10 días³⁴. La disfunción miocárdica inducida por sepsis puede estar enmascarada cuando se asocia a vasodilatación y a precarga inadecuada. Se ha observado que el uso de norepinefrina al aumentar la poscarga del VI, desenmascara la disfunción sistólica subyacente, por esta razón la función sistólica del VI debería siempre ser reevaluada posterior a la optimización de la precarga y poscarga del VI.

2.4.2 Evaluación de la función sistólica del ventrículo derecho. La función sistólica del ventrículo derecho (VD) puede afectarse en un tercio de los pacientes con choque séptico^{33, 35}. El hallazgo de dilatación aguda y severa del VD asociado a falla ventricular derecha, guía el enfoque clínica a evaluar la presencia de tromboembolismo pulmonar y ajustar los parámetros de ventilación mecánica como la presión positiva teleespiratoria.

Los componentes de la ecocardiografía que permiten diagnosticar la falla ventricular derecha son la distensión del VD al final de la diástole y el signo de sobrecarga del VD al final de la sístole. Jardin et al, han demostrado que la razón entre el área del VD y el área del VI en la vista de 4 cámaras (apical o subcostal) puede ser utilizada como un marcador de disfunción del VD. La razón normal área VD/área VI es 0,36 a 0,6. La dilatación moderada del VD corresponde a una razón de 0,7 a 0,9 y la dilatación severa del VD corresponde a un área igual o mayor que la del VI³⁶. La comparación ecocardiográfica del VD y VI, facilita la observación de signos de sobrecarga de presión del VD y movimientos paradójicos o anormales

del septum interventricular. La diferencia de presiones en los ventrículos determina la forma (curva o aplanada) y posición (hacia la derecha o izquierda) del septum interventricular. El aumento de presión en el VD produce una prolongación de la sístole del VD en el período de relajación del VI. El gradiente de presión generado en los ventrículos (presión más alta en el VD) hace que el septum se desvíe hacia el VI³⁷. Al completarse la sístole del VD y en el momento en que la presión del VI supera la presión del VD, el septum retorna a su posición normal. En algunos escenarios la falla del ventrículo derecho puede manifestarse solo después de iniciar la ventilación mecánica. Al igual que como ocurre con la disfunción del ventrículo izquierdo, se espera que la falla ventricular derecha regrese a su función normal dentro de 10 días.

2.4.3 Evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo. La evaluación ecocardiográfica de la función diastólica del ventrículo izquierdo puede realizarse mediante el estudio doppler en el anillo mitral y la velocidad de propagación (V_p) del flujo mitral. La disfunción diastólica del VI ha sido demostrada en los pacientes con choque séptico asociada a disfunción sistólica y como una alteración aislada de la relajación del VI^{38, 39}. Varios parámetros derivados del estudio doppler proporcionan un estimado de las presiones de llenado del VI con buena correlación con las mediciones invasivas de la presión de oclusión de la arteria pulmonar en pacientes sépticos⁴⁰. En pacientes bajo ventilación mecánica, Vignon et al, encontraron que la medida lateral $E/e' < 8.0$ o $E/V_p < 1.7$ predice una presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP) menor o igual a 18 mmHg con una sensibilidad de 83% y 80% respectivamente y una especificidad de 88% y 100% respectivamente⁴¹. Boussuges et al, describieron que la relación E/A mitral > 2 predice una POAP > 18 mmHg con un valor predictivo positivo de 100%⁴². La técnica de evaluación ecocardiográfica de la función diastólica con doppler tisular del anillo mitral es considerada independiente de la precarga y es un subrogado de la relajación del VI durante la diástole⁴³.

2.5 BIOMARCADORES EN LA DISFUNCIÓN CARDÍACA EN SEPSIS

2.5.1 Troponinas I y T. Las troponinas conforman un grupo de proteínas reguladoras, específicas de los tejidos musculares, cuya función es mediar la interacción entre la actina y miosina en el proceso de contracción muscular. Las troponinas I (TnI) y T (TnT) son cardiospecíficas y se han utilizado como marcadores de diagnóstico y valor pronóstico en síndrome coronario agudo, miocarditis, trauma cardíaco y complicaciones cardíacas perioperatorias. Por otro lado, concentraciones elevadas de TnT se han encontrado en pacientes con sepsis severa y choque séptico y se han correlacionado con incremento en la mortalidad^{44, 45}.

Se han detectado troponinas elevadas en 12%-85% con media de 43%, de los pacientes con sepsis manejados en UCI⁴⁶. A pesar de esta alta prevalencia de troponinas elevadas en pacientes sépticos, aún no se conocen los mecanismos específicos que puedan explicar esta condición. Como se ha dicho antes, se ha tratado de demostrar una isquemia miocárdica global, sin embargo hay evidencia que indica improbable este mecanismo⁴⁷.

El nivel de troponinas también se ha correlacionado con la duración de la hipotensión y la intensidad de la terapia vasopresora⁴⁵. Se propone entonces la necesidad de realizar una medición de troponinas como parte del manejo del paciente con sepsis severa y choque séptico, para evaluar la presencia de disfunción cardíaca de forma oportuna y su pronóstico⁴⁸.

2.5.2 Péptido natriurético cerebral (BNP). El BNP y su producto inactivo N-terminal (NT-proBNP) son secretados a la sangre en respuesta al alargamiento excesivo de las paredes auriculares y ventriculares o a isquemia miocárdica por los cardiomiocitos^{49, 50}. El BNP ha sido introducido inicialmente para el diagnóstico y estratificación de riesgo de pacientes con falla cardíaca congestiva⁵¹.

Adicionalmente, el BNP es un predictor de muerte y complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria estable, síndrome coronario agudo, embolismo pulmonar y pacientes llevados a cirugía no cardíaca. Varios estudios prospectivos se han desarrollado con el objetivo de investigar el rol del BNP en predecir la mortalidad del paciente séptico, pero han tenido un número limitado de pacientes, usan diferentes puntos de corte y abarcan diferentes resultados clínicos. Un meta-análisis desarrollado por Wang et al, donde buscaban evaluar el valor predictivo de mortalidad del BNP en pacientes con sepsis, les permitió sugerir que niveles elevados de BNP y NT-proBNP pueden ser un predictor de mortalidad. Sin embargo consideran la necesidad de realizar a futuro, más estudios prospectivos para lograr la estandarización de la técnica y el punto de corte, asimismo el valor pronóstico del BNP con otros biomarcadores⁵².

3. ESTADO DEL ARTE

En las últimas tres décadas se ha estudiado de manera notable la sepsis, dada su importancia e impacto como causa de mortalidad en pacientes en estado crítico. Se ha definido la sepsis como un síndrome que comprende una respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección probable o confirmada¹. Esta patología se ha convertido en un desafío que ha despertado el interés científico, por conocer cada aspecto involucrado en su desarrollo y progresión. Sin embargo, aún no son claros varios aspectos; así por ejemplo la definición de sepsis ha sufrido varias modificaciones, con el propósito de hacerla más específica^{1, 2}. Por otro lado, desde el punto de vista fisiopatológico, el desarrollo y la comprensión de los mecanismos asociados a la sepsis, han permitido no solo modificar la misma definición de sepsis y respuesta inflamatoria sistémica (que incluye signos generales de sepsis, de inflamación, de alteración hemodinámica y de disfunción de órganos)², sino también proponer una mejor intervención farmacoterapéutica. Uno de los factores que ha cobrado gran valor, es el estudio de la disfunción cardiovascular (DCV), toda vez que se asocia con una alta mortalidad en el paciente séptico. Se sabe que la DCV se puede explicar por un deterioro en la capacidad de contracción miocárdica (disfunción cardíaca) y por una disminución de la resistencia vascular periférica (disfunción vascular)^{47, 53}.

La disfunción cardíaca en sepsis puede ser evaluada por medio de marcadores serológicos e imágenes diagnósticas. Para este fin, se puede realizar la cuantificación de biomarcadores cardíacos como el péptido natriurético cerebral (BNP), las troponinas I y T. La creciente evidencia en este aspecto a nivel mundial sugiere la necesidad de cuantificar estos biomarcadores como parte del manejo del paciente con sepsis severa y choque séptico, con la finalidad de evaluar la presencia de disfunción cardíaca de forma oportuna y dirigir el tratamiento más

adecuado para cada paciente⁴⁸, no obstante en nuestro medio, no hay estudios que evalúen el comportamiento de estos biomarcadores y su asociación con la DCV en los pacientes sépticos.

Por su parte, la evidencia actual indica que la ecocardiografía permite detectar alteraciones en la función cardíaca de los pacientes sépticos de forma temprana y es útil en el monitoreo y manejo hemodinámico del paciente séptico crítico^{33, 54, 55}. Sin embargo, la mayoría de estos estudios son realizados con tamaños de muestra pequeños y criterios de inclusión no estandarizados. En nuestro proyecto se analizarán parámetros ecocardiográficos estructurales y funcionales que nos permitirán tener una evaluación más completa de la función sistólica y diastólica del corazón y poder determinar si se asocian a disfunción cardíaca.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la presencia de disfunción cardíaca en pacientes sépticos, por medio de estudio ecocardiográfico y marcadores bioquímicos.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a través de ecocardiografía bi-dimensional la presencia de disfunción cardíaca en pacientes sépticos.
- Establecer por medio de los valores séricos de troponina I, N-Terminal pro-peptido natriurético cerebral (NT-proBNP) la presencia de disfunción cardíaca en pacientes sépticos.
- Determinar si existe asociación significativa entre los hallazgos en la ecocardiografía bi-dimensional y la disfunción cardíaca en pacientes sépticos.
- Determinar si existe asociación significativa entre los niveles de troponina I y NT-proBNP y la disfunción cardíaca en pacientes sépticos.
- Determinar si existe asociación significativa entre la mortalidad y los hallazgos ecocardiograficos y biomarcadores cardíacos.

5. METODOLOGÍA

5.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio de Cohorte descriptivo y analítico anidado en dos cohortes: proyecto **Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis** por sus siglas en inglés **MMACDyS**. Esta cohorte fue diseñada para establecer la asociación entre la actividad de las metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) y la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis. Y el proyecto Valor Pronóstico de Marcadores Serológicos, Genéticos y Ecocardiográficos para Mortalidad en Pacientes Sépticos (**G-SEPSIS**), que fue diseñado para estimar la asociación entre biomarcadores, variables ecocardiográficas, marcadores genéticos y la mortalidad por sepsis. Ambos proyectos son adelantados bajo la dirección general del Dr. Diego Torres Dueñas, de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, con el soporte financiero de Colciencias y entre sus objetivos, incluye el de servir como apoyo a estudiantes de especialización o maestría.

5.2 POBLACIÓN BLANCO

Pacientes de la Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL).

5.3 POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes de la Fundación Oftalmológica de Santander Clínica Carlos Ardila Lülle (FOSCAL), con diagnóstico de sepsis que se encuentran en el servicio de urgencias y hospitalización.

5.3.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años
- Definición de infección de acuerdo con los criterios del CDC, y clasificación de sepsis, sepsis grave o choque séptico, de acuerdo con la definición del Consenso Internacional de Definiciones de Sepsis 2011, en asociación con el "Instituto para el Desarrollo del Cuidado de Salud" (Boston, MA, USA).
- Pacientes hospitalizados o en el servicio de urgencias.

5.3.2 Criterios de exclusión.

- Negativa del paciente o sus familiares para participar en el estudio.
- Decisión de alta hospitalaria para tratamiento ambulatorio o en otra institución en las primeras 24 horas posteriores al ingreso al estudio.

5.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Los pacientes incluidos en la presente investigación fueron la totalidad de la muestra de las dos cohortes, por lo tanto no amerita cálculo y el número definitivo fue el total de pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

5.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES

5.5.1 Variables resultado. La disfunción cardíaca por sepsis (DCS) se definió como:

- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI), por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50%.
- Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI), por medio de la alteración de la velocidad diastólica temprana en el anillo mitral (e') según

edad. Los valores de normalidad se definieron basados en las recomendaciones de evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁵⁶.

Además una relación $E/e' > 8$ cm/seg se utilizó como índice de alteración en las presiones de llenado de VI.

- Biomarcadores: Valor de troponina I ≥ 0.17 ng/ml o valor de NT-proBNP elevado según sexo y edad.

Los estudios ecocardiográficos fueron realizados por cardiólogos con amplia experiencia en ecocardiografía.

5.5.2 Variables cualitativas.

NOMINALES	ORDINALES
Diagnóstico principal	Clasificación de la sepsis
Tipo de infección	
Toma de cultivo	
Sitio de cultivo	
Agente etiológico	
Uso de ventilación asistida	
Uso de dopamina – noradrenalina	
Sexo	
Presencia de derrame pericárdico	
Presencia de regurgitación mitral	
Presencia de regurgitación tricuspídea	
Paciente postquirúrgico	
Estado final	

5.5.3. Variables cuantitativas.

CONTÍNUAS	DISCRETAS
Creatinina	Edad
NT-proBNP	Escala de Apache II
Troponina I	Escala de Glasgow
Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	Escala de Charlson
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo	Días de hospitalización
Espesor diastólico de las paredes	
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda	
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones	
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho	

Velocidad transmitral E	
Velocidad transmitral A	
Pendiente de desaceleración mitral	
Relación E/A	
Velocidad de propagación de flujo	
Velocidad e´anillo mitral	
Velocidad a´anillo mitral	
Relación E/e´	
Índice TEI ventrículo izquierdo	
Índice TEI ventrículo derecho	
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	
Presión sistólica de la arteria pulmonar	

5.6 PROCEDIMIENTO

Se tomó como base de datos, la de los dos estudios, la cual fue analizada, tratada con total sigilo y reserva y a la cual solo teníamos acceso a esta información el investigador principal y autor de la presente investigación Dr. Andrés Eduardo Espinosa Peña, el director y asesor epidemiológico de este proyecto Dr. Héctor Julio Meléndez Flórez y el codirector del trabajo Dr. Diego Torres Dueñas.

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo univariado mediante medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas (se usaron medias e intervalos de confianza debido a que las variables seguían una distribución normal).

En el análisis bivariado se compararon las variables continuas estratificando por el valor de la fracción de eyección (FE mayor y menor que 50%), valor de troponina I (normal o alterada), estado vital a los 30 días, mediante una prueba de diferencia de medias.

Se categorizaron las variables continuas bioquímicas y ecocardiográficas de acuerdo a sus valores fisiológicos y se calcularon OR respecto las variables categóricas de troponina I, fracción de eyección y estado vital a los 30 días.

Además se realizó un análisis bivariado categorizando las variables continuas bioquímicas y ecocardiográficas de acuerdo a sus valores fisiológicos y se calcularon OR respecto la variable categórica estado vital a los 30 días, a los grupos de pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Se realizó una regresión logística multivariada mediante el método Stepwise Forward con mortalidad a los 30 días como variable independiente, a la totalidad de la muestra incluida en nuestro estudio, así como a los grupos de pacientes con sepsis severa y choque séptico.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se catalogó como investigación sin riesgo. Se desarrolló bajo las consideraciones consignadas en la Declaración de Helsinki – 59^a asamblea Seúl 2008 y el Ministerio de Protección Social de Colombia, Resolución 8430 - capítulo V año 1993, como son: respeto a su dignidad y la protección de sus derechos, bienestar, se protegerá la privacidad del individuo. La información registrada en la base de datos fue absolutamente confidencial y conocida solo por los investigadores, y solo se utilizó con fines investigativos y académicos. Es importante aclarar que los dos proyectos en los cuales esta anidado la presente investigación, fueron aprobados por el Comité de Ética en Investigación de la Clínica Foscal. Se anexa certificación.

7. PRESUPUESTO

El estudio se anidó en los proyectos *Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis* por sus siglas en inglés **MMACDyS** y el proyecto *Valor Pronóstico de Marcadores Serológicos, Genéticos y Ecocardiográficos para Mortalidad en Pacientes Sépticos (G-SEPSIS)*, cofinanciados por COLCIENCIAS y la Universidad Autónoma de Bucaramanga. Sin embargo, se realizó el ejercicio de calcular el costo del proyecto si se hubiese desarrollado exclusivamente, para resolver la pregunta de investigación de esta tesis. El costo hubiese sido de **\$193.674.000.00** pesos.

Tabla 1. Presupuesto del proyecto.

RUBROS	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
PERSONAL		
1 Investigador Principal: 4hrs./sem. x 24 meses	\$5.000 Hora	\$1.920.000
Auxiliar de Investigación 2 Hrs sem x 24 Meses	\$5.000 Hora	\$960.000
Epidemiólogo 2 Hrs/sem x 24 meses	\$17.000 Hora	\$3.264.000
2 Aux. de Investigación 12 hrs./sem. x 12 mes.	\$10.000 Hora	\$11.520.000
1 Secretaria ½ Tiempo x 3 meses	250.000 Mes	\$750.000
1 Digitadores ½ Tiempo x 1 meses	\$300.000 Mes	\$300.000
Sub-Total	\$587.000	\$18.714.000
SERVICIOS TÉCNICOS		
Ecocardiograma T-T (660 exámenes)	\$177.000	\$116.820.000
Troponina I (660 muestras)	\$34.000	\$22.440.000
proBNP (660 muestras)	\$50.000	\$33.000.000
Subtotal	\$261.000	\$172.260.000
EQUIPOS		
Uso de computador	\$500.000	\$500.000
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO		
Recolección Bibliográfica	\$700.000	\$700.000
Impresión	\$350.000	\$350.000
Formularios de recolección de datos	\$300.000	\$300.000
PUBLICACIONES		
Publicación	\$350.000	\$350.000
VIAJES		
Nacional	\$500.000	\$500.000
TOTAL	\$3.548.000	\$193.674.000

8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 2. Cronograma de actividades.

	Meses de ejecución				
	1-10	11-15	16-24	25-30	31-32
Planteamiento de pregunta de investigación	XX				
Revisión Bibliográfica	XX				
Entrega de anteproyecto	XX				
Aprobación de proyecto Comité de ética CEINCI UIS		XX			
Tabulación de datos			XX		
Análisis de resultados			XX		
Preparación informe final				XX	
Informe final				XX	
Divulgación					XX

9. RESULTADOS

Se realizó el análisis de la base de datos de las cohortes de pacientes incluidos en los proyectos Matrix Metalloproteinases Activity and Cardiovascular Dysfunction in Sepsis por sus siglas en inglés MMACDyS y Valor Pronóstico de Marcadores Serológicos, Genéticos y Ecocardiográficos para Mortalidad en Pacientes Sépticos (G-SEPSIS).

Las dos cohortes incluyeron un total de 662 pacientes, 48.1% (n=319) mujeres. El promedio de edad fue 57 (56-59) años y el promedio de días de hospitalización 6.84 días.

Los valores promedio de las variables bioquímicas y los biomarcadores cardíacos se describen en la tabla No 3. El valor de creatinina sérica fue 1.46 mg/dl, NT-proBNP 4633.5 ng/L y troponina I 0.28 ng/ml. El puntaje promedio de la escala APACHE II fue 10,43 y de la escala Charlson 1,73. Los valores de las variables ecocardiográficas estructurales y funcionales se describen en la Tabla No 3.

Tabla 3. Características de los pacientes.

VARIABLE	Media	Intervalo de confianza 95% (IC 95%)	N
Edad (años)	57.62	56.15 - 59.08	662
Creatinina (mg/dL)	1.46	1.32 - 1.59	486
Total escala Charlson	1.73	1.58 - 1.87	662
Total escala APACHE II	10.43	9.90 - 10.95	662
Nº días de hospitalización	6.84	6.44 - 7.24	662
NT-proBNP (ng/L)	4633.53	3942.52 - 5324.55	660
Troponina I (ng/mL)	0.28	0.21 - 0.36	633
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo (cm)	4.47	4.40 - 4.54	481
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (cm)	3.24	3.17 - 3.31	479
Espesor diastólico de las paredes (cm)	0.89	0.83 - 0.95	477
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm)	3.02	2.71 - 3.34	416
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²)	32.83	31.17 - 34.49	349
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho (cm)	2.93	2.78 - 3.08	154
Velocidad transmitral E (m/seg)	0.84	0.82 - 0.86	480
Velocidad transmitral A (m/seg)	0.77	0.73 - 0.82	473
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²)	234.45	220.37 - 248.52	382
Relación E/A	2.08	1.00 - 3.16	375
Velocidad de propagación de flujo (cm/seg)	67.06	61.08 - 73.04	123
Velocidad e´anillo mitral (cm/seg)	13.04	12.15 - 13.92	124
Velocidad a´anillo mitral (cm/seg)	10.71	9.92 - 11.49	115
Relación E/e´	7.79	7.10 - 8.47	164
Índice TEI ventrículo izquierdo	0.24	0.19 - 0.29	117
Índice TEI ventrículo derecho	0.28	0.19 - 0.37	106
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	58.44	57.43 - 59.46	476
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg)	32.07	30.91 - 33.23	300

Las principales fuentes de infección, los aislamientos microbiológicos, así como las características clínicas relacionadas con la escala APACHE II, puntaje de la escala de Glasgow, el uso de medicamentos vasopresores y ventilación mecánica se describen en las Tablas No 4 y No 5.

Como principales fuentes de infección se encontraron las infecciones del tracto urinario 33.6% (n=223), piel y tejidos blandos 25.9% (n=172), neumonía adquirida en la comunidad 22.2% (n=147), infección intraabdominal 9.2% (n=61) e infección del sitio operatorio 3.1% (n=21).

Se incluyeron 307 muestras para cultivo, que correspondieron a orina 37.6% (116), sangre 36.6% (113), exudados purulentos 8.7% (27), piel y tejidos blandos 6.49% (20), secreciones respiratorias 5.84% (18). En el 1.6% (11) de los pacientes se documentó la presencia de bacteriemia.

Los agentes etiológicos aislados fueron *Escherichia Coli* 25.6% (61), *Staphylococcus Aureus* 10.9% (26), *Klebsiella Pneumoniae* 10.5% (25), *Pseudomonas Aeruginosa* 5.4% (13), *Acinetobacter Baumannii* 1.6% (4), otros 14.2% (34) y sin aislamiento microbiológico 23.9% (57).

Los pacientes que recibieron ventilación mecánica fueron 10.2% (68) y el 9.06% (60) de los pacientes se les administró medicamentos vasopresores (dopamina, noradrenalina).

Los pacientes con sepsis fueron el 56.3%, sepsis severa 23.1% y choque séptico 20.5%. Ver gráfica No 1.

Figura 1. Clasificación de la sepsis.

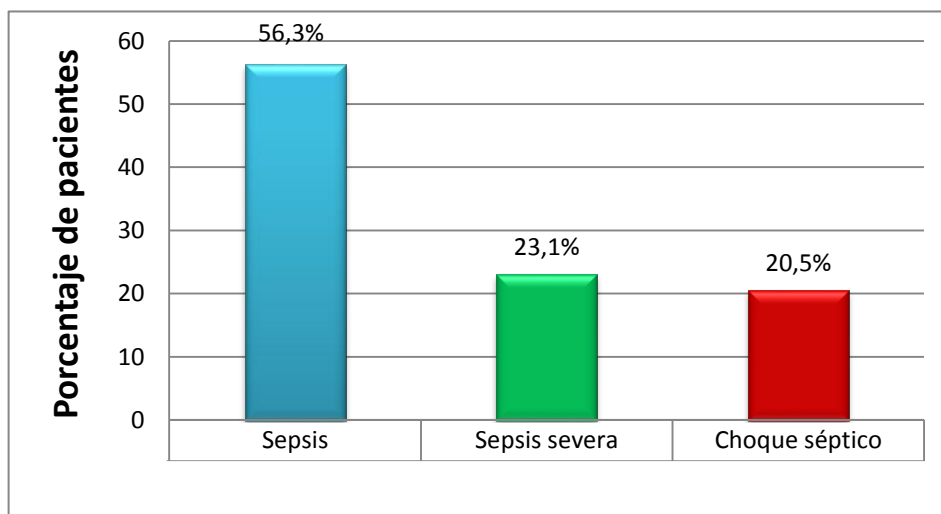


Tabla 4. Características clínicas.

Diagnóstico principal	% (n)
Infección del tracto urinario	33.68 (223)
Infección de piel y tejidos blandos	25.98 (172)
Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)	22.20 (147)
Infección intraabdominal	9.21 (61)
Infección del sitio operatorio	3.17 (21)
Neumonía nosocomial	1.66 (11)
Bacteriemia	1.66 (11)
Infección articular y periarticular	1.05 (7)
Infección del sistema reproductivo	0.90 (6)
Infección del sistema nervioso central	0.45 (3)
Total escala de Glasgow	
13 - 15 puntos	87.99 (579)
10 - 12 puntos	5.47 (36)
≤ 9 puntos	6.53 (43)
Total escala APACHE II	
0 - 4 puntos	16.16 (107)
5 - 9 puntos	39.27 (260)
10 - 14 puntos	21.75 (144)
15 - 19 puntos	13.75 (91)
20 - 24 puntos	4.53 (30)

25 - 29 puntos	2.27 (15)
30 - 34 puntos	1.06 (7)
> 34 puntos	1.21 (8)
Uso de ventilación mecánica	
No	89.73 (594)
Sí	10.27 (68)
Uso de noradrenalina o dopamina	
No	90.94 (602)
Sí	9.06 (60)

Tabla 5. Características microbiológicas.

Muestra para cultivos	% (n)
Orina	37.66 (116)
Sangre	36.69 (113)
Otros exudados purulentos	8.77 (27)
Piel y tejidos blandos	6.49 (20)
Espujo u otras secreciones respiratorias	5.84 (18)
Líquido peritoneal	2.92 (9)
Líquido cefalorraquídeo	0.97 (3)
Líquido pleural	0.32 (1)
Agente etiológico aislado	
<i>Escherichia Coli</i>	25.63 (61)
Negativos	23.94 (57)
Otros	14.28 (34)
<i>Estafilococo Aureus</i>	10.92 (26)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	10.50 (25)
Sin reporte	7.56 (18)
<i>Pseudomona Aeruginosa</i>	5.46 (13)
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	1.68 (4)

9.1 PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DISFUNCIÓN CARDÍACA

9.1.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La DSVI definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 50% se identificó en 13.03% (n=62).

Los niveles de NT-proBNP y de Troponina I, se asociaron significativamente con DSVI, con OR 6.4, IC95% (2.28 - 24.74) y p 0.0001 y OR 5.69, IC95% (2.87 - 11.05) y p < 0.0001 respectivamente. Ver Tabla No 6.

Tabla 6. Análisis bivariado de los biomarcadores cardíacos en disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
NT-proBNP (ng/L) n 474	6.4 (2.28 - 24.74)	0.0001
Troponina I (ng/mL) n 461	5.69 (2.87 - 11.05)	< 0.0001

Por otro lado, las variables ecocardiográficas diámetro sistólico del VI, volumen indexado de la aurícula izquierda, diámetro mediolateral del VD, velocidad transmitral E, relación E/A, velocidad de propagación de flujo, velocidad transmitral e', velocidad transmitral a' y la presión sistólica de la arteria pulmonar se asociaron de manera estadísticamente significativa con la presencia de disfunción sistólica del VI. La Tabla No 7 resume el análisis bivariado de las características fisiológicas y ecocardiográficas en disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Adicionalmente, el análisis bivariado, mostró que la creatinina [OR 3.98, IC95% (95% 1.89 - 8.99) y p 0.0001], se asoció significativamente con DSVI.

Tabla 7. Análisis bivariado de las características fisiológicas y ecocardiográficas en disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Creatinina (mg/dL) n 351	3.98 (1.89 - 8.99)	0.0001
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo (cm) n 473	1.59 (0.82 - 2.98)	0.12
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (cm) n 471	8.18 (4.40 - 15.32)	< 0.0001
Espesor diastólico de las paredes (cm) n 469	0.97 (0.50 - 2.01)	0.94
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm) n 408	1.61 (0.86 - 3.02)	0.10
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²) n 343	2.38 (1.19 - 4.78)	0.0065
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho (cm) n 152	2.65 (1.01 - 7.10)	0.0275
Velocidad transmitral E (m/seg) n 472	2.93 (1.62 - 5.36)	0.0001
Velocidad transmitral A (m/seg) n 459	0.68 (0.37 - 1.24)	0.18
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²) n 377	1.19 (0.47 - 3.64)	0.69
Relación E/A n 368	2.71 (1.27 - 6.18)	0.0051
Velocidad de propagación de flujo (cm/seg) n 122	0.21 (0.05 - 0.85)	0.0070
Velocidad e´ anillo mitral (cm/seg) n 124	3.51 (1.01 - 20.31)	0.0498
Velocidad a´ anillo mitral (cm/seg) n 115	3.78 (1.01 - 17.80)	0.0272
Relación E/e´ n 164	1.86 (0.66 - 5.25)	0.17
Índice TEI ventrículo izquierdo n 117	0.30 (0.04 - 3.50)	0.15
Índice TEI ventrículo derecho n 105	1.49 (0.23 - 6.82)	0.57
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) n 476	No calculable	< 0.0001
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg) n 297	3.41 (1.66 - 6.99)	0.0002

Se realizó un análisis bivariado tomando como punto de corte una FEVI < 40%, basándonos en los criterios de la Asociación Americana del Corazón para determinar FEVI reducida (disfunción sistólica del ventrículo izquierdo)⁵⁷. Las variables clínicas y bioquímicas que se asociaron a disfunción sistólica de manera estadísticamente significativa fueron, creatinina, NT-proBNP, troponina I, diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo, volumen indexado de la aurícula izquierda, velocidad transmitral E, velocidad de propagación de flujo y presión sistólica de la arteria pulmonar (p 0.014, p 0.0008, p <0.0001, p 0.005, p <0.0001, p < 0.0001, p 0.004, p 0.007 y p 0.002 respectivamente). Ver Tabla No 8.

Tabla 8. Análisis bivariado de las características fisiológicas y ecocardiográficas y FEVI < 40%.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Creatinina (mg/dL) n 351	4.52 (1.59 - 15.73)	0.0014
NT-proBNP (ng/L) n 474	13.99 (2.28 - 573.28)	0.0008
Troponina I (ng/mL) n 461	6.87 (2.99 - 15.35)	< 0.0001
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo (cm) n 473	2.65 (1.19 - 5.70)	0.0059
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (cm) n 471	9.51 (4.17 - 23.01)	< 0.0001
Espesor diastólico de las paredes (cm) n 469	1.44 (0.56 - 4.38)	0.42
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm) n 408	1.91 (0.86 - 4.39)	0.07
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²) n 343	9.12 (2.89 - 37.75)	< 0.0001
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho (cm) n 152	0.82 (0.13 - 3.66)	0.78
Velocidad transmitral E (m/seg) n 472	2.05 (1.01 - 4.46)	0.0413
Velocidad transmitral A (m/seg) n 459	0.62 (0.27 - 1.39)	0.21
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²) n 377	2.01 (0.47 - 18.1)	0.34
Relación E/A n 368	2.21 (0.84 - 6.46)	0.07
Velocidad de propagación de flujo (cm/seg) n 122	0.16 (0.02 - 0.90)	0.0078
Velocidad e´ anillo mitral (cm/seg) n 124	3.35 (0.62 - 33.49)	0.11
Velocidad a´ anillo mitral (cm/seg) n 115	2.57 (0.46 - 17.33)	0.19
Relación E/e´ n 164	1.96 (0.47 - 8.49)	0.27
Índice TEI ventrículo izquierdo n 117	0.40 (0.03 - 21.40)	0.42
Índice TEI ventrículo derecho n 105	3.57 (0.47 - 22.93)	0.09
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) n 476	No calculable	< 0.0001
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg) n 297	2.45 (1.00 - 5.92)	0.0240

9.1.2 Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, se determinó de acuerdo al análisis de la medición de variables funcionales a través de Ecocardiografía Doppler Tisular del anillo mitral. Los valores de normalidad se definieron basados en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía del año 2009. Como se describió previamente la presencia de DDVI se definió por medio de la alteración de la velocidad diastólica temprana en el anillo mitral (e´) según edad. Además una relación E/e´ > 8 cm/seg se utilizó como índice de alteración en las presiones de llenado de VI.

El análisis univariado demostró que la DDVI según velocidad e' alterada fue del 56.4% (n=70), en el 39.02% (n=64) se encontró la relación E/e' > 8 cm/seg, que se relacionó con presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas.

9.2 PARÁMETROS BIOQUÍMICOS DE DISFUNCIÓN CARDÍACA

El análisis univariado demostró que la DCS evaluada por biomarcadores fue del 74.3% (n=491) cuando se evaluó mediante NT-proBNP y de 15% (n=95) para valores de troponina I ≥ 0.17 ng/ml.

En el análisis bivariado las variables que se asociaron de manera estadísticamente significativa, con la elevación de troponina I como marcador de lesión miocárdica fueron el NT-proBNP, el diámetro sistólico del VI, relación E/A, velocidad e' del anillo mitral y la fracción de eyección del VI. Ver Tabla No 9.

Tabla 9. Análisis bivariado de las características fisiológicas y ecocardiográficas y troponina I elevada.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Creatinina (mg/dL) n 467	1.20 (0.71 - 2.03)	0.46
NT-proBNP (ng/L) n 633	42.31 (7.25 - 1698)	< 0.0001
Troponina I (ng/mL) n 633	No calculable	< 0.0001
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo (cm) n 465	1.73 (0.88 - 3.27)	0.07
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (cm) n 464	2.90 (1.56 - 5.33)	0.0002
Espesor diastólico de las paredes (cm) n 461	1.16 (0.57 - 2.52)	0.65
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm) n 402	0.85 (0.45 - 1.60)	0.60
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²) n 335	1.22 (0.60 - 2.44)	0.53
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho (cm) n 151	1.08 (0.31 - 3.38)	0.88
Velocidad transmitral E (m/seg) n 464	1.57 (0.87 - 2.82)	0.10
Velocidad transmitral A (m/seg) n 451	1.01 (0.56 - 1.83)	0.95
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²) n 369	1.24 (0.48 - 3.77)	0.63
Relación E/A n 361	2.40 (1.20 - 5.02)	0.0076

Velocidad de propagación de flujo (cm/seg) n 118	1.70 (0.33 - 16.94)	0.50
Velocidad e´anillo mitral (cm/seg) n 119	5.25 (1.07 - 50.00)	0.0215
Velocidad a´anillo mitral (cm/seg) n 110	0.66 (0.13 - 2.70)	0.52
Relación E/e´ n 158	1.18 (0.38 - 3.45)	0.73
Índice TEI ventrículo izquierdo n 112	No calculable	0.28
Índice TEI ventrículo derecho n 100	1.84 (0.27 - 9.09)	0.40
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) n 461	5.69 (2.87 - 11.05)	< 0.0001
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg) n 290	1.08 (0.47 - 2.35)	0.82

Se construyó una variable que identificara disfunción miocárdica e incluyera tanto la ecocardiografía como los biomarcadores cardíacos. En ese sentido se creó la variable FEVI < 50% y troponina I elevada. El análisis bivariado demostró que el NT-proBNP [OR 15.83, IC95% (2.61 - 646.14) y p 0.0003] y la relación E/A [OR 2.18, IC95% (1.01 - 5.31) y p 0.0429], se asociaron significativamente con disfunción miocárdica representada como FEVI disminuída y troponina I elevada.

9.3 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN LA COHORTE DE PACIENTES SÉPTICOS

De los 662 pacientes incluidos en el estudio, 13.6% (n=90) de los pacientes fallecieron dentro de los 30 días de seguimiento.

El análisis bivariado, mostró que las variables bioquímicas creatinina [OR 2.93, IC95% (1.58 - 5.64) y p 0.0002], NT-proBNP [OR 4.57, IC95% (2.05 - 11.96) y p < 0.0001] y troponina I [OR 6.85, IC95% (3.93 - 11.82) y p < 0.0001] se asociaron significativamente a mortalidad. Por otro lado, las variables ecocardiográficas diámetro diastólico del VI [OR 2.83, IC95% (1.48 - 5.31) y p 0.0004], diámetro sistólico del VI [OR 2.38, IC95% (1.24 - 4.48) y p 0.0036], relación E/A [OR 2.20, IC95% (1.07 - 4.75) y p 0.0207] y fracción de eyección del VI [OR 2.07, IC95%

(1.01 - 4.32) y p 0.0394], tuvieron una asociación estadísticamente significativa con mortalidad. Ver Tabla No 10.

Tabla 10. Análisis bivariado de las variables bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Creatinina (mg/dL) n 486	2.93 (1.58 - 5.64)	0.0002
NT-proBNP (ng/L) n 660	4.57 (2.05 - 11.96)	< 0.0001
Troponina I (ng/mL) n 633	6.85 (3.93 - 11.82)	< 0.0001
Diámetro Diastólico Ventriculo Izquierdo (cm) n 481	2.83 (1.48 - 5.31)	0.0004
Diámetro sistólico del ventriculo izquierdo (cm) n 479	2.38 (1.24 - 4.48)	0.0036
Espesor diastólico de las paredes (cm) n 477	0.97 (0.49 - 2.06)	0.94
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm) n 416	1.33 (0.72 - 2.48)	0.32
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²) n 349	1.43 (0.64 - 3.09)	0.32
Diámetro medio lateral del ventriculo derecho (cm) n 154	0.34 (0.06 - 1.30)	0.09
Velocidad transmitral E (m/seg) n 480	1.29 (0.70 - 2.34)	0.37
Velocidad transmitral A (m/seg) n 466	1.08 (0.59 - 2.00)	0.77
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²) n 382	0.75 (0.31 - 1.98)	0.49
Relación E/A n 375	2.20 (1.07 - 4.75)	0.0207
Velocidad de propagación de flujo (cm/seg) n 123	0.96 (0.26 - 4.45)	0.95
Velocidad e´anillo mitral (cm/seg) n 124	0.64 (0.20 - 2.05)	0.40
Velocidad a´anillo mitral (cm/seg) n 115	0.69 (0.17 - 2.42)	0.52
Relación E/e´ n 164	1.32 (0.45 - 3.76)	0.55
Índice TEI ventriculo izquierdo n 117	No calculable	0.24
Índice TEI ventriculo derecho n 105	1.18 (0.19 - 5.19)	0.80
Fracción de eyección del ventriculo izquierdo (%) n 476	2.07 (1.01 - 4.32)	0.0394
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg) n 300	1.48 (0.66 - 3.17)	0.27

Asimismo se analizaron las variables de forma continua, y se encontró que la edad, la escala APACHE II, la escala Charlson, el número de días de hospitalización, el NT-proBNP, la troponina I, la velocidad de propagación de flujo y la presión sistólica de la arteria pulmonar, se asociaron de manera estadísticamente significativa con mortalidad. Llama la atención que la presencia de DSVI o DDVI por ecocardiografía, no se asociaron a mortalidad cuando se analizaron de forma continua. Tabla No 11.

Tabla 11. Análisis bivariado de las variables continuas bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad.

VARIABLE	Sobrevivientes (Media ± DE) n	No sobrevivientes (Media ± DE) n	P
Edad (años)	55.90 (19.02) 572	68.54 (16.23) 90	< 0.0001
Creatinina (mg/dL)	1.45 (1.54) 424	1.50 (0.78) 62	0.79
Total escala APACHE II	9.42 (5.85) 572	16.83 (9.44) 90	< 0.0001
Total escala Charlson	1.57 (1.70) 572	2.73 (2.80) 90	< 0.0001
Días hospitalización	6.56 (4.69) 572	8.62 (7.81) 90	0.0006
NT-proBNP (ng/L)	3851.43 (8294.11) 572	9717.24 (11725.31) 88	< 0.0001
Troponina I (ng/mL)	0.21 (0.63) 553	0.82 (1.98) 80	< 0.0001
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo (cm)	4.49 (0.74) 426	4.32 (0.91) 55	0,13
Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo (cm)	3.24 (0.77) 426	3.29 (0.92) 53	0.65
Espesor diastólico de las paredes (cm)	0.89 (0.74) 422	0.89 (0.38) 55	0.97
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm)	3.06 (3.45) 362	2.75 (1.27) 54	0.50
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²)	32.78 (15.38) 315	33.25 (19.16) 34	0.86
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho (cm)	2.95 (0.97) 134	2.77 (0.87) 20	0.43
Velocidad transmitral E (m/seg)	0.84 (0.23) 424	0.81 (0.32) 56	0.33
Velocidad transmitral A (m/seg)	0.77 (0.50) 418	0.77 (0.35) 55	0.94
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²)	234.58 (137.92) 340	233.33 (157.12) 42	0.95
Relación E/A	2.20 (11.30) 331	1.16 (0.99) 44	0.54
Velocidad de propagación de flujo (cm/seg)	64.43 (27.32) 107	84.67 (58.94) 16	0.0236
Velocidad e´anillo mitral (cm/seg)	13.26 (4.78) 107	11.61 (6.05) 17	0.28
Velocidad a´anillo mitral (cm/seg)	10.60 (4.24) 100	11.42 (4.32) 15	0.49
Relación E/e´	7.63 (4.16) 144	8.92 (6.01) 20	0.22
Índice TEI ventrículo izquierdo	0.23 (0.28) 101	0.26 (0.22) 16	0.75
Índice TEI ventrículo derecho	0.29 (0.47) 92	0.22 (0.22) 14	0.60
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	58.80 (10.95) 421	55.72 (13.23) 55	0.0571
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg)	31.57 (9.83) 262	35.58 (12.07) 38	0.0232

El análisis de regresión logística multivariado demostró, que de las variables descritas en el análisis bivariado de mortalidad, solo la edad, la troponina I y la

creatinina fueron predictores independientes de mortalidad en las cohortes de pacientes sépticos. Es de destacar que la presencia de DSVI (tomando como puntos de corte FEVI < 40 y < 50%) no fue predictor independiente de mortalidad. Ver Tabla No 12.

Tabla 12. Análisis de regresión logística multivariado de mortalidad.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad (años)	1.03 (1.01 - 1.06)	< 0.0001
Troponina I (ng/mL) elevada	5.95 (3.12 - 11.36)	< 0.0001
Creatinina (mg/dL) aumentada	2.76 (1.39 - 5.46)	0.004

9.4 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN EL GRUPO DE PACIENTES CON SEPSIS SEVERA

La mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis severa fue del 11,7% (n= 18) dentro de los 30 días de seguimiento.

El análisis bivariado de mortalidad en el grupo de sepsis severa incluyó 153 pacientes. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se analizó teniendo en cuenta los puntos de corte FEVI < 40% y FEVI < 50%; asimismo se incluyeron en el análisis las variables combinadas FEVI < 40% con troponina I elevada y FEVI < 50% con troponina I elevada.

El análisis bivariado mostró que las variables ecocardiográficas diámetro sistólico del ventrículo izquierdo [OR 5.85, IC95% (1.49 – 22.88) y p 0.01] y velocidad transmitral A [OR 6, IC95% (1.20 – 29.80) y p 0.02], se asociaron significativamente a mortalidad. Es interesante destacar que los biomarcadores cardíacos NT-proBNP y troponina I no se asociaron a mortalidad. Igualmente la

presencia de DSVI y DDVI por ecocardiografía, tampoco se asoció a mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis severa. Ver Tabla No 13.

Tabla 13. Análisis bivariado de las variables bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis severa.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad (años) 153	1.01 (0.98 - 1.04)	0.20
Creatinina (mg/dL) n 129	0.87 (0.26 - 2.92)	0.82
NT-proBNP (ng/L) n 153	1.72 (0.37 - 8.02)	0.48
Troponina I (ng/mL) n 148	2.04 (0.65 - 6.43)	0.22
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo (cm) n 106	1.85 (0.43 - 7.88)	0.40
Diámetro Sistólico del Ventrículo Izquierdo (cm) n 106	5.85 (1.49 - 22.88)	0.01
Espesor diastólico de las paredes (cm) n 104	0.59 (0.13 - 2.50)	0.47
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm) n 103	1.29 (0.34 - 4.87)	0.70
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²) n 89	1.61 (0.37 - 6.92)	0.52
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho (cm) n 52	0.56 (0.059 - 5.35)	0.62
Velocidad transmitral E (m/seg) n 107	0.53 (0.13 - 2.20)	0.38
Velocidad transmitral A (m/seg) n 105	6 (1.20 - 29.80)	0.02
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²) n 94	0.64 (0.14 - 2.91)	0.56
Relación E/A n 86	4.77 (0.54 - 41.51)	0.15
Velocidad de propagación de flujo (cm/seg) n 36	0.27 (0.02 - 3.78)	0.33
Velocidad e´anillo mitral (cm/seg) n 37	0.75 (0.11 - 5.14)	0.77
Velocidad a´anillo mitral (cm/seg) n 35	1.06 (0.13 - 8.56)	0.95
Relación E/e´ n 45	1 (0.14 - 6.67)	1.00
Índice TEI ventrículo izquierdo n 33	1	No calculable
Índice TEI ventrículo derecho n 36	1.3 (0.11 - 14.20)	0.83
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% n 153	0.93 (0.10 - 7.93)	0.95
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% n 153	0.47 (0.05 - 3.79)	0.47
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% y Troponina I elevada n 150	1	No calculable
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% y Troponina I elevada n 148	1	No calculable
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg) n 81	2.67 (0.59 - 12.09)	0.20

El análisis de regresión logística multivariado mostró que las variables ecocardiográficas diámetro sistólico del ventrículo izquierdo y velocidad transmitral A fueron predictores independientes de mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis severa. Tabla No 14.

Tabla 14. Análisis de regresión logística multivariado de mortalidad en pacientes con sepsis severa.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Diámetro Sistólico del Ventrículo Izquierdo (cm)	5.48 (1.32 - 22.79)	0.01
Velocidad transmitral A (m/seg)	5.68 (1.09 - 29.43)	0.03

9.5 PREDICTORES DE MORTALIDAD EN EL GRUPO DE PACIENTES CON CHOQUE SÉPTICO

La mortalidad en el grupo de pacientes con choque séptico fue del 47% (n= 64) dentro de los 30 días de seguimiento.

El análisis bivariado de mortalidad en el grupo de sepsis severa incluyó 136 pacientes. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se analizó teniendo en cuenta los puntos de corte FEVI < 40% y FEVI < 50%; igualmente se incluyeron en el análisis las variables combinadas FEVI < 40% con troponina I elevada y FEVI < 50% con troponina I elevada.

El análisis bivariado mostró que las variables edad [OR 1.03, IC95% (1.01 – 1.05) y p 0.001], troponina I [OR 3.26, IC95% (1.53 – 6.96) y p 0.002] y diámetro medio lateral del ventrículo derecho I [OR 0.07, IC95% (0.006 – 0.83) y p 0.035] se asociaron de manera estadísticamente significativa a mortalidad.

La presencia de DSVI y DDVI por ecocardiografía, así como la variable combinada FEVI baja y troponina I elevada, no se asoció a mortalidad en este grupo de pacientes con choque séptico. Ver Tabla No 15.

Tabla 15. Análisis bivariado de las variables bioquímicas, ecocardiográficas y mortalidad en el grupo de pacientes con choque séptico.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad (años)	1.03 (1.01 - 1.05)	0.001
Creatinina (mg/dL) n 91	1.40 (0.56 - 3.51)	0.46
NT-proBNP (ng/L) n 134	1.31 (0.35 - 4.90)	0.68
Troponina I (ng/mL) n 124	3.26 (1.53 - 6.96)	0.002
Diámetro Diastólico Ventrículo Izquierdo (cm) n 88	1.94 (0.81 - 4.60)	0.13
Diámetro Sistólico del Ventrículo Izquierdo (cm) n 86	0.53 (0.22 - 1.26)	0.15
Espesor diastólico de las paredes (cm) n 89	1.03 (0.36 - 2.87)	0.95
Diámetro anteroposterior sistólico de la aurícula izquierda (cm) n 82	1.93 (0.80 - 4.68)	0.14
Volumen indexado de aurícula izquierda en dos dimensiones (ml/m ²) n 51	1.58 (0.50 - 4.93)	0.42
Diámetro medio lateral del ventrículo derecho (cm) n 20	0.07 (0.006 - 0.83)	0.035
Velocidad transmitral E (m/seg) n 89	0.95 (0.41 - 2.19)	0.90
Velocidad transmitral A (m/seg) n 86	0.53 (0.22 - 1.27)	0.16
Pendiente de desaceleración mitral (cm/seg ²) n 69	0.45 (0.07 - 2.92)	0.40
Relación E/A n 58	1.75 (0.59 - 5.16)	0.31
Velocidad de propagación de flujo (cm/seg) n 12	2.33 (0.10 - 50.98)	0.59
Velocidad e´anillo mitral (cm/seg) n 12	5 (0.34 - 72.76)	0.23
Velocidad a´anillo mitral (cm/seg) n 10	0.8 (0.04 - 14.64)	0.88
Relación E/e´ n 34	1.56 (0.36 - 6.61)	0.54
Índice TEI ventrículo izquierdo n 11	1	No calculable
Índice TEI ventrículo derecho n 9	1	No calculable
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% n 136	1.29 (0.49 - 3.42)	0.60
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% n 136	1.03 (0.42 - 2.54)	0.93
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40% y Troponina I elevada n 135	1.37 (0.43 - 4.32)	0.58
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% y Troponina I elevada n 134	1.32 (0.45 - 3.90)	0.60
Presión sistólica de la arteria pulmonar (mmHg) n 61	0.67 (0.22 - 2.03)	0.48

El análisis multivariado de mortalidad en el grupo de pacientes con choque séptico, demostró que la edad y la troponina I, fueron predictores independientes de mortalidad. Ver Tabla No 16.

Tabla 16. Análisis de regresión logística multivariado de mortalidad en pacientes con choque séptico.

VARIABLE	Odds Ratio (IC 95%)	P
Edad (años)	1.029 (1.008 - 1.05)	0.007
Troponina I (ng/mL) elevada	3.15 (1.44 - 6.91)	0.004

10. DISCUSIÓN

La disfunción ventricular izquierda asociada a sepsis es un fenómeno que ha sido descrito desde hace varias décadas y su estudio ha ganado reconocimiento, dado el amplio uso de la ecocardiografía en el paciente crítico^{3, 58}. La ecocardiografía transtorácica en modo bidimensional y doppler es la técnica ecocardiográfica más utilizada en unidades de cuidado intensivo.

La fracción de eyección del VI es un parámetro dependiente no solo de la contractilidad miocárdica, sino de las condiciones de carga del VI (precarga y postcarga). En tal sentido, se han descrito diferentes métodos para evaluar la función sistólica del VI y la contractilidad propiamente dicha, entre los cuales se destacan el índice Tei (índice de funcionamiento global del VI), la evaluación de la onda s (velocidad sistólica pico en anillo mitral) por medio de doppler tisular y la deformación y velocidad de deformación (strain, strain rate) a través de ecocardiografía de rastreo de puntos (Speckle Tracking en inglés)^{60, 61}; no obstante la medición de la fracción de eyección del VI sigue siendo el método más ampliamente utilizado para evaluar la función sistólica ventricular izquierda por su reproductibilidad y buena concordancia entre ecocardiografistas^{31, 60}.

La incidencia de DSVI en nuestro estudio fue 13.03%. Esta se determinó teniendo en cuenta una fracción de eyección del VI menor del 50%. Valor que difiere apreciablemente de lo reportado en estudios previos que está entre 18-60%^{34, 39, 55, 62, 63, 64, 65, 66} y los estudios demuestran que esta disfunción es reversible^{3, 54, 55, 59}.

La incidencia de DSVI en nuestro estudio fue inferior a la encontrada en otros estudios, lo cual puede ser explicado por el hecho que en nuestro trabajo, el 56.3% de los pacientes presentaron sepsis no grave, entretanto los estudios que

reportaron incidencias más altas, incluyeron exclusivamente pacientes con sepsis severa y choque séptico (pacientes más severamente enfermos con alta probabilidad de disfunción orgánica incluyendo DCS).

Por otro lado, los estudios muestran que la incidencia de DSVI, varía de acuerdo al tiempo de evaluación ecocardiográfica. Vieillard-Baron et al, han descrito una incidencia de DSVI del 18% siendo esta valorada a las 6 horas de la reanimación inicial; dicha incidencia de DSVI incrementa hasta del 60% cuando se evalúa a las 72 horas de iniciado el cuadro séptico^{34, 55}. Adicionalmente Robotham et al, demostraron que un mismo nivel de FEVI puede corresponder a diferentes grados de contractilidad intrínseca del VI. Además la FEVI acopla la contractilidad intrínseca del VI y la postcarga ventricular⁶⁷. Dicho lo anterior, Vieillard-Baron et al, han indicado que la incidencia de DSVI depende del momento de la evaluación ecocardiográfica, que a su vez se relaciona con el grado de corrección de la vasoplejía como consecuencia de la reanimación y el tratamiento vasopresor; lo que finalmente desenmascara la disfunción ventricular izquierda.

En este sentido es importante mencionar que en nuestro trabajo, la evaluación ecocardiográfica se realizó en las primeras 12 horas en los pacientes con choque séptico y en las primeras 24 horas para los pacientes con sepsis y sepsis severa. Por lo tanto este factor de temporalidad podría en parte explicar, la discrepancia con los resultados de los demás estudios, respecto a la incidencia de DSVI.

En el análisis bivariado se encontró que la troponina I y el NT-proBNP se asociaron de manera estadísticamente significativa con DSVI. De manera semejante, Fernandes et al, hace más de dos décadas describieron el papel de la troponina I en la identificación de DSVI en sepsis, definida a través de ecocardiografía⁴⁴. Igualmente nuestros hallazgos están de acuerdo con los reportados por Landesberg et al, en los que pacientes con DSVI, tuvieron niveles séricos de troponina T y NT-proBNP significativamente más altos, comparado con

los pacientes sin disfunción ventricular izquierda⁶⁴. Nuestros resultados igualmente están en concordancia con los reportados por Mehta et al, en donde la troponina I se correlacionó con DSVI en pacientes con choque séptico⁶⁸. De igual forma Turner et al, demostraron la asociación entre NT-proBNP elevado y DSVI, en pacientes quirúrgicos con sepsis temprana. Brueckmann et al, también reportaron una asociación entre NT-proBNP y DSVI en pacientes con sepsis severa^{69, 70}. Los estudios mencionados están en acuerdo con los resultados de nuestro trabajo.

El análisis bivariado tomando como punto de corte una FEVI < 40% para determinar DSVI, mostró que las variables bioquímicas creatinina, troponina I y NT-proBNP se asociaron a DSVI, es interesante que la presencia DDVI por medio de una velocidad e´ alterada no fue un factor asociado a DSVI. Por el contrario, encontramos una asociación entre DSVI (FEVI < 50%) y DDVI en nuestro estudio.

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo se caracteriza por un deterioro progresivo de la relajación y la compliancia del ventrículo izquierdo VI, asociado a un aumento de las presiones de llenado ventricular.

La mayoría de los estudios utilizan las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía⁵⁶, para definir disfunción diastólica. Sin embargo, estas guías precisan de mediciones ecocardiográficas que son difíciles de evaluar en presencia de taquicardia o fibrilación auricular, condiciones clínicas frecuentes en los pacientes sépticos. Por otro lado, Chapman et al, demostraron que la correlación entre ecocardiografistas en la clasificación de la disfunción diastólica, usando las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía es baja⁷¹. Lo anterior resalta la necesidad de tener una definición consistente y reproducible de disfunción diastólica en pacientes con sepsis⁷².

En nuestro estudio se encontró una incidencia de DDVI de 56.4%, según una velocidad e´ anormal medida a través de doppler tisular en el anillo mitral lateral.

Además se estableció que el 39.02% de los pacientes, tuvieron una relación E/e' alterada, la cual se correlaciona con un incremento en las presiones de llenado del VI. Nagueb et al, demostraron que la velocidad e' puede ser usada como un índice de relajación del VI y es independiente de la precarga ventricular⁷³. Este factor es importante teniendo en cuenta que en los pacientes sépticos, las presiones de llenado diastólico ventricular pueden variar considerablemente como respuesta a la reanimación de fluidos.

En un estudio en Buenos Aires realizado por Rolando et al, se reportó una incidencia de DDVI del 83%, en una cohorte de 53 pacientes con sepsis severa y choque séptico⁷⁴. Esta incidencia es superior a la encontrada en nuestro estudio y la reportada en la literatura mundial.

Por otro lado, a nivel mundial los estudios reportan una incidencia variable de DDVI (20% - 67%) en pacientes con sepsis severa y choque séptico; esta depende de la definición utilizada^{39, 62, 63, 64, 65, 66, 75, 76}. La incidencia de disfunción diastólica descrita en nuestro estudio, está en acuerdo con la mayoría de estudios encontrados en la literatura. Landesberg et al, reportó que el 54% de los pacientes con sepsis severa y choque séptico en una cohorte de 262 pacientes, presentaron disfunción diastólica del VI, definida como una velocidad e' < 8 cm/seg. Además la presencia de disfunción diastólica fue un predictor independiente de mortalidad⁶⁴.

Los péptidos natriuréticos son secretados por el miocardio ventricular, como respuesta al estrés sobre la pared y proveen información acerca del estado del miocardio funcional⁷⁷. Por otro lado la liberación de troponinas cardíacas está relacionada con injuria miocárdica.

La DCS evaluada por biomarcadores en nuestro estudio fue del 74.3% (n=491) cuando se evaluó mediante NT-proBNP y de 15% (n=95) para valores de troponina I ≥ 0.17 ng/ml. Se observó una interesante discordancia entre el NT-

proBNP que alcanzó niveles muy altos y la Tnl que se elevó solo mínimamente. Estos hallazgos sugieren que aunque el estrés sobre la pared ventricular puede ser muy alto, la necrosis miocárdica es mínima; estos resultados están de acuerdo con otros estudios que mostraron que la perfusión coronaria y el flujo sanguíneo coronario son preservados durante la sepsis^{78, 79, 80}.

La mortalidad encontrada en nuestro estudio fue de 13.6% (n=90). En los pacientes con sepsis severa la mortalidad fue de 11.7% (n=18) y de 47% (n=64) en el grupo de choque séptico. En el análisis bivariado realizado a la muestra total de pacientes y categorizando las variables ecocardiográficas y bioquímicas, se encontró que el NT-proBNP, la troponina I y la creatinina, además del diámetro sistólico y diastólico del VI, la relación E/A y la fracción de eyección del VI tuvieron una asociación estadísticamente significativa con mortalidad.

En el análisis bivariado del grupo de pacientes con sepsis severa, llama la atención que la presencia de DSVI, DDVI, el NT-proBNP y la troponina I no se asociaron a mortalidad. Por otro lado, en el grupo de choque séptico la troponina I y la edad fueron factores asociados a mortalidad.

Es interesante que en los análisis de regresión logística, la DSVI no se comportó como predictor independiente de mortalidad, en el grupo de sepsis severa y choque séptico. En ese sentido nuestros hallazgos concuerdan con dos meta-análisis, en los cuales la DSVI en sepsis no se correlacionó con mortalidad^{81, 82}. De hecho, Pulido et al describieron que la DSVI definida como una FEVI baja no es un predictor sensible ni específico de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico⁸¹. Sin embargo un estudio mostró correlación entre mortalidad y la presencia de DSVI por medio de una FEVI severamente deprimida (FEVI < 35%)⁷⁰. Además en un estudio reciente, Mukhyaprana et al, también encontraron que la DSVI se asoció a mortalidad en pacientes con choque séptico⁸³.

La discrepancia entre los resultados mencionados incluyendo los nuestros, puede estar relacionada con la falta de estudios que definan DSVI por medio de diferentes puntos de corte de FEVI, puesto que es probable que haya un punto de corte inferior al utilizado en la mayoría de los estudios, que permita de manera independiente predecir mortalidad.

A pesar de la evidencia creciente que relaciona la disfunción diastólica ventricular izquierda con mortalidad en sepsis, nuestro estudio no encontró que la DDVI fuera un factor pronóstico independiente de mortalidad en el grupo de pacientes con sepsis severa y choque séptico. Nuestros resultados contrastan con varios estudios incluyendo el meta-análisis de Sanfilippo et al, en los cuales la disfunción diastólica en pacientes con sepsis severa y choque séptico fue un predictor independiente de mortalidad⁸².

La disfunción diastólica se caracteriza como mencionamos previamente, por una disminución en la relajación y compliancia del VI, alterando el incremento del volumen sistólico esperado con la carga de fluidos. En consecuencia, el exceso de fluidos en un ventrículo izquierdo no complaciente puede llevar a congestión pulmonar y edema pulmonar no cardiogénico, lo que a su vez se traduce en hipertensión pulmonar y disfunción ventricular derecha y por consiguiente una disminución de los volúmenes del VI^{84, 85}. En nuestro estudio no se cuantificó el volumen de fluidos administrado al momento de la evaluación ecocardiográfica, por lo tanto no podemos determinar el impacto de la reanimación hídrica en los pacientes con DDVI y su posible relación con mortalidad.

El análisis de regresión logística multivariado realizado a la muestra total de pacientes, mostró que únicamente la troponina I, la creatinina y la edad fueron factores asociados independientemente a mortalidad. De manera similar a nuestros hallazgos, diferentes estudios han establecido que la edad y la injuria

renal aguda son factores pronósticos de mortalidad en pacientes sépticos^{86, 87, 88, 89}.

En el grupo de pacientes con choque séptico, el análisis de regresión logística mostró que la troponina I y la edad se comportaron como factores pronósticos de mortalidad. Por el contrario, en los pacientes con sepsis severa ninguno de los biomarcadores cardíacos estudiados, fueron predictores independientes de mortalidad. Por otro lado, la velocidad transmitral A y el diámetro sistólico del VI predijeron independientemente mortalidad en este grupo de pacientes. Llama la atención que estas variables ecocardiográficas no han sido reportadas previamente en los estudios evaluados por nosotros, como factores asociados independientemente a mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico.

La elevación de los niveles séricos de NT-proBNP, no se comportó como factor asociado independientemente a mortalidad en nuestro estudio. Nuestros hallazgos están en concordancia con los reportados por McLean et al, en los cuales el NT-proBNP no predijo mortalidad en una cohorte de 40 pacientes con sepsis severa y choque séptico⁹⁰.

A diferencia de nuestros resultados, Mokart et al, en una cohorte de 51 pacientes con cáncer y choque séptico, demostraron que el NT-proBNP se asoció de manera independiente con mortalidad (OR 1.2; IC95% 1.004 - 1.32)⁶². Igualmente, Landesberg et al, encontraron que el NT-proBNP y la troponina T de alta sensibilidad fueron factores pronósticos de mortalidad en una cohorte de pacientes con sepsis severa y choque séptico⁶⁴.

Nuestro trabajo reitera la importancia de la troponina I como factor pronóstico de mortalidad en los pacientes sépticos y especialmente en choque séptico. El papel de este biomarcador cardíaco en la sepsis es bien conocido. Mehta et al, en una

cohorte de pacientes con choque séptico pudieron determinar la asociación entre TnI elevada y mortalidad⁶⁸. Un reciente meta-análisis evaluó la relación entre elevación de troponina en sepsis y mortalidad. Se encontró que la troponina elevada se asoció a mortalidad por todas las causas (RR: 1.91; IC95%: 1.63 - 2.24), con homogeneidad entre los estudios⁹¹. Por su parte Cheng et al, en una cohorte de pacientes mayores de 65 años que presentaban sepsis severa y choque séptico, demostraron que la troponina I y el NT-proBNP fueron predictores de mortalidad⁹².

A pesar de ser nuestro estudio un anidado, su gran fortaleza es el seguimiento, la evaluación ecocardiográfica por cardiólogos expertos y certificados en métodos no invasivos, la recolección de múltiples variables. Además nuestro estudio es el primero en Colombia y uno de los pocos en Latinoamérica que analiza todas las posibles asociaciones entre variables ecocardiográficas y biomarcadores de disfunción miocárdica y sepsis.

11. CONCLUSIONES

- La ecocardiografía bidimensional, con técnica doppler y el uso de las imágenes de Doppler Tisular para evaluar disfunción cardíaca por sepsis, es un método diagnóstico útil y permitió determinar la presencia de DSVI y DDVI en los pacientes sépticos.
- Nosotros observamos que los biomarcadores cardíacos troponina I y NT-proBNP, permitieron establecer la presencia de disfunción cardíaca inducida por sepsis.
- La troponina I y el NT-proBNP se asociaron de manera significativa con la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por sepsis.
- En el análisis bivariado la presencia de DSVI se asoció de manera significativa con mortalidad, por el contrario la DDVI no se asoció a mortalidad en la totalidad de la cohorte estudiada.
- El análisis de regresión logística multivariado permitió establecer que la DSVI y DDVI no fueron factores pronósticos independientes de mortalidad en pacientes con sepsis severa y choque séptico.
- En el análisis de regresión logística multivariado la troponina I, la edad y la creatinina se asociaron de forma independiente con mortalidad en la totalidad de la muestra incluida en el estudio.

- En los pacientes con choque séptico, la troponina I es un factor asociado independientemente a mortalidad.
- La disfunción cardíaca inducida por sepsis es una complicación frecuente y grave, que se asocia a mortalidad y muchas veces no se diagnostica. Debemos identificar precozmente estos pacientes con el objetivo de poder definir alternativas terapéuticas posibles y razonables.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874.
2. Bagshaw SM¹, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(3):431-9.
3. Balligand J, Ungureanu D, Kelly R. Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. *J Clin Invest* 1993; 91:2314-2319.
4. Bessière F, Khenifer S, Dubourg J, et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; 39(7):1181-9.
5. Böhm M, Kirchmayr R, Gierschik P. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 1995; 98:183-186.
6. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2009; 37:441-447.
7. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:766-74.
8. Boussuges A, Blanc P, Molenat F, Burnet H. Evaluation of left ventricular filling pressure by transthoracic Doppler echocardiography in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30:362-367.

9. Brealey D, Brand M, Hargreaves I. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360:219-223.
10. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J.* 2012; 4(1):8.
11. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, et al. Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis. *Circulation* 2005; 112:527-534.
12. Buckley J, Singer M, Clapp L. Role of KATP channels in sepsis. *Cardiovasc Res* 2006; 72:220-230.
13. Chapman CB¹, Ewer SM, Kelly AF, et al. Classification of Left Ventricular Diastolic Function Using American Society of Echocardiography Guidelines: Agreement among Echocardiographers. *Echocardiography* 2013; 30(9):1022-31.
14. Charpentier J, Luyt C, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med* 2004; 32:660-665.
15. Cheng H, Fan WZ, Wang SC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiac troponin I for the prognostic utility in elderly patients with severe sepsis or septic shock in intensive care unit: A retrospective study. *J Crit Care* 2015; 30(3):654.e9-14.
16. Cohen R, Shapir Y, Chen L, et al. Right ventricular overload causes the decrease in cardiac output after nitric oxide synthesis inhibition in endotoxemia. *Crit Care Med* 1998; 26:738-747.
17. Cunnion R, Schaer G, Parker M, Natanson C, Parrillo J. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73:637-44.
18. Dellinger RP, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS Surviving Sepsis Campaign:

International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.

19. Dhainaut J, Huyghebaert M, François M. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75:533-541.
20. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75:533-541.
21. Dittoe N, Stultz D, Schwartz BP, et al. Quantitative left ventricular systolic function: from chamber to myocardium. *Crit Care Med* 2007; 35(8 Suppl):S330-9.
22. Etchecopar-Chevreuril C, François B, Clavel M, et al. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2008; 34:250-256.
23. Feinberg M, Hopkins W, Davila-Roman V, Barzilai B. Multiplane transesophageal echocardiographic doppler imaging accurately determines cardiac output measurements in the critically ill patients. *Chest* 1995; 107:769-773.
24. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. *Circ Res* 2000; 87:241-247.
25. Fernandes CJ Jr, Akanine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25:1165-8.
26. Fernandes J Jr, Akamine N, Knobel E. Myocardial depression in sepsis. *Shock* 2008; 30(Suppl 1):14-7.
27. Goetze J, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003; 17:1105-1107.

28. Groeneveld A, Van Lambalgen A, Van den Bos G. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1991; 25:80-88.
29. Hotchkiss R, Karl I. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA* 1992; 267:1503-1510.
30. Ikonomidis I, Nikolaou M, Dimopoulou I, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in general intensive care unit patients with preserved ejection fraction: a complementary role of tissue Doppler imaging parameters and NT-pro-BNP levels for adverse outcome. *Shock* 2010; 33:141-148.
31. Inoue S, Suzuki K, Komori Y, et al. Persistent inflammation and T cell exhaustion in severe sepsis in the elderly. *Crit Care* 2014; 18(3):R130.
32. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, et al. Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990; 18:1055-1060.
33. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997; 111:209-17.
34. Kaplan A. Echocardiographic diagnosis and monitoring of RV function. In: Levitov A, Mayo P, Slonim A, editors. *Critical care ultrasonography*. New York: McGraw Medical; 2009. pp 125-34.
35. Kimchi A, Ellrodt A, Berman D, Riedinger M. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *JACC* 1984; 4:945-951.
36. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1012-1019.
37. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European Heart Journal* 2012; 33, 895-903.
38. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation*. *Crit Care Med*. 2014; 42(4):790-800.

39. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28:1-39.
40. Lanspa MJ, Gutsche AR, Wilson EL, et al. Application of a simplified definition of diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2016; 20: 243.
41. Levin ER, Gardner DG, Samson WK: Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-328.
42. Levitov A, Mayo P, Slonim A. *Critical care ultrasonography*. New York: McGraw Hill; 2009.
43. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med* 2006; 166:2446-2254.
44. Liu S, Schreur K. G protein-mediated suppression of L-type Ca²⁺ current by interleukin-1 beta in cultured rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 1995; 268:339-349.
45. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105:595-601.
46. MacLean L, Mulligan W, McLean A, et al. Patterns of Septic Shock in Man-A Detailed Study of 56 Patients. *Ann Surg*. 1967; 166(4): 543-562.
47. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, et al. Rapid measurement of Btype natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347:161-167.
48. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis*. *Crit Care Med* 2006; 34(1):15-21.
49. Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y. Impairment of cardiac β -adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of G α in septic rabbits. *Anesthesiology* 2000; 93:1465-1473.

50. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med 2007; 35:1019-1026.
51. Mebazaa A, De Keulenaer G, Paqueron X. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin induced cardiomyopathy: Role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. Circulation 2001; 104:3137-3144.
52. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, et al. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. Int J Cardiol 2004; 95(1):13-7.
53. Merx M, Weber C. Sepsis and the heart. Circulation. 2007; 116:793-802.
54. Mokart D, Sannini A, Brun JP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. Critical Care 2007; 11:R37.
55. Mourad M, Chow-Chine L, Faucher M, et al. Early diastolic dysfunction is associated with intensive care unit mortality in cancer patients presenting with septic shock. Br J Anaesth. 2014; 112(1):102-9.
56. Mousavi N, Czarnecki A, Ahmadi R. The utility of tissue Doppler imaging for the noninvasive determination of left ventricular filling pressures in patients with septic shock. J Intensive Care Med 2010; 25:163-167.
57. Mukhyaprana Prabhu, Suresh Kumar Yalakala, Ranjan Shetty, et al. Prognosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Septic Shock Patients. J Clin Diagn Res 2015; 9(3): OC05-OC08.
58. Nagueh S, Appleton Ch, Gillebert T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2009; 22(2):107-33.
59. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30(6):1527-33.

60. Ng P, Sin W, Ng A, Chan W. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Crit Care*. 2016; 20(1):145.
61. Opie L. Receptors and signal transduction. In: *Heart Physiology: From Cell to Circulation*. Fourth Edition. Opie LH (Ed). London, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 186 –220.
62. Parker M, Shelhamer J, Bacharach S, Green M, Natanson C, Frederick T, Damske B, Parrillo J. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483-490.
63. Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease'(RIFLE), Acute Kidney Injury Network (AKIN) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) classifications. *Clinical Kidney Journal*, 2016, 1-9.
64. Pulido J, Afessa B, Masaki M. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87(7):620-8.
65. Rivers E, Nguyen B, Havstad S. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377.
66. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology* 1991; 74(1):172-83.
67. Rolando G, Valenzuela E, Avid E, et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva* 2015; 27(4): 333-339.
68. Rudiger A and Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:1599-1608.
69. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41(6):1004-13.

70. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, et al. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988; 116:103-112.
71. Schulz R, Dodge K, Lopaschuk G. Peroxynitrite impairs cardiac contractile function by decreasing cardiac efficiency. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997; 272: 1212-1219.
72. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2014; 29(4):495-9.
73. Sharshar T, Gray F, Lorin de la Grandmaison G, et al. Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock. *Lancet* 2003; 362:1799-1805.
74. Soriano F, Nogueira A, Caldini E. Potential role of poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:1073-1079.
75. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce Ch, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care* 2010; 14(2): R44.
76. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce CJ, Venkatesh B. B-Type Natriuretic Peptide Concentrations and Myocardial Dysfunction in Critical Illness. *Anaesth Intensive Care* 2006, 34:151-163.
77. Tavener S, Long E, Robbins S. Immune cell Toll-like receptor 4 is required for cardiac myocyte impairment during endotoxemia. *Circ Res* 2004; 95:700-707.
78. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27:1775-80.

79. Turner KL, Moore LJ, Todd SR, et al. Identification of Cardiac Dysfunction in Sepsis with B-Type Natriuretic Peptide. *J Am Coll Surg* 2011; 213(1):139-46.
80. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. The actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:1701-1706.
81. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Med* 2014; 40:1560-1563.
82. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1270-6.
83. Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001; 94:400-406.
84. Vignon P, AitHssain A, Francois B. Echocardiographic assessment of pulmonary artery occlusion pressure in ventilated patients: a transoesophageal study. *Crit Care* 2008, 12:R18.
85. Wang F, Wu Y, Tang L, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012; 16(3):R74.
86. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008; 117:2051-2060.
87. Wu L, Ji Y, Dong L. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum is impaired during the hypodynamic phase of sepsis in the rat heart. *Shock* 2001; 15: 49-55.
88. Wu L, Tang C, Liu M. Altered phosphorylation and calcium sensitivity of cardiac myofibrillar proteins during sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281:R408-R416.

89. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H. Is Doppler tissue velocity during early left ventricular filling preload independent? *Heart* 2002; 87(4):336-339.
90. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013 Oct 15; 128(16): e240-327.
91. Yu P, Boughner D, Sibbald W. Myocardial collagen changes and edema in rats with hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1997; 25:657-662.
92. Zingarelli B, Day B, Crapo, J, et al. The potential role of peroxynitrite in the vascular contractile and cellular energetic failure in endotoxic shock. *B J Pharmacol* 1997; 120: 259-67.

ANEXOS

Anexo A. Carta Comité de Ética en Investigación FOSCAL.



FUNDACION OFTALMOLOGICA DE SANTANDER

FOSCAL
NIT 890.205.361-4



Comité de Ética en Investigación CEI-FOSCAL

Floridablanca, Junio 9 de 2011.

Doctor
Diego Torres Dueñas
Investigador Principal

De nuestra consideración:

En Floridablanca, a los 9 días del mes de Junio de 2011, en virtud de lo dispuesto en la Resolución No. 001 de Febrero 23 de 2010 emanada de la Dirección General de FOSCAL, cuya conformación está ordenada de la forma como se expresa a continuación: "El CEI-FOSCAL estará integrado por siete miembros con capacidad y experiencia para evaluar los aspectos técnicos, científicas y éticos de las investigaciones propuestas. La composición del CEI-FOSCAL cumplirá los siguientes requisitos: debe haber, al menos, tres miembros de cada sexo, debe haber, al menos un miembro, del área no médica, debe haber al menos, un médico experto en investigaciones biomédica, debe haber, al menos, un miembro que no este vinculado a la FOSCAL". "Estos criterios no son excluyentes, es decir, una misma persona puede contarse para cumplir con el requisito de no estar vinculado a la FOSCAL y el requisito de no pertenecer al área médica". Teniendo en cuenta de igual manera que el Manual de Procedimientos Operativos Estandarizados define el Quórum decisorio cuando se cumplan los siguientes criterios: Contar con mínimo cuatro miembros del Comité. Estar presente al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL, un miembro no experto en el área biomédica, y un miembro con experiencia en investigación en salud.

Con asistencia de sus miembros permanentes: CARLOS PAREDES GOMEZ médico, Presidente del Comité, NUBIA ANDRADE NIÑO psicóloga, FABIO BOLIVAR médico con experiencia en Investigación en Salud, , JULIO CESAR GALVIS MARTINEZ, abogado no vinculado laboralmente a la FOSCAL manifiestan no tener conflicto de interés, y en desarrollo de la sesión del 9 de Junio de 2011, habiendo revisado Protocolo: "Asociación entre la actividad de las Metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) y la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis. Investigador Principal: Diego Torres Dueñas Patrocinador Colciencias los siguientes documentos:

Resumen Ejecutivo, Manual de Procedimientos

Anexos: 1. Infecciones CDC, Anexo 2ª: Escala SOFA, Anexo 2B: Escala SOFA, Anexo 3: Consentimiento Informado, Anexo 4: Guia de Procedimiento para la Recolección, Transporte y Almacenamiento de Muestras.

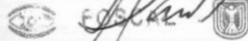
Consentimiento Informado General.

Hoja de Vida Investigador Principal

Consideró el CEI-FOSCAL que la documentación mantiene un alto nivel de calidad técnica y científica del proyecto, de sus aspectos reglamentarios, y sus aspectos éticos lo cual permite otorgar la **aprobación** según Acta No. 11 del 9 de Junio de 2011 del Protocolo: "Asociación entre la actividad de las Metaloproteinasas de matriz extracelular (MMPs) y la disfunción cardiovascular en pacientes con sepsis. Investigador Principal: Diego Torres Dueñas Patrocinador Colciencias los siguientes documentos: Resumen Ejecutivo, Manual de Procedimientos, Anexos: 1. Infecciones CDC, Anexo 2ª: Escala SOFA, Anexo 2B: Escala SOFA, Anexo 3: Consentimiento Informado, Anexo 4: Guia de Procedimiento para la Recolección, Transporte y Almacenamiento de Muestras. Consentimiento Informado General. Hoja de Vida Investigador Principal

Para la implementación del protocolo debe comunicarse con la Dirección Médica o quien haga sus veces de las IPS Foscál donde se va a realizar el estudio y gestionar los tramites para los aspectos pertinentes.

Atentamente,
COMITÉ DE ÉTICA EN
INVESTIGACIÓN



CARLOS PAREDES GOMEZ
Presidente -CEI-FOSCAL

c/c. Investigador Principal-
Subdirección Médica. FOSCAL Sede Floridablanca- Archivo del CEI-FOSCAL