



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Medicina, Dermatología y
Toxicología**

TESIS DOCTORAL

**Disfunción miocárdica en la sepsis. Utilidad de
la ecocardiografía y los biomarcadores.**

VIRGINIA FRAILE GUTIÉRREZ

VALLADOLID, 2015



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, DERMATOLOGÍA Y
TOXICOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA
SEPSIS. UTILIDAD DE LA
ECOCARDIOGRAFÍA Y LOS
BIOMARCADORES**

Presentada por VIRGINIA FRAILE GUTIÉRREZ para optar al
grado de doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

D. JESÚS BLANCO VARELA

D. JESÚS BLANCO VARELA, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA, JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTENSIVA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA DE VALLADOLID.

CERTIFICA

Que Dña. VIRGINIA FRAILE GUTIÉRREZ, ha realizado bajo su dirección el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor con el título:

“Disfunción miocárdica en la sepsis. Utilidad de la ecocardiografía y biomarcadores”

Examinado dicho trabajo, estimo que reúne los requisitos precisos para ser presentada y defendida para optar al título de Doctor. Y para que así conste y obre a los efectos oportunos, firmo la presente certificación en Valladolid, 20 de octubre de 2015.

Fdo.: Dr. D. Jesús Blanco Varela

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de manera directa o indirecta, han hecho posible la realización de este trabajo.

A mi Director, Dr. D. Jesús Blanco Varela, que me enseñó el arte de escribir una tesis, por todo el tiempo dedicado a sugerir, revisar y corregir. Se ha convertido en un modelo a seguir y representa un estímulo para la superación personal. Agradecerle su honestidad, apoyo y confianza en mi trabajo. Su capacidad para guiar mis ideas, ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como médico. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave de este trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación.

Dr. D José María Ayuela Azcárate, mi maestro en el campo de la ecografía, al que tuve la suerte de conocer hace diez años, agradecerle su enorme capacidad docente, por todo lo que me ha enseñado en sus libros y en sus clases, por su apoyo constante, por creer en mí, y por haber sido un amigo en los últimos años, en especial por su presencia diaria en los últimos momentos de esta tesis, sacrificando su propio tiempo personal. Agradecer la revisión cuidadosa que ha realizado de este texto y sus valiosas sugerencias en momentos de duda.

Al Dr. D. Agustín Mayo Iscar, por su tiempo y dedicación para el análisis estadístico, por transmitirme no sólo fundamentos de “cuentillas” sino su filosofía de vida en los momentos difíciles de esta tesis, por su visión siempre positiva y por recordarme que la defensa de la tesis, es sólo el principio en el mundo de la investigación.

A todos los pacientes y sus familiares, sin los cuales este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Río Hortega, a todos ellos agradecerles su apoyo durante la realización de esta tesis, y poder compatibilizar esta tarea con la actividad asistencial, en especial agradecer su cariño hacia mi persona en la parte final de este trabajo cuando me invadió la zozobra. Ha sido un camino largo y duro en el que, algunas veces, la fijación por lograr tus objetivos te hace olvidar la importancia del contacto humano. Sin embargo, como en

todas las actividades de la vida, siempre al final hay algunos criterios que te permiten priorizar y es por ello que debo resaltar mis agradecimientos para algunas personas por su apoyo y el ánimo que me han dado para que continuara adelante, en especial a José Ángel Berezo, por su enorme calidad humana y ayudarme siempre que se lo he solicitado desde el primer día que llegue a la unidad, a Juan José Sanz, por ser la primera persona en enseñarme el manejo de un ecógrafo, por todos los momentos compartidos en las guardias, por sus conocimientos y experiencias profesionales, me ha permitido considerarlo un amigo con el que siempre se puede contar. A Lorena, Chuchi y Ana Martín por apoyarme y creer en mí. Gracias al apoyo inestimable de Mercedes Lara, por todas estas palabras de ánimo para que terminase esta tesis incluso en uno de los momentos más difíciles de mi vida.

Agradecer a los residentes del Servicio de Medicina Intensiva, los pasados, los presentes y los futuros, porque de cada uno de vosotros aprendo algo nuevo.

A todo el personal de enfermería y auxiliar de la UCI del Hospital Universitario Río Hortega, por la ayuda brindada durante los meses de realización del trabajo de campo.

A la Dra. Dña Susana Sánchez Ramón y su marido, por todos los medios informáticos proporcionados para facilitarme el desarrollo de esta Tesis.

A la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Río Hortega, en especial a D. Manuel González Sagrado, por la colaboración prestada.

A Dña. M^a Luz de Andrés Loste, Bibliotecaria del Hospital Universitario Río Hortega, por su ayuda en revisiones y búsquedas bibliográficas.

Quisiera hacer extensiva mi gratitud al Dr. D. Francisco González Vilchez, cardiólogo experto en ecocardiografía, por sus aportaciones tras la lectura crítica de este manuscrito.

Agradecer a todo el personal del gabinete de ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Río Hortega, en especial a la Dra. de la Torre, por su disponibilidad y conocimientos transmitidos.

Finalmente y de forma muy especial quiero agradecer a mis padres Jesús y María Elena, el esfuerzo que han realizado a lo largo de su vida para que esta Tesis

sea posible, por animarme a estudiar medicina y apoyarme incondicionalmente en todas las decisiones de mi vida. Por sus consejos, su apoyo e inculcarme los valores como el estudio, el trabajo, la honradez, la felicidad y la perseverancia como norma de vida.

A mi hermano Jesús, por su cariño transmitido y el apoyo en todos los momentos, en especial en todas sus ayudas informáticas.

También agradecer a mi marido Javier, amigo y compañero, quien no sólo me ha dado su apoyo y su ánimo en los momentos difíciles, sino por enseñarme que a veces, contra todo pronóstico, un pequeño detalle invierte la dirección del camino, haciendo evidente que se puede salir adelante.

Y para acabar, agradecer a mis hijos Paola y Javier, por haberme hecho ser mejor persona, obligándome a intentar ser digna y honesta en el camino de la vida. Lamento el tiempo robado a la historia familiar al no terminar ningún día “mis deberes” como me pregunta reiterativamente Paola al irse a la cama.

A todos, muchas gracias.

A mis padres, porque todo lo que soy se lo debo a ellos.

A mi marido, por su apoyo incondicional.

A Paola y Javier, porque sus sonrisas me impulsan para seguir adelante.

***“ Una vez descartado lo imposible, lo que queda,
por improbable que parezca, debe ser la verdad.”***

Arthur C. Doyle

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA	5
2.1 Epidemiología de la sepsis.....	6
2.2 Disfunción miocárdica asociada a la sepsis.....	7
2.2.1 Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo	10
2.2.2 Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo	17
2.2.3 Disfunción de ventrículo derecho.....	34
2.2.4 Gasto cardiaco	40
2.3 Biomarcadores en la sepsis grave y shock séptico.....	44
2.3.1 Péptidos natriuréticos	44
2.3.2 Troponinas	51
3. HIPÓTESIS y OBJETIVOS.....	55
Hipótesis.....	55
Objetivos generales.....	55
Objetivo específicos.....	55
4. MATERIAL Y MÉTODOS	57
4.1. Trabajo de Campo.....	58
4.1.1 Ámbito de realización.	58
4.1.2 Población de estudio.	58
4.2 Variables de estudio.....	59
Variables epidemiológicas.....	60
Variables microbiológicas.....	62
Variables de sepsis	63
Variables de tiempo.....	65
Variables analíticas	65
Variables de ventilación mecánica	66
Variables clínicas	67
Variables ecocardiográficas	67
Análisis estadístico.....	69
Análisis descriptivo.....	69
Análisis inferencial.....	70
Revisión bibliográfica.....	71
5. RESULTADOS.....	72
5.1 Descripción de la muestra estudiada.....	73
5.1.1 Demografía (Epidemiología).....	73
5.1.2 Variables microbiológicas.....	76
5.1.3 Mortalidad	77
5.1.4 Variables de clínicas de resucitación de la sepsis	79
5.1.5 Variables analíticas.	81
5.2 Estudio ecocardiográfico.....	84
5.2.1 Descripción de la función cardiaca con ETT	84
5.2.2 Relación de la función cardiaca y la ventilación mecánica	94

5.2.3 Relación de la función ventricular y los balances acumulados.....	101
5.2.4 Relación de la función cardiaca y biomarcadores cardiacos.	103
5.2.5 Relación de las variables ecocardiográficas.....	121
5.3. Análisis de mortalidad . Componentes principales.....	129
6. DISCUSIÓN	135
6.1 Estudio descriptivo de la muestra objeto de estudio.....	136
6.2 Estudio descriptivo de la disfunción miocárdica.....	139
Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo.....	140
Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo.....	143
Disfunción sistólica de ventrículo derecho.....	148
6.3 Relación de la ventilación mecánica y las variables de ETT.....	150
6.4 Relación de la función cardiaca y los biomarcadores.....	157
6.5 Análisis de componentes principales. Relación con la mortalidad.	164
6.6 Limitaciones y posibles anotaciones.....	176
7. CONCLUSIONES	169
8. BIBLIOGRAFIA	171
9. ANEXOS.....	192
9.1 Formulario de recogida de datos.....	193
9.2 Microorganismos aislados en el laboratorio.....	207
9.3 Calidad de ventana y ritmo auricular en los ETT.....	208
9.4 Matriz de correlaciones de BNP y Tnl con variables ecocardiográficas en los días 1 y 3.....	209
9.5 Matriz de correlaciones de BNP y Tnl con SOFA, dosis de noradrenalina en los días 1 y 3.....	210
9.6 Matriz de correlación de las variables ecocardiográficas en los días 1, 3 y 7.....	211
9.7 Matriz de correlación de las variables ecocardiográficas en el día 1.....	212
9.8 Listado de Imágenes	213
9.9 Listado de Tablas.....	215

ABREVIATURAS

ACP: Análisis de componentes principales

AD: Aurícula derecha

AI: Aurícula izquierda

ABC-COR: Área bajo la curva- características operativas del receptor

APACHE-II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

ASC: Alteraciones segmentarias de la contractilidad

AUC-ROC: Área bajo la curva- características operativas del receptor

ATDVD: Área telediastólica de VD

ATDVI: Área telediastólica de VI

BNP: Péptido natriurético cerebral

Cm: Centímetros

Cols: Colaboradores

CPA: *Cor Pulmonale* Agudo

DBT: Dobutamina

DDVI: Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo

DMIS: Disfunción miocárdica inducida en la sepsis

DO₂: aporte de oxígeno

DS: Desviación estándar

DSVD: Disfunción sistólica de ventrículo derecho

DSVI: Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo

DTI: Doppler tisular

ETT: Ecocardiografía transtóraca

ETE: Ecocardiografía transesofágica

FC: Frecuencia cardiaca

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

FiO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno

FMO: Fallo multiorgánico

GC: Gasto cardiaco

HTA: Hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: Intervalo de confianza

IVT_{TSVJ}: Integral velocidad-tiempo del tracto de salida de ventrículo izquierdo

IVT: integral velocidad tiempo

Kg: Kilogramos

L: Litros

LTSV. Limitación del tratamiento de soporte vital

mmHg: Milímetros de mercurio

NA: Noradrenalina

NAVA: Asistencia ventilatoria ajustada por vía neural

Onda A: Onda telediastólica que representa el llenado activo del ventrículo izquierdo generado durante la contracción auricular

Onda E: Onda protodiastólica que representa el llenado pasivo del ventrículo izquierdo

Onda e´ lateral: velocidad protodiastólica del Doppler tisular en el lado lateral del anillo mitral

Onda e´ media: Promedio de la onda e´septal y e´lateral

Onda e´ septal: velocidad protodiastólica del Doppler tisular en el lado septal del anillo mitral

Onda S media: Promedio de la onda S´septal y S´lateral

Onda St: velocidad de la onda sistólica del DTI en el lado lateral en el anillo tricuspideo

PAM: Presión arterial media

PAM: presión arterial media

PC: Presión control

PaCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial

PCT: Procalcitonina

PEEP Presión respiratoria el final de la espiración

PaO₂: Presión parcial de oxígeno arterial

Pplat: Presión *plateau*

PS: Presión soporte

PW: Doppler pulsado

RI: Rango intercuartílico

RM: Resonancia Magnética

ROC: características operativas del receptor

SDRA. Síndrome de distres respiratorio del adulto

SG. Sepsis grave

SOFA. *Sequential Organ Failure Assessment*

SRIS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

SS: Shock séptico

St: Onda sistólica del DTI en el lado lateral del anillo tricuspideo.

Svc: Saturación venosa central

TAPSE: Desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo.

TDE: Tiempo de deceleración de la onda E

Tnl : Troponina I

TSVI: Tracto de salida del ventrículo izquierdo

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

VC-CMV: Modo de ventilación mandatorio continuo (asistida-controlada por volumen)

VCRP: Modo volumen control regulado por presión

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VL: volumen latido

VM. Ventilación mecánica

VMI. Ventilación mecánica invasiva

Vt/kgi: Volumen tidal ajustado por el peso ideal

Vp: Velocidad de propagación

VTD: Volumen telediastólico

VTD: Volumen telediastólico

VO₂: consumo de O₂

1. INTRODUCCIÓN

La sepsis, es una respuesta inflamatoria sistémica de causa infecciosa. Constituye una de las causas más prevalentes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) por lo que se considera un problema sanitario de primera magnitud con importantes implicaciones sanitarias y económicas.

En el momento actual, presenta una elevada mortalidad, pese a que se ha reducido en los últimos años, merced al desarrollo de múltiples avances diagnósticos y terapéuticos en los campos de la antibioterapia, soportes de órganos y técnicas de monitorización. Muchos factores influyen en el pronóstico: desde factores intrínsecos al propio paciente (comorbilidades, edad, polimorfismos genéticos), factores asociados al microorganismo responsable como la patogenicidad y virulencia, hasta factores ambientales (disponibilidad de recursos o infraestructuras de las diferentes UCIs). Aunque las recomendaciones propuestas por la campaña sobrevivir a la sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*) han llevado a conseguir una reducción en las cifras de mortalidad, desde 50% al 30-35%, según diferentes series (1-3), estas cifras continúan siendo elevadas.

La sepsis, se manifiesta como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual, la respuesta sistémica puede generar una reacción inflamatoria generalizada en órganos distantes a la lesión inicial, con diferentes grados de disfunción orgánica. Desde hace tres décadas se ha descrito la disfunción miocárdica inducida en la sepsis (DMIS) en los pacientes con sepsis grave (SG) y shock séptico (SS) pero su impacto en el pronóstico no ha sido aclarado.

En algunos estudios, la disfunción miocárdica es un predictor de morbi-mortalidad presente hasta en un 40% de los pacientes (4, 5). Fue descrita inicialmente por métodos de monitorización invasivos como el catéter de arteria pulmonar (CAP) y no invasivos, como la gammagrafía nuclear. Estudios posteriores compararon las alteraciones encontradas con métodos no invasivos como la ecocardiografía. En el paciente crítico, esta técnica se

ha convertido en una herramienta indispensable por su inocuidad, fiabilidad, validez y aplicación a la cabecera del paciente por el médico responsable del paciente (6).

El corazón, es solo una parte del sistema cardiovascular sometido a numerosos cambios durante la patología séptica en respuesta a cambios hemodinámicos periféricos, siendo difícil diferenciar clínicamente entre los efectos cardiacos directos de la sepsis y la respuesta secundaria a cambios en la precarga, postcarga o actividad neurohormonal (efecto de catecolaminas endógenas, aporte exógeno de vasopresores, fluidos e inotrópicos, actividad simpática, hiperproducción de óxido nítrico, etc) (7).

El uso de un catéter de Swan-Ganz y los sistemas de monitorización de la onda de pulso son considerados el *gold standard* para la medición del gasto cardiaco, sin embargo su papel es limitado en el diagnóstico de los diferentes tipos de disfunción miocárdica. La ecocardiografía es el único método capaz de diagnosticar de forma no invasiva alteraciones de la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos. Alguna aplicación novedosa de esta técnica como el Doppler Tisular (DTI), ha demostrado su utilidad para detectar pacientes con mayor riesgo de mortalidad en diferentes alteraciones cardiovasculares. Se acepta que el inicio precoz del tratamiento en la sepsis influye significativamente en su pronóstico. En consecuencia, la identificación temprana de individuos con mayor riesgo de mal pronóstico es muy importante.

Los biomarcadores cardiacos como los péptidos natriuréticos de tipo B (BNP) y las troponinas (Tn) son marcadores prometedores de DMIS al ser secretados por los cardiomiocitos en respuesta a diferentes estímulos, principalmente la sobrecarga de volumen y al aumento de presión sobre el miocardio, pero aún queda por delimitar su utilidad en el entorno del paciente séptico afectado de múltiples alteraciones que pueden enmascarar la presencia de disfunción miocárdica.

La ecocardiografía y los biomarcadores podrían facilitar la detección de pacientes de alto riesgo, en los que la aplicación precoz de tratamientos específicos tuviera una repercusión positiva en la disminución de la morbilidad y mortalidad de dichos pacientes.

Como se muestra a lo largo de la introducción, no se ha encontrado ningún estudio en nuestro medio que demuestre la incidencia de la disfunción miocárdica inducida en la sepsis, sus diferentes tipos, ni su impacto sobre la mortalidad, entre el grupo de población de los pacientes sépticos ingresados en las UCIs españolas. Por los motivos anteriormente expresados es importante realizar un estudio epidemiológico, observacional y prospectivo, para obtener información sobre las alteraciones ecocardiográficas, su asociación y la relación con los biomarcadores cardiacos: BNP y troponina I (TnI) y su impacto con la mortalidad.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

2.1 Epidemiología de la sepsis.

La sepsis, es una respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) de causa infecciosa. Según la conferencia de consenso de las principales sociedades científicas internacionales del paciente crítico (SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS) (8) se define como la infección que induce una grave afectación del estado general del paciente. Se manifiesta como estadios progresivos de un mismo proceso, en el cual, la respuesta sistémica a la infección puede generar una reacción inflamatoria en órganos distantes a la lesión inicial, que se expresa como disfunción orgánica múltiple en diferentes grados. Cuando ésta se acompaña de daño en al menos un órgano o hipoperfusión tisular, se denomina sepsis grave (SG). La forma más grave es el shock séptico (SS), en la que la sepsis provoca una disminución mantenida de la tensión arterial tras una resucitación con fluidos e induce una perfusión tisular inadecuada y un aporte insuficiente de oxígeno a los tejidos, que frecuentemente se manifiesta por un incremento de la concentración de lactato. El SS se asocia a disfunción y fracaso multiorgánico. El fracaso orgánico se asocia a mortalidades elevadas hasta el 70% en algunas series (9) .

La incidencia de SG varía según los estudios y la población estudiada, se ha reportado un incremento a nivel mundial en los últimos 15 años (10, 11). En Estados Unidos la incidencia anual de SG se ha estimado en cerca de 300 casos/100.000 habitantes y año (12). En España se ha descrito una incidencia de SG de 140 casos por 100.000 habitantes y año y una incidencia de SS de 31 casos por 100.000 habitantes y año (12, 13). Se considera que la incidencia de la sepsis está infraestimada y la tendencia es a seguir aumentando en los próximos años. Se ha estimado que la incidencia se incrementará un 1,5% anual. Varias razones justifican este incremento: el envejecimiento progresivo de la población, los recientes avances en medicina con mayor uso de procedimientos diagnósticos, tratamientos invasivos de soporte de órganos (ventilación mecánica y terapias de sustitución renal) y tratamientos que han demostrado prolongar la vida en pacientes de riesgo. A

nivel mundial existe un aumento en la prevalencia de la sepsis y se producen 18 millones de casos nuevos cada año (14).

En un estudio europeo (10) el 25% de los pacientes admitidos en UCI presentaban sepsis como motivo de ingreso con una mortalidad del 54%. Similares resultados han sido descritos en un estudio realizado en las UCIs españolas (15). En estudios posteriores la mortalidad hospitalaria se ha reducido de forma importante tras la implantación de las recomendaciones propuestas por la campaña sobrevivir a la sepsis (*Surviving Sepsis Campaign*) (16). Pese a los marcados esfuerzos en el cuidado de estos pacientes, las tasas de mortalidad en UCI y hospitalaria siguen siendo elevadas.

La sepsis es una patología con importantes implicaciones sanitarias y económicas. En España, un estudio realizado en la Comunidad de Madrid estimó el gasto anual por SG en 70 millones de euros (17). En los Estados Unidos, un estudio reciente estima el coste sanitario anual de la sepsis en 24,3 billones de dólares (18).

Su elevada incidencia, morbilidad y mortalidad la convierten en un importante problema sanitario que requiere la adopción de medidas específicas dirigidas a tomar conciencia del problema, desarrollar pautas de actuación de acuerdo a los conocimientos más actuales y facilitar su puesta en práctica en la rutina asistencial.

2.2 Disfunción miocárdica asociada a la sepsis

La disfunción miocárdica inducida por la sepsis (DMIS) es un predictor mayor de mortalidad y morbilidad, apareciendo hasta en un 40% de los episodios de sepsis (19) y su aparición está asociada con un aumento de la mortalidad que alcanza hasta el 70% (20).

En 1966, Clowes y cols (21), en una cohorte de pacientes con peritonitis fulminante describieron la afectación del sistema cardiovascular en

la sepsis, basado en dos patrones diferentes según la exploración clínica: el shock caliente y el shock frío. De forma precoz, los pacientes presentaban una fase hiperdinámica, llamada shock caliente, caracterizado por fiebre, pulsos periféricos disminuidos, enrojecimiento de la piel, taquicardia, taquipnea, oliguria e hipotensión, que puede conducir a un segundo estadio o fase hipodinámica, llamada shock frío, el cual se manifiesta con hipotensión, respiración superficial y cianosis con piel fría y húmeda. Ambas presentaciones clínicas se consideran diferentes fases de un mismo proceso, estando asociado la fase de shock frío con mayor mortalidad (22).

La disfunción miocárdica definida como proceso precoz y reversible desencadenado por la sepsis fue descrita en un modelo canino 1975 por Heyndrickx y cols (23).

En 1977, Weisel y cols (24) monitorizando a sus pacientes mediante catéter de arteria pulmonar (CAP), observaron la aparición de disfunción sistólica ventricular izquierda durante la evolución de los pacientes sépticos ingresados en la UCI.

Con la introducción en los años 80 de la monitorización hemodinámica mediante CAP, se describieron las características del shock séptico, el cual presenta en fases tempranas disminución del volumen intravascular acompañado de bajo gasto cardiaco que se normaliza tras la resucitación con fluidos, seguida de un estado hiperdinámico caracterizado por gasto cardiaco elevado y bajas resistencias vasculares sistémicas (25, 26). Otros estudios mostraron una única fase hiperdinámica en los pacientes que respondían a la infusión de fluidos y la fase hipodinámica era secundaria a una respuesta inadecuada de la resucitación con volumen en la fase inicial (27).

En este escenario se ha descrito la disfunción cardiaca hace más de treinta años en los pacientes con SG y SS (28), pero su impacto en el pronóstico todavía no ha sido aclarado. Para algunos autores el hecho de presentar disfunción cardiaca agravaría la situación del paciente

incrementando su riesgo de muerte (29), mientras que para otros la disminuiría (30).

La fisiopatología de la DMIS es compleja y no ha sido completamente aclarada. Números mecanismos han sido descritos en este proceso. Estudios en humanos han demostrado que la hipoperfusión coronaria no es responsable de esta entidad (31, 32). Su desarrollo se ha asociado a diferentes factores y a la interacción entre ellos: factores genéticos, alteraciones metabólicas que producen disfunción mitocondrial y estrés oxidativo, modificaciones moleculares a nivel de los canales del calcio, en los receptores Toll-like, óxido nítrico, elevaciones de citoquinas como el TNF- α , IL-1, IL-6, junto con alteraciones hemodinámicas que producen disminución del volumen intravascular y del tono vascular e inducen descenso en la precarga y la postcarga respectivamente, han sido incriminados (33) .

La disfunción cardíaca definida como alteraciones en la función ventricular de forma transitoria y reversible no es una entidad exclusiva de la patología séptica, ha sido descrita en diferentes patologías no cardíacas en el contexto del paciente crítico ingresado en UCI como pancreatitis, hemorragia subaracnoidea, intoxicaciones, muerte cerebral y anafilaxia (34).

Aplicaciones del Doppler que permiten calcular las velocidades del músculo cardíaco como el Doppler tisular (DTI), ha sido aceptado para la medición de la relajación ventricular y la estimación de las presiones de llenado ventricular de forma no invasiva (35). Este método ha demostrado utilidad pronóstica en diferentes alteraciones cardiovasculares distintas a la sepsis como: infarto agudo de miocardio (36, 37), insuficiencia cardíaca (38-41), fibrilación auricular no valvular (42), hipertensión (HTA) (43), insuficiencia renal terminal (44) y recientemente en cohortes de pacientes sépticos seleccionados (5, 45) .

Aunque no existe una definición aceptada de DMIS, se han descrito diferentes variantes que incluyen disfunción sistólica de VI (19, 28), disfunción

diastólica de VI (5, 46-51) y disfunción del ventrículo derecho (52, 53). Todos los tipos de disfunción miocárdica pueden estar presentes y asociarse (54).

A pesar de los estudios existentes, la fisiopatología de la DMIS sigue siendo un enigma en el momento actual. Las series más amplias de pacientes se han estudiado en poblaciones no europeas y ninguna en poblaciones españolas. Por otra parte es preciso tener en cuenta que las poblaciones de estudio presentan características diferentes y protocolos de tratamiento en la resucitación no equiparables a la terapia actual.

Hoy se sabe que la disfunción cardiaca se manifiesta con diferentes tipos de alteraciones. A continuación se analizan determinados aspectos de interés para describir la disfunción miocárdica, con la finalidad de poder comentar el estudio llevado a cabo.

2.2.1 Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo

2.2.1.1 Concepto y tipos de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo

La disfunción ventricular sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) se define como la disminución de la fuerza contráctil del VI para bombear sangre a la aorta. Se inicia después de un proceso que cause un daño al músculo cardíaco, con la consecuente pérdida del funcionamiento de los miocitos, alterando la capacidad de estos para generar fuerza.

La DSVI desencadenada durante la sepsis, presenta unas características diferentes a otras patologías, como por ejemplo la cardiopatía isquémica. La primera característica, es que es aguda y reversible. En este contexto Jardín y cols (55) estudiando a 90 pacientes sépticos demostraron que la disfunción ventricular izquierda se normalizaba en los primeros días.

Una segunda característica, es que se asocia con presiones de llenado del ventrículo izquierdo normales o bajas. Esta característica la diferencia del shock cardiogénico que cursa con presiones de llenado altas debido a la incapacidad del VI de bombear sangre a los tejidos. Esto puede explicarse porque el CAP ha infraestimado esta entidad durante años. Jardin y cols (56) describieron una media de presión de enclavamiento pulmonar (PCP) de 11 mmHg en pacientes sépticos con depresión de la función sistólica y no encontraron diferencias con los pacientes con función sistólica preservada.

Por último, Vieillard-Barón señala que la administración de noradrenalina en el shock séptico puede desenmascarar alteraciones de la contractilidad del VI, debido a que aumenta la precarga y la contractilidad al restaurar la presión arterial en las fases precoces (19).

2.2.1.2 Evaluación ecocardiográfica de la función sistólica

El parámetro más utilizado para cuantificar la función sistólica es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), que ha demostrado valor pronóstico asociado con la mortalidad en diferentes patologías como en el infarto agudo de miocardio (57) y en la insuficiencia cardiaca (58).

Para la valoración de la función sistólica global y regional se utiliza la ecocardiografía bidimensional que mediante la visualización del engrosamiento endocárdico de las paredes ventriculares permite estimar los volúmenes ventriculares en diástole y sístole. La determinación de la función sistólica global se basa en los cambios de tamaño y volumen ventriculares.

Para el cálculo de la función sistólica, muchos laboratorios se basan en las medidas del ventrículo izquierdo a partir de ecocardiogramas en modo M guiados desde el modo bidimensional 2D. Dicha metodología ha demostrado ser altamente reproducible con una mínima variabilidad inter e intraobservador cuando no existen anomalías significativas en el movimiento regional de la pared. Sin embargo, ante la existencia de alteraciones

segmentarias de la contractilidad, la utilización de las medidas obtenidas en modo M puede sobrestimar la FEVI, por lo que las guías actuales no recomiendan el cálculo de la FEVI mediante las medidas lineales como rutina (59, 60).

El método biplano de Simpson es la medida de elección que se recomienda por consenso para la evaluación global de la función sistólica de VI (59). El volumen total del VI se calcula a partir de la suma de una pila de discos elípticos. La altura de cada disco se calcula como una fracción (normalmente 1/20) del eje largo del VI, basada en la más larga de las dos longitudes de las vistas de 2 y 4 cámaras. El tamaño de la sección transversal del disco se mide en los dos diámetros obtenidos a partir de los planos en 2 y 4 cámaras de la vista apical. Cuando tan sólo uno de los dos planos está disponible, se puede utilizar un solo plano y el área del disco entonces se supone que es circular. A partir del método descrito se calculará el volumen telediastólico (VTD) y el volumen telesistólico (VTS) y la FEVI se calculará mediante la siguiente fórmula $FEVI = [(VTD-VTS)/VTD] \times 100$. (Figura 1)

A partir del método descrito los pacientes se clasificarán según la FEVI como se puede observar en la Tabla 1

Tabla 1. Clasificación de la función sistólica del VI medido con la FEVI según el sexo.

FEVI (%)	Normal	Levemente deprimida	Moderadamente deprimida	Severamente deprimida
Mujer	≥ 54	41-53	30-40	< 30
Hombre	≥ 52	41-51	30-40	< 30

Fuente: Guías para cuantificación ecocardiográfica de la American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging 2015. (59)

Figura 1. Plano apical cuatro cámaras en diástole y sístole.

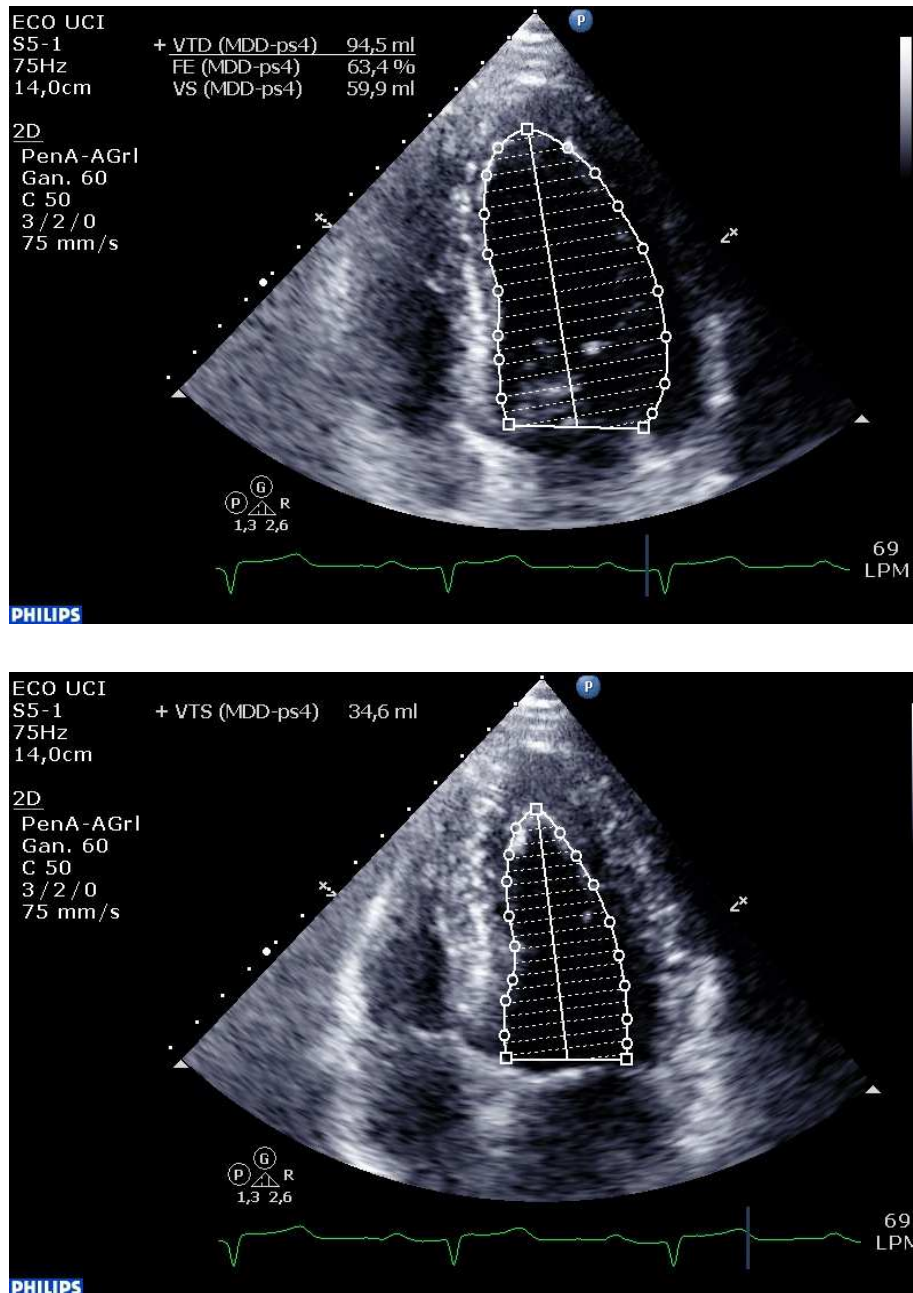


Figura 1. Imágenes de dos planos apicales cuatro cámaras al final de la diástole (superior) y de la sístole (inferior) para calcular el volumen del ventrículo izquierdo y su fracción de eyección utilizando el método Simpson modificado.

Finalmente un método no descrito en las Guías clínicas, pero utilizado en la práctica clínica habitual, es la estimación visual subjetiva de la fracción de eyección con valoración cualitativa de la función sistólica, que se correlaciona con las determinaciones cuantitativas (61). Este método ha sido validado en la UCI, considerando que es necesario un mínimo entrenamiento para realizar una valoración cualitativa correcta (62). En el contexto del SS, un estudio que comparaba la evaluación cualitativa de la función sistólica por personal no cardiólogo con experiencia en ecocardiografía, clasificando la disfunción sistólica en normal, leve, moderada o gravemente deprimida, con el método de Simpson modificado, no se encontraron diferencias significativas en la clasificación de los enfermos y sí una disminución significativa en el tiempo empleado en la exploración (63).

Por último, el Doppler tisular (DTI) permite calcular la función sistólica de la zona estudiada a través de la velocidad de su onda sistólica, que a nivel del anillo mitral (onda S_1) se ha relacionado, en pacientes con SG y SS con la función sistólica medida a través del método Simpson modificado, existiendo una buena correlación entre ambas mediciones ($r= 0,49$, $p< 0.003$) (64).

Aunque la FEVI es el método de elección para la cuantificación de la función sistólica del VI puede ser un estimador no útil de la función contráctil en diferentes situaciones clínicas que produzcan alteración importante de la postcarga cardíaca (65).

2.2.1.3 Revisión de la disfunción sistólica en la sepsis

Margaret Parker y cols en 1984, tras realizar ventriculografía por radioisótopos, describieron la existencia de una disfunción miocárdica apreciable, caracterizada por disminución de la FEVI y aumento del volumen telediastólico (VTD), reversible en los primeros días de evolución de la sepsis (7 a 10 días). Estudiando una cohorte de 20 pacientes con SS, los pacientes que sobrevivieron (13 de 20) presentaron una FEVI inicial menor del 40% y una dilatación de la cavidad del VI, normalizándose estas alteraciones a los

10 días. Los pacientes que fallecieron presentaban FEVI normal y volúmenes de VI menores. Paradójicamente, la presencia de disfunción miocárdica se asoció a mayor supervivencia (28). Similares cambios fueron descritos años más tarde en el ventrículo derecho por los mismos autores (52).

Después de la publicación de este estudio se consideró que la dilatación del VI y la disminución de la FEVI era un efecto protector producido como mecanismo compensador a la disminución del gasto cardiaco. Estudios posteriores han descrito dilatación aguda y reversible del VI en los pacientes con SG y SS (4, 19, 50, 66).

En años posteriores usando ecocardiografía han aparecido estudios que presentan datos contradictorios sobre la dilatación y la disminución de la FEVI. Unos han encontrado una asociación con la disminución de la FEVI en los supervivientes (19, 55, 67-69), y en otros la FEVI normal se asocia a mayor supervivencia (5, 70, 71). Sin embargo, otros trabajos no encontraron diferencias en relación con la mortalidad (49, 54, 64) .

En 2014 en la Clínica Mayo, Sevilla y cols (72) realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados para evaluar el pronóstico de la DSVI diagnosticada con ETT en los pacientes sépticos. Tras incluir 585 pacientes, concluyeron que la presencia de DSVI no se relaciona con la mortalidad. Conviene destacar que la incidencia de DSVI depende del momento de la evaluación ecocardiográfica en el curso de la sepsis; la vasoplejía y la corrección de la postcarga con el uso de vasoactivos de forma precoz podrían tener relación con la disfunción. La mayoría de los estudios incluyen pacientes evaluados en diferentes estados evolutivos (entre tres y cinco días de la sepsis) esto podría enmascarar su relación con la mortalidad al excluir los que fallecen en los dos primeros días (19, 73).

No queda claro en la situación actual, la incidencia de la DSVI y el papel pronóstico de la FEVI en estos pacientes.

Desde el estudio de Parker en 1984, el debate sobre la asociación de la dilatación ventricular con la supervivencia ha existido. Por este motivo Huang y cols en 2013 realizaron un metanálisis que incluye 14 estudios con más de 700 pacientes sobre la disfunción miocárdica en la sepsis, donde demuestra que no existe evidencia suficiente en relación con las dimensiones ventriculares, ni con la FEVI en los supervivientes de la SG y SS para establecer un papel pronóstico. Existe un aumento pequeño de los VTD globales en los supervivientes que tras indexar por el área de superficie corporal no puede ser evidenciado, existiendo dimensiones similares entre los supervivientes y los fallecidos (74). En el momento actual existen otras técnicas de imagen que presentan menor error de cálculo en el volumen ventricular que la ecocardiografía, como es la resonancia magnética (RM), considerada desde hace unos años el "gold estándar" para la cuantificación de cavidades cardíacas (59).

Con ecocardiografía transesofágica (ETE), Vieillard-Baron y cols describieron una incidencia de hipoquinesia ventricular izquierda de 60%. En muchos casos esta se encuentra presente a la admisión, pero otras veces aparece al inicio de tratamiento vasopresor (19). Según este autor, la FEVI puede ser considerada un reflejo del tono vascular más que de la contractilidad intrínseca del corazón. Esta interpretación asume que la disfunción de VI es universal en la sepsis, pero sólo se hace evidente en pacientes con resistencias vasculares periféricas normales o altas (postcarga normal o alta), quedando enmascarada si el paciente sufre una importante vasoplejía (pacientes más graves). Esto explicaría la falaz asociación entre disfunción ventricular izquierda y supervivencia.

Técnicas más novedosas en ecocardiografía se han utilizado para la valoración de DSVI. Weng y cols en 2012, mostraron que los pacientes con mayor mortalidad presentaban velocidades pico de la onda sistólica medida en el anillo mitral mediante DTI (onda S') más elevadas, sugiriendo una profunda vasoplejía como mecanismo responsable que inducía mayor contractilidad y peor pronóstico (69). Sin embargo otros autores no han

encontrado diferencias en la velocidad de la onda S' relacionadas con la mortalidad en SS y SG (64).

En la mayoría de los estudios descritos no se han analizado los posibles factores de confusión como el aporte de fluidos en la resucitación y las dosis de los vasopresores y/o inotrópicos, que pueden modificar los valores de las variables de los estudios ecocardiográficos.

2.2.2 Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo

2.2.2.1 Concepto y tipos de la disfunción diastólica de ventrículo izquierdo

La función diastólica se define como la propiedad del miocardio de relajarse.

La diástole es el periodo en el cual el ventrículo se llena de sangre y corresponde dentro del ciclo cardiaco al momento desde el cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral. El llenado ventricular durante la diástole está determinado por fuerzas activas y pasivas.

Una función diastólica normal garantiza un correcto llenado ventricular tanto en reposo como en ejercicio, con presiones de llenado normales. En cambio, una función diastólica alterada generará un aumento de presiones en el ventrículo con caída del gasto cardiaco.

El ventrículo tiene dos funciones consecutivas: función sistólica determinada por la eyección sistólica y función diastólica determinada por el llenado diastólico. La curva óptima de presión del VI es rectangular, con un aumento sistólico instantáneo y una caída instantánea a bajas presiones en diástole, lo que permite el llenado del VI sin un aumento anormal de las presiones diastólicas. La diástole se inicia con la relajación del miocardio, proceso que precisa de energía, de forma que la presión del VI disminuye rápidamente, cayendo por debajo de la presión de la aurícula izquierda (AI),

se abre la válvula mitral y empieza el llenado ventricular rápido precoz. En circunstancias normales un 80% del llenado ventricular tiene lugar durante esta fase. El determinante principal de la fuerza conductora del llenado diastólico precoz es la recuperación elástica y el ritmo de relajación del VI. Debido al llenado rápido, la presión del VI aumenta, pudiendo superar la de la AI. Esta pérdida de fuerza positiva da lugar a una desaceleración de la velocidad de llenado. Entonces, es necesaria la contracción auricular durante la diástole tardía para volver a generar una diferencia de presión y un flujo transmitral positivo. Este llenado del VI puede verse afectado por factores extrínsecos e intrínsecos, produciendo un desplazamiento de la curva de presión diastólica en relación con el volumen del VI hacia arriba y hacia la izquierda, reduciendo el tiempo de llenado y elevando la presión (35).

Figura 2. Representación de las 4 fases de la diástole en relación a las presiones de VI y AI.

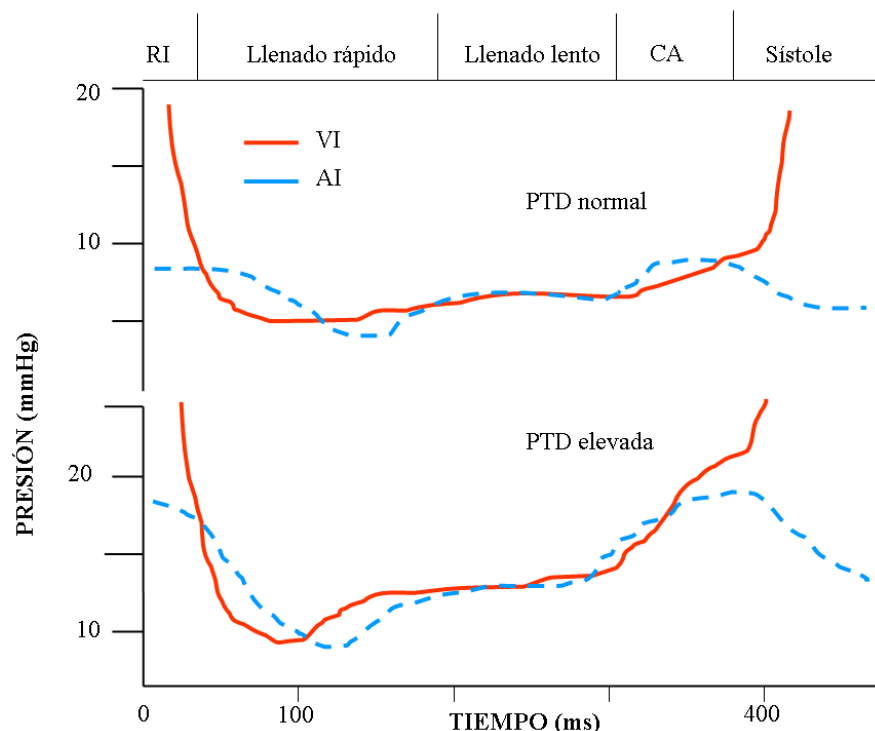


Figura 2. La parte superior corresponde al cruce de presiones de ambas cámaras. En la primera fase la presión de la AI es mayor que la del VI dando lugar a un llenado rápido, igualándose posteriormente y de esta forma decelerando el llenado ventricular. Después se produce la contracción auricular (CA), de forma que la presión de la AI vuelve a ser mayor que la del VI, produciéndose el llenado final del ventrículo. El panel superior representa un registro recogido a una presión telediastólica (PTD) normal, y el inferior a una presión telediastólica elevada. Fuente: Recomendaciones para evaluación de función diastólica (35)

Un signo indirecto de la disfunción diastólica crónica es la dilatación de la AI producida por el aumento de las presiones telediastólicas de forma crónica. La dilatación de la aurícula no es un fenómeno agudo, sino la consecuencia de un bombeo crónico durante el ciclo cardiaco con presiones de llenado auricular elevadas. Esta dilatación se ha descrito como factor pronóstico independiente para desarrollar fibrilación auricular, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca y muerte (59).

La hipertensión arterial, la enfermedad coronaria y la senilidad son las causas más comunes de disfunción diastólica. (75)

La disfunción diastólica de ventrículo izquierdo (DDVI) ha sido estudiada en otras entidades diferentes a la sepsis como la insuficiencia cardiaca (75, 76), infarto agudo de miocardio (36), disfunción renal (44), en todas ellas ha presentado un valor pronóstico relacionado con la mortalidad en estadios avanzados.

2.2.2.2 Cuantificación por ecocardiografía de la función diastólica

La medición de la función diastólica se realiza de forma invasiva con un cateterismo cardiaco ya que establece con precisión las presiones de llenado y la constante de relajación (τ). Estos métodos invasivos han sido desplazados en las últimas décadas por técnicas no invasivas como la ecocardiografía, siendo dicha técnica considerada hoy en día más adecuada para establecer el diagnóstico y el mecanismo de la disfunción diastólica (35).

La función diastólica se puede calcular por diferentes métodos con el ecocardiograma a través del Doppler pulsado (PW) y DTI, analizando la velocidad de los flujos sanguíneos y del miocardio respectivamente. En este caso, la alteración de la relajación y la distensibilidad del corazón provocarán alteraciones en dichas velocidades.

2.2.2.2.1 Estudio Doppler de flujo transmitral.

El empleo del Doppler aporta información funcional, ya que permite obtener la velocidad de llenado ventricular. La ecuación simplificada de Bernouilli permite relacionar directamente esta velocidad y los gradientes de presión entre la aurícula y el ventrículo.

Para determinar el patrón de flujo transmitral se utiliza el modo Doppler de onda pulsátil (PW), en la vista apical de 4 cámaras. Se coloca un volumen de muestra de 1 a 3 mm de longitud en los extremos de las valvas mitrales durante la diástole. La medición se debe realizar al final de la espiración, con un promedio de 3 ciclos cardíacos consecutivos.

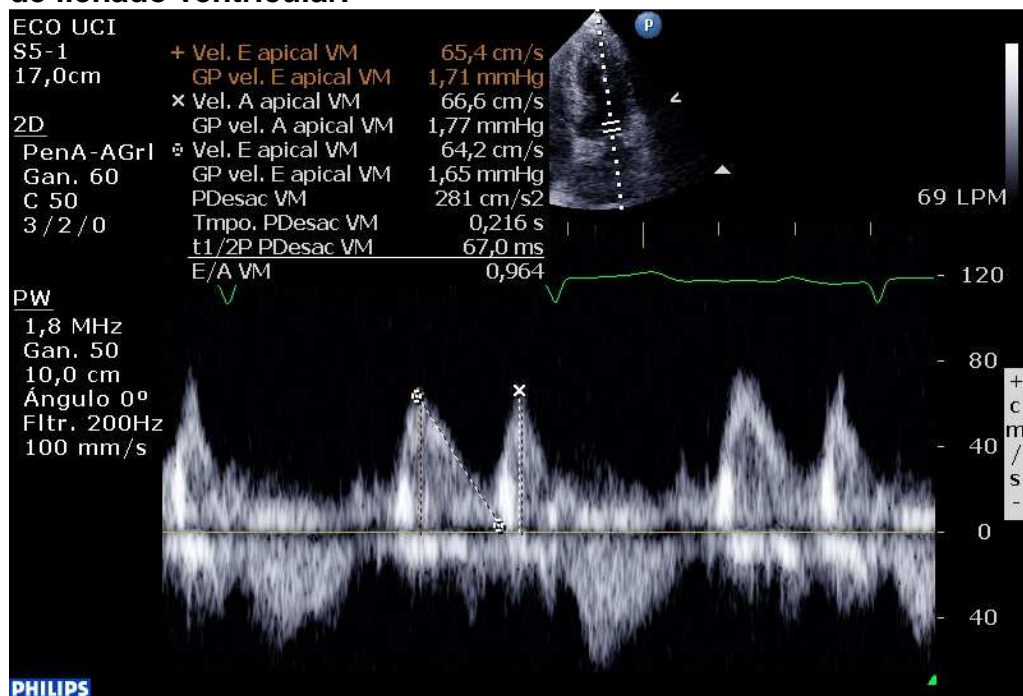
En sujetos en ritmo sinusal, el PW de llenado ventricular se compone de una onda de llenado precoz (E) y una de contracción auricular (A) que representa el gradiente de presión instantáneo entre la aurícula y el ventrículo izquierdo (Figura 3)

Durante el llenado temprano, la relajación ventricular resulta en una reducción en la presión ventricular por debajo de la presión auricular, creando un gradiente de presión, por lo que la onda E será directamente proporcional a la presión auricular y a la velocidad de relajación del VI.

El cálculo del tiempo de deceleración (TD) se realiza midiendo la distancia desde el pico máximo de la velocidad de la onda E hasta la línea de base. La distensibilidad ventricular es el determinante principal del TD. En ventrículos rígidos, el TD se reduce, ya que el llenado causa un aumento súbito en la presión ventricular, equilibrando ésta con la presión auricular y causando el cese rápido del flujo de llenado temprano. Los determinantes físicos de la onda de llenado ventricular durante la contracción auricular son los mismos que determinan la onda E. La contracción muscular de la aurícula izquierda aumenta la presión auricular y, por tanto, el gradiente aurículo-ventricular, causando la aceleración del flujo de la onda A. La relajación de la AI y el aumento en la presión ventricular de manera simultánea causan la

desaceleración de la onda A. Los parámetros de llenado ventricular diastólico son el resultado de la interacción del flujo de llenado con las propiedades diastólicas de VI y las condiciones de carga. Por ello, la morfología de la curva se modifica con la edad, la frecuencia cardíaca y las condiciones hemodinámicas (77)

Figura 3. Registro de Doppler pulsado de las velocidades del flujo de llenado ventricular.



Registro de Doppler pulsado con patrón diastólico normal. La primera onda diastólica (onda E) corresponde al llenado pasivo y la segunda onda (onda A) corresponde a la contracción auricular. Tmpo.PDeac VM, corresponde al tiempo de desaceleración de la onda E medido en segundos (s).

Los factores que limitan el estudio del flujo transmitral son: taquicardia sinusal y arritmias.

La obtención de la curva de flujo de llenado mitral es simple, reproducible y fácil de realizar a la cabecera del paciente. En la Clínica Mayo, estudiaron la relación de estos parámetros de flujo mitral con la presión de llenado de la AI y demostraron que estos parámetros son útiles para su cálculo, en pacientes con FEVI <40% y en ritmo sinusal (78). Este estudio

corroborar otros anteriores y posteriores (35, 79-81) . En las Guías actuales de recomendación para la cuantificación de DDVI, el patrón del flujo mitral por sí solo, puede ser utilizado para estimar las presiones de llenado con precisión razonable en pacientes con FEVI baja.

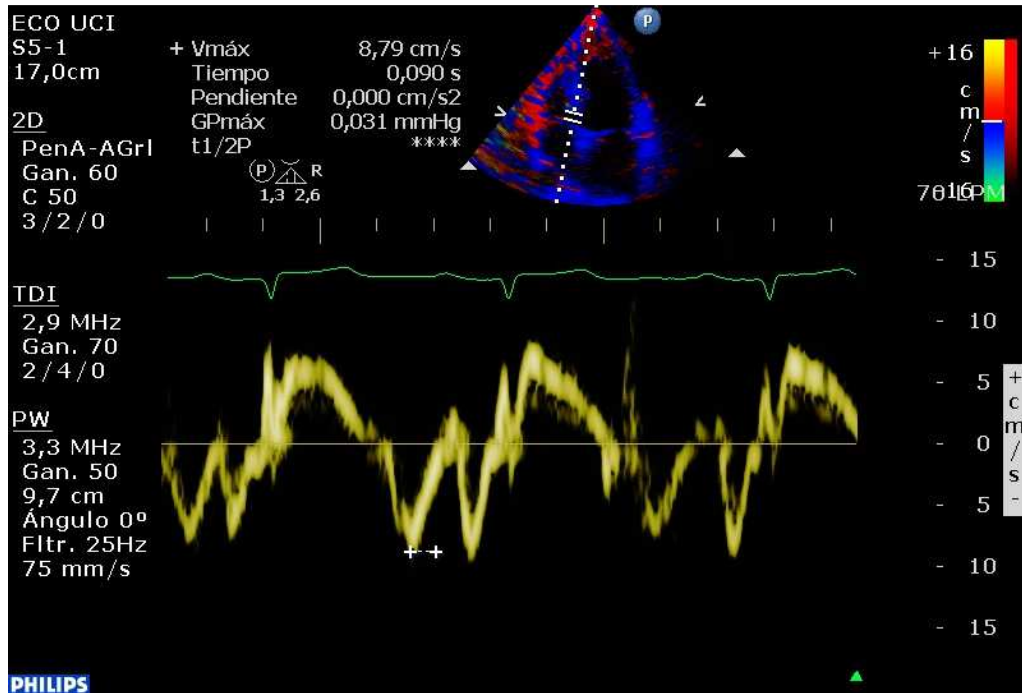
La función de la AI y la distensibilidad ventricular son los factores que contribuyen primordialmente a la presencia de estos acontecimientos. La relación E/A es la base fundamental para la interpretación de la función diastólica por ecografía Doppler PW

Dado que la mayoría de los sujetos mayores de 60 años de edad sin antecedentes de enfermedad cardiovascular exhiben un cociente E/A < 1 y un tiempo de deceleración de la onda E (TDE) mayor de 200 ms, tales valores en ausencia de indicadores adicionales de enfermedad cardiovascular pueden ser considerados normales para la edad (35) .

2.2.2.2 Estudio Doppler tisular.

El Doppler puede adaptarse para obtener la velocidad del movimiento del miocardio a nivel del anillo mitral (26). Las velocidades de DTI pulsado, se utilizan para adquirir las velocidades del anillo mitral y son adquiridas en el plano apical. El volumen de muestra debe posicionarse a 1 cm de distancia al sitio de inserción septal y lateral de las valvas mitrales, para cubrir el movimiento longitudinal del anillo mitral en sístole y diástole. Debe existir una angulación mínima < 20°, entre el rayo del ultrasonido y el plano de motilidad cardiaca. En sujetos normales, permite obtener una velocidad sistólica (onda s´) y diastólica durante el llenado temprano (onda e´) y la contracción auricular (a´) (Figura 4).

Figura 4. Registro de Doppler tisular pulsado a nivel septal del anillo mitral.



Registro de Doppler tisular anillo mitral septal, en un sujeto con un patrón normal de la relajación diastólica. La onda sistólica después de la contracción ventricular es la onda S'. Se obtiene la velocidad diastólica durante el llenado temprano (onda e') y la contracción auricular (onda a').

Dada la influencia de la función regional sobre estas velocidades, se recomienda adquirir y medir las señales de Doppler tisular al menos en los lados septal y lateral del anillo mitral y su promedio (35).

Varios estudios han demostrado una relación directa entre la relajación ventricular y la onda e' (27), que también parece estar menos influida por la precarga que la onda E del llenado mitral. La velocidad de la onda e' generalmente se encuentra reducida en pacientes con calcificación importante del anillo mitral, estenosis mitral y válvulas mitrales protésicas. Por el contrario, la onda e' aumenta en pacientes con insuficiencia mitral moderada o severa y relajación normal del ventrículo izquierdo debido a un aumento del flujo de regurgitación en la válvula.

2.2.2.2.3 Clasificación de la función diastólica

La combinación de los diferentes tipos de estudios ecocardiográficos permite estimar el grado de disfunción diastólica en grado I (patrón de alteración de la relajación), grado II (patrón pseudonormal) y grado III (patrón restrictivo) (35) (Tabla 2). Dicha clasificación, además de responder a patrones ecocardiográficos, ha demostrado corresponderse con el riesgo de mortalidad (28)

Tabla 2. Clasificación de la función diastólica de ventrículo izquierdo

	Normal	Alteración de la relajación Grado I	Pseudonormal Grado II	Restrictivo Grado III
E/A(cm/s)	1-2	< 0,8	0,8-1,5	> 2
TDE (ms)	160-200	> 200	160-200	< 160
e´ media (cm/s)	>8	< 8	< 8	< 8
E/e´media	≤ 8	< 8	9-12	> 13

Fuente: Recomendaciones de la Función diastólica del Ventrículo izquierdo por ecocardiografía. Sociedad Americana y Europea de Ecocardiografía (35).

Patrón de llenado Normal.

El patrón de flujo transmitral normal de llenado ventricular está caracterizado por una onda E prominente, con aceleración rápida y con desaceleración gradual. La amplitud de la onda E está determinada por la rápida relajación. La onda A es de menor tamaño debido al bajo volumen auricular al final de la fase de llenado precoz y, por tanto, $E/A > 1$. El DTI muestra una onda e´ media > 8 cm/s.

Grado I o Patrón de alteración de la relajación.

La afectación inicial de la disfunción diastólica consiste en una disminución de la velocidad de relajación de las fibras miocárdicas. Conforme disminuye dicha velocidad, la amplitud de la onda E se reduce. La contracción

auricular comienza antes de que la relajación ventricular se complete, por lo que el volumen en la aurícula al final del llenado temprano aumenta, lo que incrementa, a su vez, el volumen de eyección auricular y, por tanto, la amplitud de la onda A. El patrón de alteración de la relajación se caracteriza por una relación $E/A < 1$ y $TD > 200$ ms, y en el DTI, onda e' media < 8 cm/s. Estos pacientes con frecuencia presentan pocos síntomas en reposo, pero suelen exhibir un gasto cardíaco reducido durante el ejercicio. Puede observarse un cociente E/A reducido en presencia de velocidades anulares por DTI normales en sujetos con depleción de volumen, motivo por lo que el cociente E/A no debe ser utilizado de forma independiente para el diagnóstico de disfunción diastólica.

Grado II o Patrón pseudonormal

Conforme la disfunción diastólica avanza, el gasto cardíaco disminuye resultando una reducción de la excreción renal de sodio y agua acompañado de elevación de la presión en la AI. Esta última, a su vez, produce cambios en el patrón de llenado mitral en dirección opuesta a los cambios ejercidos por la alteración de la relajación. La amplitud de la onda E aumenta, mientras que la onda A disminuye debido a la reducción en la distensibilidad ventricular y la relación E/A vuelve a ser > 1 . Este patrón de flujo mitral puede confundirse con el patrón de llenado normal, pero ciertas características clínicas y ecográficas ayudan a distinguirlo. Éstas incluyen la presencia de otros hallazgos ecocardiográficos sugestivos de enfermedad cardíaca, como la dilatación de la AI, en el DTI, se observa la velocidad de la onda e' media < 8 cm/s y una onda diastólica mayor que la onda sistólica en el flujo de las venas pulmonares. Se observa en pacientes con cardiopatía dilatada, hipertrófica y restrictiva.

Grado III o Patrón restrictivo

La amplitud y la duración de la onda A se reducen de manera importante y frecuente. El patrón de llenado restrictivo se caracteriza por una relación $E/A > 2$ y $TD < 160$ ms (debido a la baja distensibilidad) y en el DTI la

onda $e' < 8$ cm/s (24). Se relaciona con la presencia de síntomas congestivos avanzados y con una elevada mortalidad.

Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la función diastólica de VI.

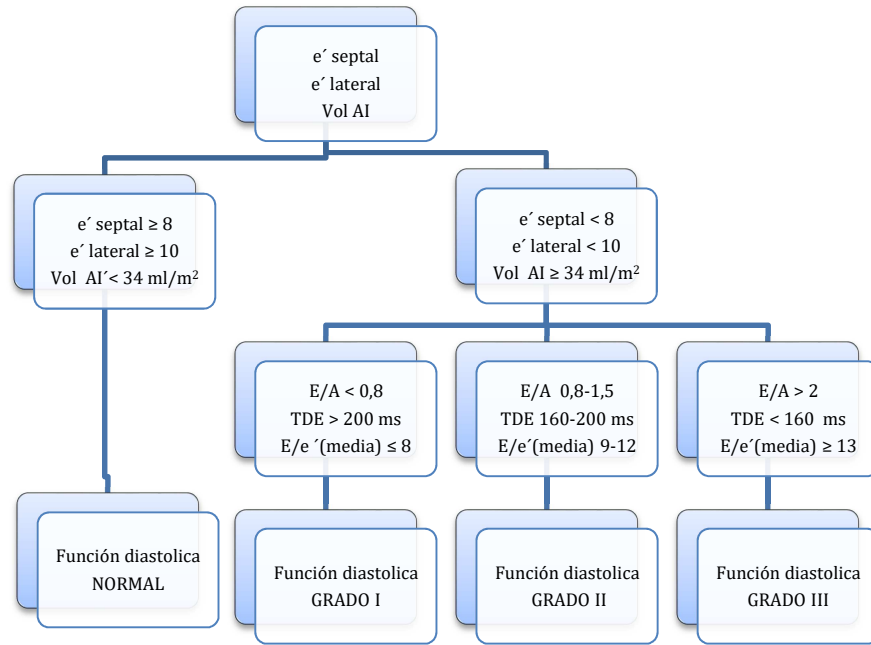


Figura 5: e' , velocidad diastólica del miocardio durante el llenado precoz por DTI; Vol AI, volumen de aurícula izquierda; E, onda llenado mitral precoz; A, onda llenado mitral tardío; TD, tiempo deceleración de la onda E. e' media: velocidad e' promedio del lado septal y lateral del ventrículo izquierdo por DTI. Fuente: Guías de Evaluación Ecocardiográfica de función diastólica.(35)

2.2.2.2.4 Estimación ecocardiográfica de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo

Como se ha comentado, el estudio Doppler del flujo transmitral permite medir las ondas E y A, cuya relación (E/A) se ha propuesto para estimar las presiones de llenado del VI (82, 83). Pero su excesiva dependencia de la precarga obligó a desarrollar otras técnicas para mejorar la estimación de la PCP.

Así se desarrollaron nuevas modalidades de Doppler, color y tisular, permitiendo estimar más fidedignamente la PCP. La velocidad pico de la onda E mitral y las velocidades anulares mitrales pueden ser utilizadas para realizar

inferencias sobre la relajación del VI (cociente E/e'). El DTI permite medir la velocidad de la onda e' que ha demostrado ser una medida de la relajación miocárdica independiente de la precarga cardíaca (84). La combinación del DTI y PW permite calcular la relación E/e' , considerada la medida ecocardiográfica más reproducible para estimar la PCP (35).

La medida de la ratio E/e' tiene algunas limitaciones: 1) el índice está influenciado por el lugar del anillo mitral donde se realice la medición ; 2) al ser una estimación semi-cuantitativa de la PCP, es difícil estimar la PCP en pacientes con valores de E/e' entre 8 y 15 y en pacientes con alteraciones segmentarias de la motilidad regional 15 (85). Dado que la e' septal suele ser menor que la e' lateral, el cociente E/e' utilizando señales septales suele ser mayor que el obtenido de la e' lateral. Es preferible para predecir las presiones de llenado del VI la velocidad e' promedio (e' media) obtenida en los lados septal y lateral del anillo mitral, aunque en pacientes con función sistólica normal se puede utilizar un solo sitio. La señal de la onda e' lateral tiene la mejor relación con las presiones de llenado del VI (86).

Existen diferentes parámetros ecocardiográficos para estimar la PCP, pero para realizar una correcta estimación de las mismas las Guías actuales (35) aconsejan tener en cuenta la FEVI del paciente, ya que difiere sustancialmente la forma de realizar la medida según esta esté deprimida o conservada.

Estimación de la PCP en pacientes con FE deprimida.

En estos pacientes el patrón de flujo transmitral por sí mismo puede ser utilizado para estimar las PCP con una precisión razonable. Los que presentan un patrón de alteración de la relajación ($E/A < 1$) y velocidad pico de la onda $E < 50$ cm/s, la PCP es normal. En presencia de alteraciones de grado restrictivo ($E/A \geq 2$) la PCP se encuentra elevada por definición. Es en pacientes con FE deprimida y E/A ratios ≥ 1 y < 2 en los que se tienen que utilizar otras medidas ecocardiográficas:

- Un cambio en la relación E/A con la maniobra de Valsalva de $\geq 0,5$.
- Una relación E/e' media ≥ 15 (utilizando la e' media, valor promedio de la lateral y la septal).
- Velocidades de ondas pulmonares (onda S, Onda D, onda AR).
- Velocidad de propagación en modo M color (Vp).

Estos parámetros pueden ser utilizados para la estimación de la PCP, así una relación E/Vp ≥ 2.5 , o S/D < 1 , o una diferencia entre la duración de la onda AR respecto a la onda A (AR - A) ≥ 30 ms, son indicativos de una PCP aumentada. En pacientes con patrón de llenado pseudonormal es preferible basarse en más de 2 valores ecocardiográficos alterados para reforzar el diagnóstico de PCP elevada.

En la población con FE deprimida acostumbra a existir un cierto grado de dilatación auricular, incluso en ausencia de PCP elevadas, por lo que este parámetro no debe ser utilizado en este contexto.

Figura 6. Algoritmo diagnóstico para la estimación de presiones de llenado del VI en pacientes con FEVI disminuida.

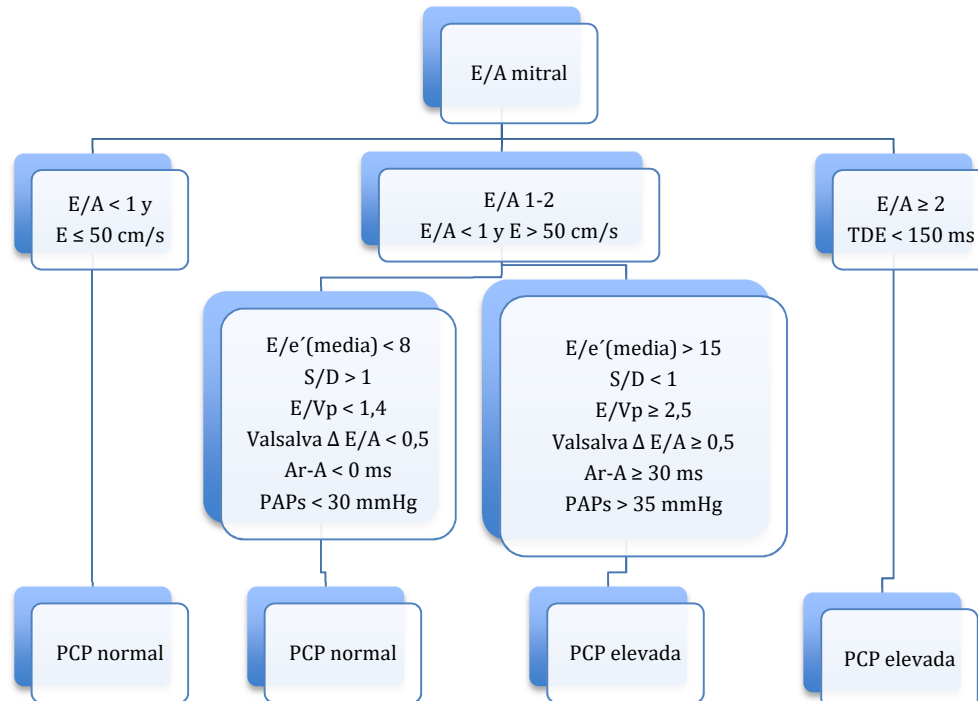


Figura 6. E, onda llenado mitral precoz; A, onda llenado mitral tardío; e' media, promedio de la velocidad lateral y septal diastólica del miocardio durante el llenado precoz; TD, tiempo de deceleración de la onda E; S, onda sistólica pulmonar; D, onda diastólica pulmonar; Ar, onda telediastólica negativa del flujo pulmonar; PAPs presión arterial pulmonar sistólica. Vp: velocidad de propagación.
Fuente: Guías de Evaluación de la función diastólica 2009.(35)

Estimación de la PCP en pacientes con FE conservada.

En pacientes con FE conservada la estimación de la PCP resulta más difícil que en los pacientes con FE deprimida. En este grupo de pacientes se debe calcular la relación E/e' , así una relación ≤ 8 identifica a los pacientes con PCP normal, mientras que una ratio E/e' media ≥ 13 indica su aumento. Cuando la relación se encuentra entre 9 y 13 se utilizan el resto de las medidas descritas (Figura 7).

Figura 7. Algoritmo diagnóstico para la estimación de las presiones de llenado del VI en pacientes con FEVI normal.

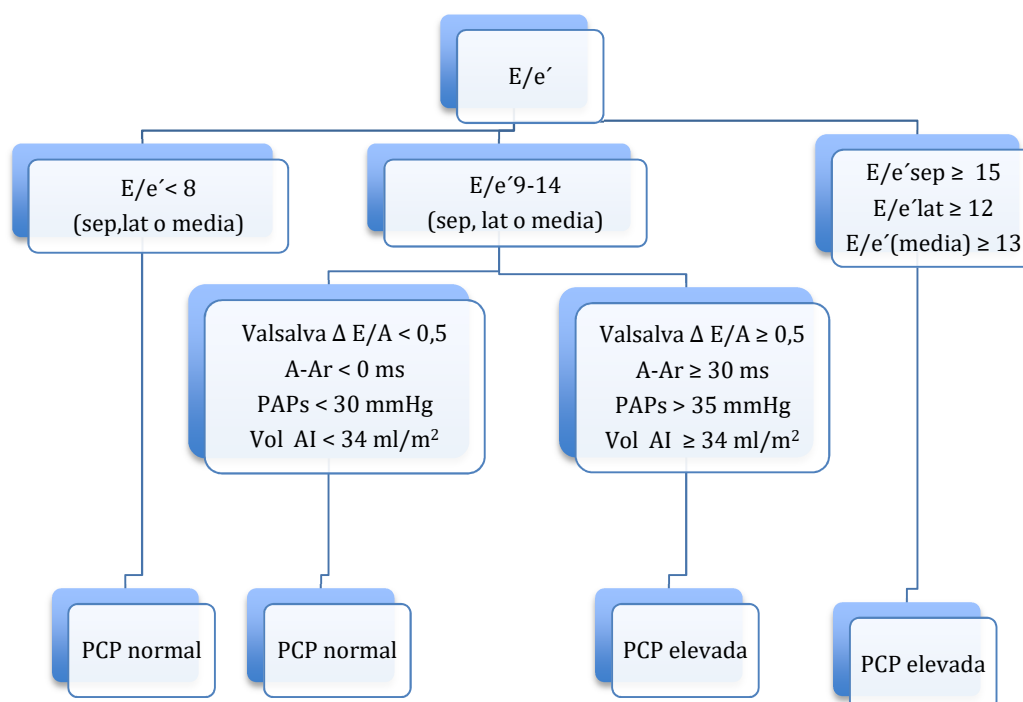


Figura 7. Esquema para estimar la presión capilar pulmonar (PCP) en pacientes con fracción de eyección conservada. E, onda llenado mitral temprano; e', velocidad media diastólica del miocardio durante el llenado temprano (Sep, septal; Lat, lateral; anular: promedio del lado septal y lateral); A, onda llenado mitral tardío; Ar, onda telediastólica negativa del flujo pulmonar; PAPs presión arterial pulmonar sistólica; Vol AI, volumen aurícula izquierda. Fuente: Guías de disfunción diastólica 2009.

Un cambio en la relación E/A con la maniobra de Valsalva de $\geq 0,5$, una duración Ar-A ≥ 30 ms, y un volumen máximo de la aurícula izquierda ≥ 34 ml/m son indicativos de una PCP aumentada. La presencia de dos o más mediciones de las indicadas con valores anormales aumenta la seguridad del diagnóstico. El problema de otras medidas derivadas que utilizan la Vp (como la E/Vp) es que pacientes con disfunción diastólica pero FEVI y volúmenes del VI normales pueden tener valores de Vp normales o incluso aumentados, dando lugar a una relación E/Vp normal a pesar de presentar PCP elevadas. Debido a la poca reproductividad de dicha medida interobservador y a las

limitaciones descritas, medidas que incluyen el uso de la Vp no han sido calculadas en nuestro estudio.

2.2.2.3 Disfunción diastólica en la sepsis grave y el shock séptico.

Aunque la disfunción sistólica ha sido ampliamente estudiada en los pacientes con SG y SS, la DDVI disfunción ha sido infradiagnosticada, pero desde la última década se conoce que es una entidad presente en la SG y SS. No está claro si la DDVI es causada por la sepsis o bien, es consecuencia de sus tratamientos (sobrecarga hídrica, tratamiento vasopresor).

La función diastólica se ha estudiado en los pacientes con SG y SS desde finales del siglo pasado, pero su incidencia varía con los estudios entre el 20% y el 50%. Poelaert y cols (47) en 1997, en una cohorte de pacientes con SS, usando ETE mostraron una incidencia del 44% de DDVI y un 24% presentaban DSVI y DDVI. Pulido y cols (54) en 106 pacientes con SG y SS diagnosticaron disfunción diastólica en el 37% de los pacientes y la mitad de ellos mostraron asociación de disfunción sistólica y diastólica. Brown y cols (87) identificaron disfunción diastólica en el 24% de los pacientes con SG y SS. Landesberg y cols (5) analizando las velocidades con DTI describieron en el 38% de los pacientes con SS una onda $e' < 8$ cm/s. Sturgess y cols (49) reportaron alteraciones del DTI hasta en el 57% de los pacientes.

La relación con la mortalidad de la DDVI ha cambiado desde la introducción del DTI ya que ha permitido analizar las velocidades miocárdicas y no solamente las velocidades de los hematíes. Munt y cols (46) en 1998, estudiaron 24 pacientes con SG, no encontrando diferencias en el cociente E/A con la mortalidad a los 28 días, el único parámetro predictor independiente de mortalidad fue el TD de la onda E ($p < 0.004$). Bouhemad y cols (50), estudiaron 54 pacientes con SS, describieron alteraciones de la función diastólica que se resolvían a los siete días de la resolución del

proceso séptico. El primer estudio que ha asociado alteraciones de la función diastólica con la mortalidad en los pacientes con SS y SG ha sido el realizado por Giora Landesberg y cols (5) en 2012, en una cohorte de 262 pacientes ingresados por SS y SG. Realizaron ETT en los primeros días de ingreso en UCI, encontrando que la disfunción diastólica definida por valores de velocidad del TDI, onda e' septal < 8 cm/s era un factor independiente predictor de mortalidad ($p < 0.001$). Los mismos autores, dos años más tarde realizan otro estudio usando ecocardiografía 3D y encuentran resultados similares (53). Las velocidades bajas de la onda e' y su asociación con la mortalidad ha sido reportado en una cohorte de pacientes sépticos con cáncer ingresados en UCI (51).

La asociación de los diferentes grados de disfunción diastólica y su relación con la mortalidad en los pacientes sépticos ha sido estudiado en un único estudio de 78 pacientes, en el cual los pacientes que presentan estadios avanzados de disfunción diastólica (patrón pseudonormal y patrón restrictivo), no se asocian a mayor mortalidad. Este estudio presenta datos contradictorios de la mortalidad con otras patologías como el infarto agudo de miocardio o la insuficiencia cardiaca (87).

La estimación de las presiones de llenado del VI en los pacientes sépticos ha sido estudiada con datos no concluyentes en el momento actual. Jafri y cols (48) en un estudio de casos-control con 23 pacientes de SS, describieron en los pacientes con DDVI presiones de llenado de VI altas comparados con los que no presentaban disfunción diastólica. En un estudio más reciente, Mahjoub y cols (88) identificaron que los pacientes con SS que eran precarga-dependientes, respondedores a los cambios del gasto cardiaco tras infusión de fluidos, presentaban un aumento de la velocidad de la onda e', mientras los no-respondedores, mostraban un aumento del cociente E/e'. Estos resultados pueden sugerir que la relajación del VI puede mejorar tras la corrección de la hipovolemia en los pacientes sépticos precarga-dependientes. Mientras que las presiones de llenado del VI tienden a aumentar en los no-respondedores debido a que no mejora la disfunción

diastólica. Sin embargo, el valor del cociente E/e' con la mortalidad no está aclarado, Sturgess y cols (49) describieron un cociente E/e' elevado como predictor independiente asociado con la mortalidad. Por el contrario otro estudio realizado en años similares con mayor número de pacientes no pudo demostrar esta asociación con la mortalidad (54).

Se conoce la asociación de un balance muy positivo de fluidos con mayor mortalidad y morbilidad de los pacientes sépticos, el exceso de volumen puede contribuir al síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA), síndrome compartimental, edema cerebral y recientes estudios han demostrado asociación con DDVI (89, 90). La DDVI produce reducción en la complianza del VI, y en estas circunstancias el aporte excesivo de volumen agravaría la congestión pulmonar y aumento de edema no cardiogénico en la sepsis.

A pesar de los estudios descritos para intentar explicar la DDVI, su entidad todavía no ha sido aclarada, es compleja, ya que los signos y síntomas suelen ser inespecíficos y acostumbran a coincidir con multitud de procesos concomitantes. Se desconoce su relación temporal con el inicio del proceso séptico y en ninguno de los estudios anteriormente comentados se ha descrito la relación de los valores ecocardiográficos con los tratamientos de resucitación tanto de infusión de fluidos administrados para corrección de la vasoplejía, como las diferentes tratamientos inotrópicos y vasopresores, pudiéndose ser alguno de ellos factores de confusión no analizados en la descripción de las alteraciones diastólicas comentadas.

2.2.3 Disfunción de ventrículo derecho.

2.2.3.1 Concepto

La disfunción ventricular sistólica del ventrículo derecho DSVD se define como la disminución de la fuerza contráctil del ventrículo derecho (VD) para bombear sangre del VD a la arteria pulmonar.

Hay que tener en cuenta que la anatomía y el flujo coronario del VD es diferente al VI. La geometría del VD es compleja, presenta una pared más fina que la del VI bombeando la sangre a la circulación pulmonar caracterizada por presiones más bajas que la presión aórtica. El flujo coronario es a diferencia del VI, único, se presenta tanto en sístole como diástole. La arteria coronaria responsable del flujo coronario es la arteria coronaria derecha, la pared lateral se suple con ramas de la arteria marginal y la pared anterior con ramas de la arteria descendente anterior.

2.2.3.2 Evaluación ecocardiográfica de la función de ventrículo derecho.

La valoración de la función sistólica ventricular derecha es más difícil que la izquierda. La ecocardiografía en modo M es poco útil excepto en los casos que existe dilatación ventricular, donde se observa en la mayoría de los casos movimiento paradójico del tabique interventricular. La ecocardiografía bidimensional aporta una visión más global del VD, pero no es adecuada para un correcto cálculo de la fracción de eyección.

Por dicho motivo, se utilizan variables indirectas como son el TAPSE (excursión sistólica del plano del anillo tricuspideo). Se obtiene en la apical del plano cuatro cámaras, colocando el cursor modo M alineado en la dirección del anillo lateral tricuspideo (Figura 8). Mide el desplazamiento sistólico de la pared lateral del anillo tricuspídeo hacia el ápex.

El TAPSE representa la medida de la función longitudinal del VD, su valor normal es $24 \pm 3,5$ mm y se considera función ventricular derecha deprimida un valor inferior de 17 mm, según las últimas recomendaciones (59). Las ventajas son: su fácil obtención, reproducible con poca variabilidad interobservador y ha demostrado valor pronóstico en diferentes patologías cardiopulmonares. Su medida ha sido validada comparada con la RM cardiaca para el cálculo de la fracción de eyección. Las limitaciones son: su dependencia al ángulo de estudio y la representación de la función global del VD con el análisis de una única zona (59) .

Figura 8. Imagen de la excursión sistólica del plano de anillo tricuspideo (TAPSE)

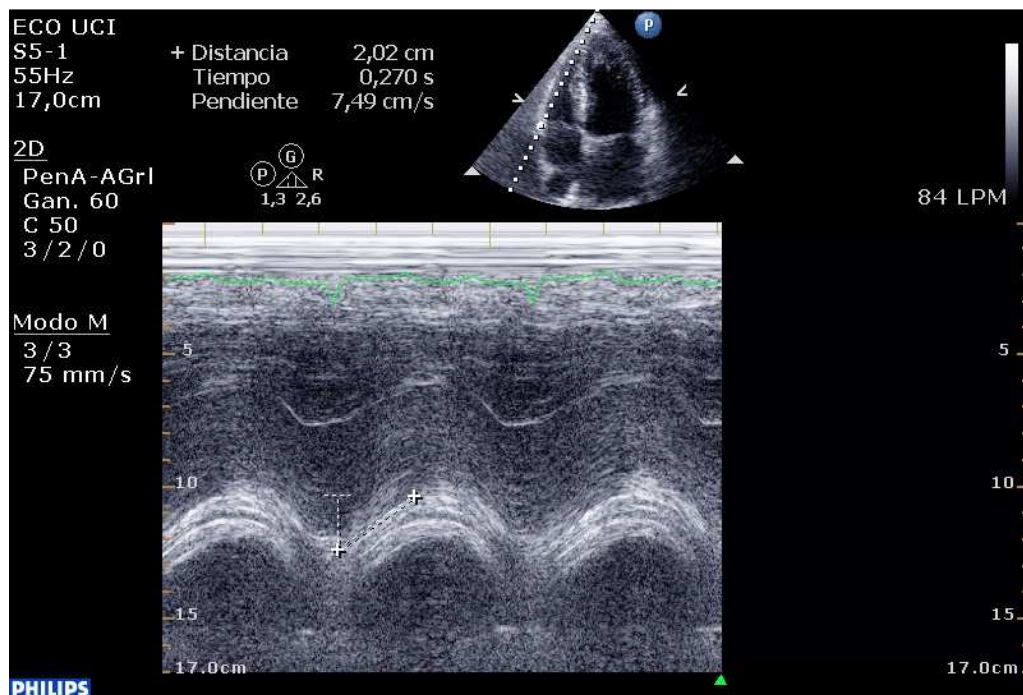


Figura 8: Valor normal de TAPSE. Las flechas señalan el movimiento de desplazamiento en modo M.

Otro método más reciente es la valoración de la velocidad sistólica del anillo lateral tricuspideo determinada por DTI (onda St). Se obtiene colocando el cursor del DTI alineado en la pared lateral del anillo tricuspideo en plano apical cuatro cámaras. Los valores se consideran normales $14 \pm 2,3$ cm/s y función sistólica deprimida menor de 9,5 cm/s. Las ventajas respecto otros

métodos son: fácil de realización, altamente reproducible, establece valor pronóstico y está validado comparado con la RM cardiaca. Las limitaciones son su dependencia al ángulo de estudio y no representa la función global del VD después de una toracotomía, un trasplante cardiaco o la realización de una tromboendarterectomía (59) (Figura 9).

Figura 9. Imagen de Doppler tisular pulsado a nivel de válvula tricúspide

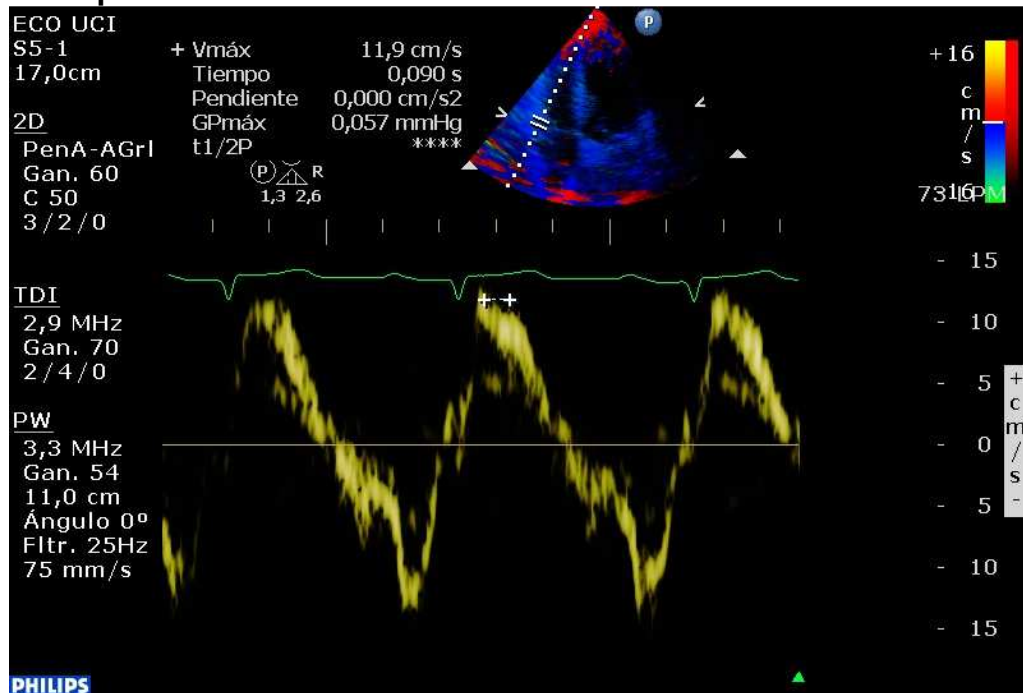


Figura 9. Velocidad de la onda S_t muestra un valor normal. Las flechas señalan la velocidad máxima de la onda sistólica del TDI a nivel de válvula tricúspide.

Existen otros métodos para el cálculo de la función sistólica con ecocardiografía como son el RIMP (*index of global RV performance*) y FAC (fracción de acortamiento) ambos con mayores limitaciones y mayor variabilidad interobservador que las anteriores, motivo por lo que no se han calculado en este estudio.

Las mediciones de la función sistólica basadas en la medición de áreas de ambos ventrículos y el movimiento paradójico del septo interventricular no se recomiendan en las últimas recomendaciones de la

Sociedad Americana y Europea de Ecocardiografía para la cuantificación de cavidades (59).

2.2.3.3 Disfunción ventricular derecha en la sepsis

La DSVD desencadenada en la sepsis ha sido menos estudiada que la DSVI, aunque el avance de las técnicas de imagen actuales ha permitido su estudio.

Parker y cols (52) en 1990, en 39 pacientes con SG y SS describió cambios similares en el VD a los descritos años anteriores en el VI (dilatación y disminución de la fracción de eyección). En 1992, Vincent y cols (91), estudiaron una cohorte de 68 pacientes con SS y describieron un descenso de la función sistólica del VD en los pacientes que no sobrevivían al evento séptico comparado con los supervivientes, estableciendo la DSVD como un factor asociado a un peor pronóstico.

En contraste con el VI, el VD durante la sepsis presenta una postcarga elevada debido a un incremento en las resistencias vasculares pulmonares desencadenadas por diferentes mecanismos: hipoxia, hipercapnia, ventilación con presión positiva, acidosis, tratamiento vasopresor e incluso el SDRA, pueden todos ellos disminuir el gasto cardíaco del VD. Este aumento de la postcarga produce cambios en el remodelado del VD debido a su pared más delgada que el VI, el cual no puede hipertrofiarse de forma aguda produciendo una dilatación de la cavidad ventricular derecha y un desplazamiento del tabique interventricular hacia las cavidades izquierdas tanto en sístole como en diástole. Este fenómeno de dilatación de las cavidades derechas asociado al movimiento paradójico del septo interventricular hacia las cavidades izquierdas es denominado "*cor pulmonale agudo*" (CPA). El CPA se clasificó en moderado cuando se observa una relación de área telediastólica del VD (ATDVD) y área telediastólica del VI (ATDVI) entre 0,6 y 1 y CPA severo cuando el ATDVD era mayor que el ATDVI.

La incidencia de la DSVD usando ecocardiografía no esta clara, la mayoría de los estudios para su definición han utilizado, el *cor pulmonale agudo* definido anteriormente, de esta manera se han descrito incidencias entre 14-30% de los pacientes (66, 92-94). Sin embargo, desde el año 2010, las Guías de cuantificación ecocardiográfica del VD (95) no recomiendan esta medida para la evaluación de la función sistólica, como hemos comentado anteriormente. Técnicas de ecocardiografía más novedosas, como el DTI han evaluado la función sistólica del VD en los pacientes sépticos a través de la velocidad de la onda St (64) mostrando una incidencia alrededor del 30%.

Durante años, se consideró que el *cor pulmonale* era solo un marcador de severidad y no presentaba un impacto directo con el pronóstico. Además el valor pronóstico de la DSVD evaluado por ecocardiografía, no está claro ya que presenta datos discrepantes en la literatura actual. Existen estudios (19, 91, 96) que evidencian asociación con la mortalidad en los pacientes que presenta DSVD y otros encuentran relación con la supervivencia (52, 97, 98). Estos estudios se han realizado la gran mayoría hace varias décadas, donde los parámetros pautados de la ventilación mecánica eran diferentes, debido al uso de volúmenes corrientes más elevados que en la época actual. La ventilación mecánica y sus presiones respiratorias podrían ser factores de confusión debido a las interacciones corazón-pulmón descritas en la literatura. Desde el año 2000, se ha establecido un cambio en el manejo ventilatorio de los pacientes desde la publicación del *ARDS net study* (99).

En la era moderna de la ventilación protectora, Vieillard-Baron y cols (100), en 81 pacientes con SDRA, encontraron una incidencia de *cor pulmonale* moderado en 13 pacientes (ATDVD/ATDVI entre 0,6 y 1) y 6 pacientes presentaban *cor pulmonale* severo (ATDVD/ATDVI >1) asociado a un descenso del índice cardiaco.

Aunque no existen estudios randomizados controlados, algunos autores proponen una estrategia de ventilación protectora basada en la

hipótesis: “ lo que es bueno para el pulmón, es bueno para el ventrículo derecho”.

Jardin y cols (101) encontraron una asociación con la presencia de CPA y la mortalidad de estos pacientes cuando las presiones *plateau* eran superiores a 27 cmH₂O. Estos autores en años posteriores propusieron como mecanismo protector de VD, ventilar a los pacientes con valores inferiores a 27 cmH₂O.

Se conoce que el aumento de PEEP puede producir reclutamiento pulmonar y presiones elevadas producen sobredistensión pulmonar, estas se asocian a DSVD y se debe entender este proceso como la señal de alarma para disminuir la PEEP (92). El *gold estándar* para la evaluación del reclutamiento pulmonar probablemente es la TC, pero no es una herramienta disponible a pie de cama, por este motivo algunos autores han evaluado los efectos de la PEEP en el reclutamiento y la sobredistensión pulmonar con la ETT analizando los cambios en el VD (102, 103) .

Vieillard-Baron describió la disfunción del VD y la alteración en la complianza ventricular como los mecanismos causales de la miocardiopatía séptica en la cual las presiones de llenado ventriculares del VI eran bajas a diferencia de lo que caracteriza al shock cardiogénico (104) . Furian y cols (64) en 2012, describieron una asociación en la disfunción de ambos ventrículos a través de DTI en una cohorte de 10 pacientes sépticos ($r=0.62$, $p<0.001$) .

El último estudio publicado en la evaluación ecocardiográfica del VD ha sido el de Landesberg y cols (105) en 106 pacientes sépticos encontraron una asociación con la dilatación del VD medido a través de ecocardiografía 3D con la mortalidad los primeros días del evento séptico. Estudios anteriores realizados mediante ecocardiografía 2D no ha podido demostrar la asociación con la mortalidad con la dilatación de dicha cámara, debido probablemente a la dificultad técnica en la cuantificación de forma exacta por la ecocardiografía 2D.

En los estudios descritos no se han analizado los posibles factores de confusión como son la ventilación mecánica, la dosis de vasopresores y el aporte de fluidos en la resucitación, pudiendo modificar los valores de las variables en los estudios ecocardiográficos. Datos que nos han parecido interesantes para la comprensión de la DSVD en la patología séptica.

2.2.4 Gasto cardiaco

El gasto cardiaco depende de la cantidad de sangre eyectada por el corazón en cada latido (volumen latido) y de la frecuencia cardiaca. El volumen latido (VL) depende de la función sistólica y de la facilidad con la que se llene el ventrículo en la diástole.

El gasto cardiaco (GC) es un parámetro estimativo de la función global del sistema cardiovascular, su cálculo se realiza por los sistemas de monitorización continuos como el CAP y sistemas de monitorización seminvasivos a través de la onda de pulso como el PICCO.

El CAP ha demostrado utilidad en pacientes seleccionados, especialmente en enfermos con shock o marcada inestabilidad hemodinámica con oliguria o anuria con mala respuesta al tratamiento. La presión venosa central (PVC), la presión de arteria pulmonar (PAP) y la presión de capilar pulmonar (PCP) se miden directamente; el GC y el índice cardiaco pueden ser evaluados a través de técnicas de termodilución y de consumo oxígeno. A partir de estas medidas se pueden calcular otros valores, como la resistencia vascular sistémica y pulmonar junto con el trabajo sistólico. A pesar de los beneficios potenciales, el uso del CAP ha disminuido su uso en los últimos años (106), en gran parte debido a cuestiones de seguridad, ya que su utilización como herramienta de rutina se ha asociado a complicaciones potencialmente graves como hemorragia, infección, arritmias y menos frecuentes como la rotura de la arteria pulmonar o infarto .

Como método no invasivo alternativo puede recurrirse a la ecocardiografía, pero la frecuente ausencia de personal con experiencia en dicha técnica durante las 24h del día, hacen de la ecocardiografía un método poco utilizado en este contexto en el momento actual.

Con la ecocardiografía se estima el GC con un principio de hidrodinámica clásica, el volumen que atraviesa una determinada sección se puede calcular mediante el producto del área de dicha zona por la integral de la velocidad respecto al tiempo del flujo que la atraviesa (IVT), medida en centímetros (cm), que representa la distancia que recorre la sangre durante el periodo de tiempo medio. Se calcula mediante el volumen de sangre que atraviesa en cada latido la válvula aórtica. Usando el plano apical cinco cámaras se coloca el Doppler pulsado en el tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI) próximo a la válvula aórtica paralelo a la dirección del flujo, se obtiene el espectro de la velocidad del flujo a dicho nivel (IVT de TSVI). Todos los aparatos de ecocardiografía proporcionan el IVT cuando se delinea la curva de la señal Doppler con el *software* de mediciones incorporado. Los valores normales del IVT son entre 18-22 cm. El área del TSVI se calcula elevando al cuadrado el diámetro de este parámetro, se mide a partir de una proyección paraesternal de eje largo en mesosístole, de borde interior a borde interior, adyacente a la base de las valvas de la válvula aórtica.

$$VL \text{ (cc)} = \text{Área}_{\text{TSVI}} \text{ (cm}^2\text{)} \times \text{IVT (cm)} \quad \text{Área}_{\text{TSVI}} = 0,785 \times (\text{diámetro})^2$$

$$\text{GC} = \text{VL} \times \text{frecuencia cardiaca}$$

En la figura 10 y 11 se muestra el cálculo del TSVI y de la IVTTSVI respectivamente.

Figura 10.- Cálculo del diámetro del tracto de salida de VI.

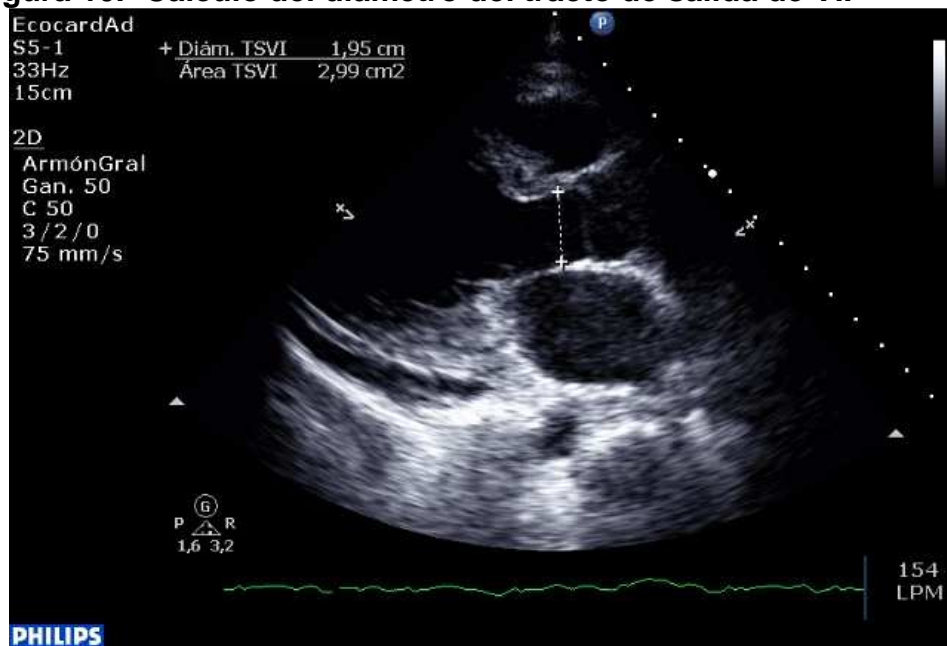


Figura 10. Cálculo del diámetro del TSVI en telesístole.

Figura 11. Calculo del IVT del tracto de salida de VI.

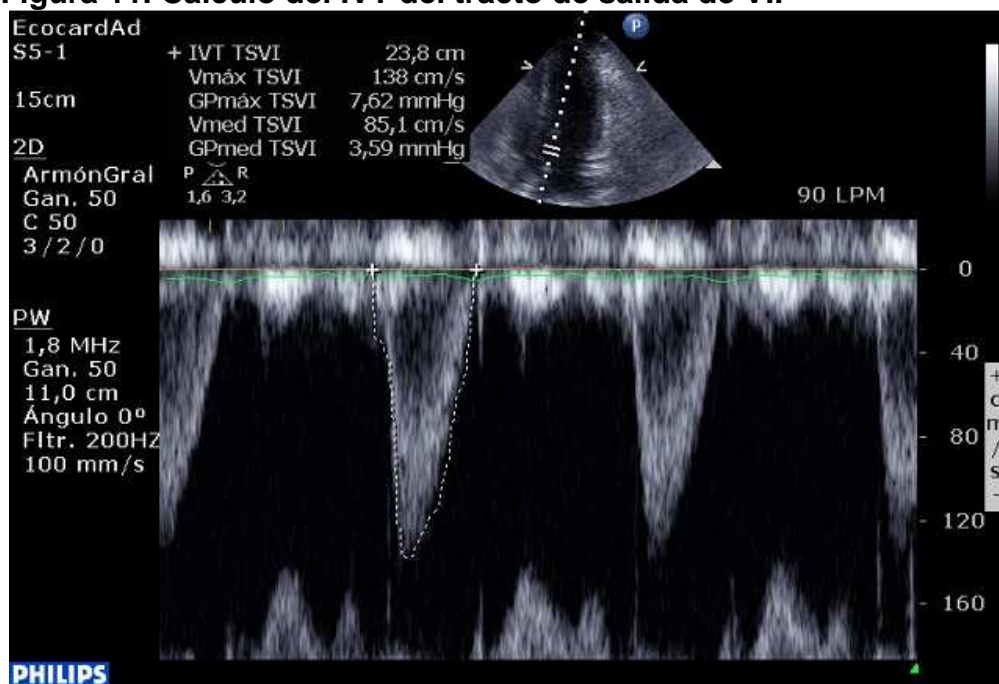


Figura 11. Se realiza planimetría sobre la imagen sistólica del Doppler pulsado a nivel de TSVI en la vista apical cinco cámaras.

Este método ha demostrado correlaciones globales aceptables con las determinaciones invasivas si presenta un TSVI normal y ausencia de insuficiencia aórtica. La principal limitación es el error en la medición del diámetro anular aórtico, este se magnifica al tener que elevar su cálculo al cuadrado. Recientes estudios tras el desarrollo de la RM cardiaca han demostrado que el TSVI no es circular sino elíptico, limitación del cálculo del GC por dicho método (107).

Para evitar este error, Evangelista y cols (108) demostraron poder prescindir de la medición del anillo aórtico al observar que existe una elevada correlación entre el índice cardiaco estimado por termodilución con CAP y la velocidad media en el TSVI obtenida por Doppler pulsado ($r= 0.97$) siendo mayor que entre el índice cardiaco y el GC estimado por el método habitual descrito anteriormente ($r= 0.9$). La ecuación de regresión resultante es:

$$\text{IC (cc/min/m}^2\text{)}=(172 \times \text{IVT}) -172 \text{ (DS es } 0,24 \text{ l/min/m}^2\text{)}$$

Además, el tamaño del TSVI no se modifica en un corto periodo de tiempo, por este motivo el IVT del TSVI es quizás el mejor parámetro para la monitorización hemodinámica del VL. Detecta los cambios originados tras la respuesta a nuestros tratamientos, tanto la administración de fluidos como el uso de fármacos inotrópicos y/o vasopresores (34).

Este parámetro de gran utilidad clínica no ha sido estudiado en los pacientes con SG y/o SS pudiendo presentar mayor relevancia que parámetros clásicamente utilizados como la FEVI que pueden no reflejar la función de contracción cardiaca en situaciones de alteración de la postcarga como se ha citado anteriormente.

2.3 Biomarcadores en la sepsis grave y shock séptico.

2.3.1 Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos de tipo B (BNP y NT-proBNP) son marcadores establecidos en la insuficiencia cardiaca, pero aún queda por delimitar su utilidad en el entorno del paciente séptico (109) .

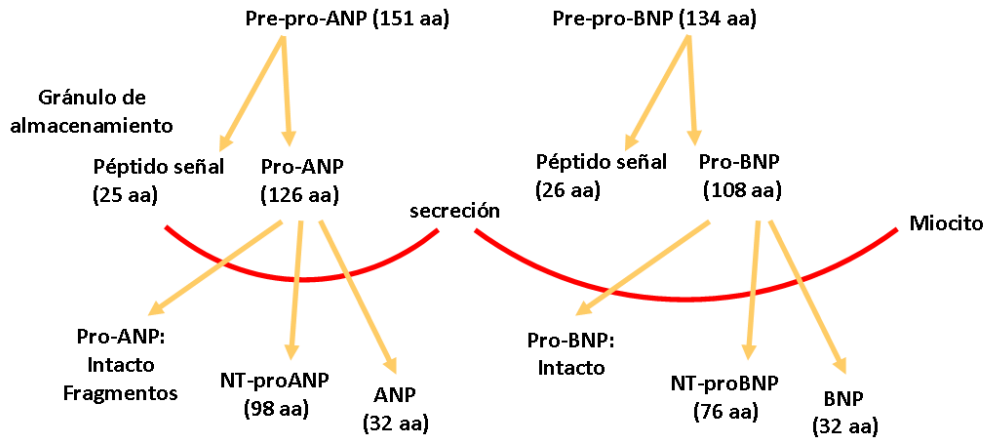
2.3.1.1 Fisiología de los péptidos natriuréticos

Se conocen tres tipos de péptidos natriuréticos producidos en el corazón humano. Los péptidos A (ANP), B (BNP) y C (CNP). Los péptidos A y B son los más utilizados en la clínica humana y ambos péptidos siguen el mismo modelo de secreción (Figura 12).

- *Atrial Natriuretic Peptide* (ANP): Fue el primero de la familia en descubrirse hace tres décadas en el corazón de ratas, más tarde fue aislado en las aurículas del corazón humano, es liberado a la circulación tras el alargamiento de la pared auricular provocada por el aumento del volumen intracavitario. Es un marcador de escaso uso clínico debido a su rápida eliminación y a la dificultad de su titulación (110).

- *Brain Natriuretic Peptide* (BNP): Descubierta inicialmente en el cerebro del cerdo (111) y posteriormente, en el ventrículo del corazón humano. Sus concentraciones en sangre son aproximadamente 1/3 de las de ANP y es secretado principalmente en el ventrículo izquierdo (en menor medida en el derecho y en la aurícula). Es sintetizado en los cardiomiocitos del ventrículo (Figura 12), ante la sobrecarga tanto de volumen como de presión, en forma de pre-prohormona, que es escindida para formar una prohormona, la cual se escinde nuevamente en un fragmento inactivo N-terminal (NT-proBNP) y un fragmento C-terminal biológicamente activo, el BNP . En plasma se pueden hallar ambos péptidos natriuréticos NT-proBNP y BNP, así como también el precursor proBNP.

Figura 12. Secreción y degradación de los péptidos natriuréticos de tipo-B y de tipo A.



- *C-type Natriuretic Peptide* (CNP): Forma parte de un sistema natriurético vascular y refleja el tono vascular. Es secretado en tejidos no cardíacos predominantemente.

Los péptidos natriuréticos son antagonistas naturales del sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel regulador del balance de volumen es importante en los pacientes con alteraciones hemodinámicas. Entre las acciones más importantes de los péptidos natriuréticos destacan:

- Vasodilatación y disminución de la presión arterial.
- Estimulación de la natriuresis y diuresis.
- Inhibición del sistema nervioso simpático. □
- Facilitación de interacciones complejas del sistema neurohormonal, incluyendo la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, endotelina, citoquinas y vasopresina.
- Inhibición de los mecanismos responsables de la remodelación ventricular. □

- Mejoría de la disfunción endotelial secundaria a la arteriosclerosis, incluyendo regulación sobre la coagulación, fibrinólisis y la activación plaquetaria.

2.2.3.2 Péptidos natriuréticos de tipo B

Las concentraciones de ambos péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) se correlacionan razonablemente, y ambos han sido usados indistintamente, aunque presentan diferencias y sus valores absolutos no son intercambiables.

La vida media del BNP es de unos 20 minutos, es activo, su eliminación se realiza por receptores específicos y endopeptidasas neutras. El NT-proBNP es biológicamente inactivo, con una vida media de 120 minutos, presenta una elevada correlación con la tasa de función glomerular y mayor variabilidad en su concentración en relación con la edad del paciente en comparación con el BNP. El BNP es más sensible a los cambios hemodinámicos que el NT-proBNP (112).

A pesar de su eliminación por vías diferentes, la disminución de la función glomerular induce elevaciones de las concentraciones de ambos péptidos.

La existencia de alteraciones cardíacas es la principal causa de aumento de las concentraciones plasmáticas de BNP y NT-proBNP, incluso en los pacientes críticos, pero existen una serie de factores fisiológicos que también modifican sus concentraciones plasmáticas (113):□

- Edad: Aumentan las concentraciones con la edad avanzada, especialmente a partir de los 60-70 años.
- Sexo: Existen concentraciones más elevadas en mujeres (1,5 veces las de los varones), cosa que podría explicarse por la estimulación estrogénica sobre los péptidos natriuréticos.

- Índice de masa corporal (IMC): Disminuyen las concentraciones al aumentar el IMC, probablemente debido al aumento de receptores en el tejido adiposo.
- Función renal: Incluso en el rango normal, la concentración de péptido natriurético está inversamente relacionado con el aclaramiento de creatinina.

2.2.3.3 Aplicaciones clínicas de péptidos natriuréticos en el paciente crítico

En el paciente crítico han demostrado utilidad clínica los péptidos natriuréticos de tipo B (BNP y NT-proBNP) en diferentes patologías cardiovasculares como: insuficiencia cardiaca (114), diagnóstico diferencial de la disnea en los servicios de urgencias (115), síndrome coronario (116), hipertensión pulmonar , tromboembolismo pulmonar con disfunción ventricular derecha (117), fracaso de la desconexión a ventilación mecánica de causa cardiaca (118) .

Estos marcadores han demostrado su utilidad en estudios de coste-efectividad, el BNP se ha asociado con disminución del número de ingresos, de la estancia hospitalaria y al ahorro de los recursos hospitalarios en su utilización en los servicios de urgencias para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (115, 119).

Los niveles elevados de BNP se correlacionan con la mortalidad en los pacientes con infarto agudo de miocardio y síndrome coronario (116).

La elevación del BNP de forma discreta con cifras inferiores a 500 pg/ml se ha relacionado con la cirrosis, aunque su mecanismo no es conocido en el momento actual, hay estudios que sugieren una elevación de dicho marcador en la descompensación de la cirrosis, no siendo su elevación de etiología cardiaca necesariamente (120) .

2.2.3.4 Aplicaciones de los péptidos natriuréticos en el shock séptico

Los péptidos natriuréticos se elevan en diferentes tipos de shock. En el SS está descrita su elevación en los pacientes durante su estancia en UCI, siendo estos niveles de BNP más elevados al compararse con un grupo control sano (121). En la sepsis el marcador neurohormonal ha sido relacionado con la depresión sistólica medida por la fracción de acortamiento (FAC) del VI, mostrando niveles elevados en los pacientes con FAC < 50% (4).

La función diastólica de VI se ha relacionado con los péptidos natriuréticos. El nivel plasmático elevado de otro péptido de tipo B, el NT-ProBNP, se ha asociado a disfunción diastólica del VI con función sistólica izquierda conservada. La concentración plasmática de NT-ProBNP se asoció con variables de DTI. Los pacientes con NT-ProBNP > 941 pg/ml mostraron valores patológicos en el DTI (S 73% E 70% y un ABC-COR 75% p< 0.03) y su asociación en estos pacientes presentó mayor riesgo de mortalidad (122). Existen datos que han comparado el biomarcador cardiaco BNP con variables de disfunción diastólica del DTI (49, 118) . Posteriores estudios han analizado estos marcadores neurohormonales con las presiones de llenado medidas por ecocardiografía (123, 124).

En los pacientes críticos, el BNP también ha sido relacionado con la disfunción cardiovascular (125). En una serie de 17 pacientes presentó correlación con el índice cardíaco ($r = -0,56$, $p < 0.05$) (126).

En Alemania, en 2008 se estudiaron 93 pacientes con SS y describieron una asociación de concentraciones más altas de BNP en los pacientes con FEVI deprimida comparado con los niveles de BNP en los pacientes con FEVI normal. Esta asociación se relacionó con presentar mayor mortalidad al mes del episodio séptico. Sin embargo aunque sus resultados son alentadores no son concluyentes, ya que no se han estudiado factores que puedan influir en la elevación del BNP como son la función diastólica, la

disfunción del VD, el uso de drogas inotrópicas en estos pacientes y el balance de líquidos en la resucitación de estos pacientes (127).

En el shock séptico (SS) los péptidos natriuréticos han demostrado un excelente valor pronóstico en algunas cohortes. Un valor de BNP >190 ng/L en pacientes ingresados en UCI por SS tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad del 67% para reconocer a los pacientes que sobrevivirán al episodio séptico (4).

La relación del BNP con la mortalidad no está clara, existen series que han demostrado su relación (127, 128) y otras donde el marcador por sí sólo, no demostró poder predictivo con la mortalidad. La asociación conjunta del BNP con datos ecocardiográficos se asocia fuertemente con la mortalidad en diferentes trabajos (4, 114, 129).

En los pacientes ingresados en UCI con shock, se ha estudiado si los péptidos natriuréticos podían sustituir a la monitorización cardíaca invasiva. Se ha demostrado que existe una correlación inversa entre las concentraciones de BNP y el índice cardíaco, sin embargo no se ha demostrado la misma correlación con el volumen latido o la PCP (126). A pesar de la pobre relación existente con determinados parámetros hemodinámicos, un valor de BNP < 350 ng/L tiene un elevado valor predictivo negativo para la existencia de un componente cardiogénico en el shock (130).

La hipertensión pulmonar aumenta las concentraciones de péptidos natriuréticos segregados en las cavidades derechas del corazón (131); este aumento también se ha observado en asociación con la hipoxia crónica (132).

En la hipertensión pulmonar se describen concentraciones plasmáticas de BNP entre 100 y 500 ng/l, las cuales no exceden habitualmente los 500 ng/L. Los niveles de NT-proBNP tampoco muestran valores excesivamente aumentados, se observan entre los 250-1000 ng/L. Los tratamientos de la hipertensión pulmonar, incluyendo el sildenafil, prostaciclina o la oxigenoterapia, reducen las concentraciones de péptidos natriuréticos,.

La determinación de péptidos natriuréticos en la hipertensión pulmonar se recomienda para facilitar el diagnóstico, estratificar el riesgo y monitorizar la respuesta al tratamiento, aunque todavía no existe evidencia suficiente para recomendar que reemplacen a la ecocardiografía como herramienta de *screening* para la hipertensión pulmonar o como predictor de respuesta al tratamiento.

Además la hipertensión pulmonar es una entidad universal en los pacientes afectados de SDRA (133). Hasta un 25% de los pacientes con necesidades de ventilación mecánica por SDRA presentan un *cor pulmonale*, en consecuencia un elevado número de pacientes con SDRA podrían presentar concentraciones elevadas de péptidos natriuréticos aunque estas no sean extraordinariamente aumentadas. Datos preliminares muestran que las concentraciones de BNP en pacientes con SDRA son significativamente menores que en pacientes con insuficiencia cardiaca (54 ± 71 pg/ml vs. 734 ± 764 pg/ml), siendo útiles para discriminar el SDRA de la insuficiencia cardiaca (134); no obstante, no existe evidencia de que un SDRA sin shock o *cor pulmonale* acompañante se asocie a una elevación de péptidos natriuréticos.

Las concentraciones de ambos péptidos natriuréticos (BNP y NTproBNP) muestran una correlación alta y ambos pueden ser usados indistintamente, aunque existen diferencias entre ambos y sus valores absolutos no son intercambiables (118).

Dadas las características de ambos péptidos natriuréticos descritas anteriormente y que en nuestro laboratorio se dispone de BNP como péptido natriurético, ha sido el determinante para monitorizar el BNP y no otros péptidos natriuréticos en este trabajo.

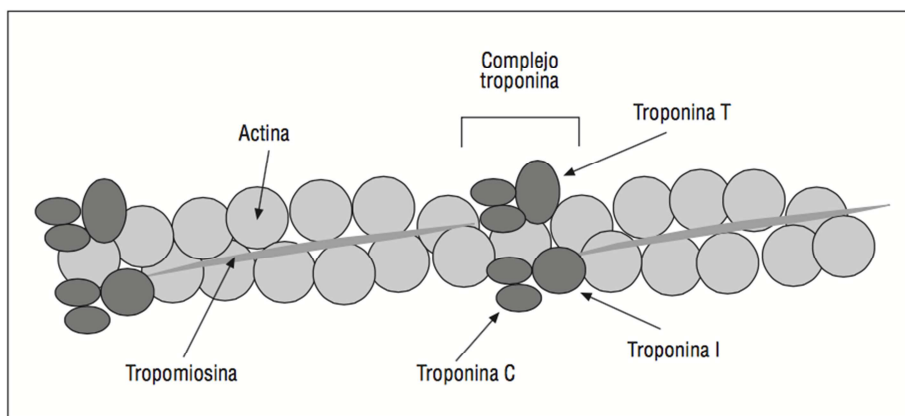
2.3.2 Troponinas

Las troponinas (Tn) constituyen un complejo de proteínas estructurales y regulatorias del músculo cardíaco y esquelético. Los niveles séricos de troponinas son habitualmente muy bajos y en circunstancias normales resultan indetectables. Por lo tanto son altamente sensibles y específicas.

2.3.2.1 Fisiología de las troponinas.

El complejo Tn tiene 3 subunidades (Tn C, T e I) que regulan la función contráctil del sarcómero (fig. 13). Las isoenzimas TnI y TnT son prácticamente exclusivas del miocardio (a diferencia de la Tn C, que puede encontrarse en el músculo esquelético), sin embargo por ser codificadas por diferentes genes y secuencia de aminoácidos distintas producen dos anticuerpos que permiten ser detectados de forma independiente en sangre periférica.

Figura 13. Complejo de troponina en el aparato contráctil del miocito.



Fuente. Rev Esp Cardiol Supl. 2005;5:19C-25C

Los niveles séricos de Tn son habitualmente muy bajos y en circunstancias normales resultan indetectables. Debido a esta gran especificidad tisular, el límite de referencia para determinar su elevación está muy cercano al mínimo valor de detección de cada ensayo, lo cual permite

establecer con bastante precisión pequeñas elevaciones del mínimo nivel «de ruido» presente en la sangre periférica en situaciones normales.

La elevación de las Tn se ha desarrollado en el estudio de la cardiopatía isquémica. La Tnl es un marcador bioquímico considerado altamente específico de isquemia miocárdica. Su elevación se asocia con el desarrollo de eventos cardiovasculares de forma precoz en los pacientes afectados de infarto agudo de miocardio (IAM) en el primer mes y en el seguimiento durante un año. Por este motivo la Tnl es una variable pronóstica útil en los pacientes con angina inestable y predice el pronóstico a corto y a largo plazo. En los pacientes críticos ingresados en UCIs la elevación de su isoenzima, la TnT se asoció a mayor mortalidad en pacientes sin patologías coronarias (135).

Apoyado por varios estudios comparativos con otros marcadores como la CK-MB, se concluye que la Tnl presenta una especificidad superior a la CK-MB (97% vs 89%) cuando se determina en pacientes sin sospecha cardíaca. Desde el año 2000, las Guías tanto europeas como Americanas recomiendan reemplazar la CK por las Tn como método de elección para el diagnóstico de necrosis miocárdica. Se establece que el límite para el diagnóstico de infarto es el que supera el valor del percentil 99 que se instaure según una población de referencia. Pero además, y de forma fundamental, se establece que cada ensayo debe demostrar una precisión analítica que se constituye como un coeficiente de variación < 10% en este valor de corte para el diagnóstico (136).

Sin embargo, un problema sobre la generalización del uso de las Tn ha sido el frecuente hallazgo de resultados ligeramente anormales en pacientes con una muy baja probabilidad clínica de isquemia aguda de origen coronario. En realidad no es sorprendente que, debido a la gran sensibilidad de la ellas para detectar lesión miocárdica, diferentes procesos clínicos frecuentes que no corresponden a un infarto de miocardio presentarán una elevación de este biomarcador (137, 138).

Esta descrita su elevación en los pacientes sin cardiopatía isquémica y en pacientes exentos de enfermedad coronaria: insuficiencia cardiaca, tromboembolismo pulmonar, taquiarritmias y en distintas patologías del paciente crítico (138, 139) (Figura 14) . Este hecho es uno de los que han llevado a modificar los criterios diagnósticos de infarto de miocardio en Diciembre de 2012 (140) adoptados por la *European Society of Cardiology* y el *American College of Cardiology*. En la tercera definición internacional de infarto agudo de miocardio (IAM), se denomina IAM tipo 2 al daño miocárdico producido en los pacientes por desequilibrio entre la oferta y la demanda del consumo de oxígeno por el miocardio, siendo su entidad frecuente en los pacientes críticos ingresados en la UCI. Se ha descrito que hasta un 15% de los pacientes de las UCIs tienen las Tn elevadas, la mayoría de ellos sin evidencia de IAM y su elevación se asocia a un peor pronóstico (mortalidad del 40%) (141)

Figura 14. Causas de elevación de troponinas

En el ámbito de cardiología	En otros ámbitos	Por causa analítica
Síndrome coronario agudo Vasoespasmio coronario Intervencionismo coronario Insuficiencia cardiaca Miocarditis. Pericarditis Contusión cardiaca Cardioversión Desfibrilador implantable Ablación de arritmias Taquicardias Rechazo agudo postrasplante Postoperatorio de cirugía cardiaca	Tromboembolismo pulmonar Sepsis y shock séptico Pacientes críticos Insuficiencia renal Accidente cerebrovascular Hemorragia subaracnoidea SIDA Ejercicio físico extremo	Reactividad cruzada (fosfatasa alcalina, bilirrubina, hemólisis, artritis reumatoide, etc) Disminución del aclaramiento: insuficiencia renal y hepática.

2.2.3.2 Aplicaciones de las troponinas en el shock séptico.

La elevación de las Tn en los pacientes con SG y SS es frecuente, sin embargo no se conoce su relación con la mortalidad. Algunos estudios han relacionado un incremento de la mortalidad con su elevación (142-144), mientras que otros no (145, 146). Estos estudios muestran diferentes tipos de infección y diferentes métodos en la cuantificación de las Tn.

Varios metanálisis han sido realizados recientemente sobre el valor pronóstico de las Tn, Bessièrre y cols (147) mostraron que los pacientes con sepsis que elevaban este biomarcador presentaban mayor riesgo de mortalidad (OR 1.92; IC 1.35-2.74). Recientemente, en este año se ha publicado otro metanálisis por Sheyin y cols (148) que incluyen 1857 pacientes con sepsis, encontrando peor pronóstico y mayor mortalidad en los pacientes que presentan elevación de Tn (RR: 1,91; IC 1,65-2.22). Estos hallazgos con la mortalidad se muestran en otros trabajos (149-151).

La presencia de elevación de Tn en las sepsis es frecuente, presentando una incidencia variable según los estudios hasta de un 60% (147). Además se ha descrito asociaciones de su elevación en la sepsis con la presencia de DSVI (142, 152). Estos niveles se han relacionado con la duración de la hipotensión y del tratamiento vasopresor (153, 154).

No está claro el mecanismo fisiopatológico de aumento de las Tn en la sepsis. La primera teoría descrita fue la isquemia global miocárdica, esta fue descartada al demostrar que el flujo coronario no estaba disminuido, sino preservado a pesar de hipotensión arterial (31). Otra teoría posterior, es el daño directo de endotoxinas, citoquinas o radicales libres inducidos por la infección. Sin embargo, un estudio reciente publicado en 2015, descarta la posible asociación entre su elevación con las interleucinas de los pacientes (45).

No existen estudios que describan la relación de su aumento con alteraciones de la contractilidad en estos pacientes, necesario para el diagnóstico del IAM tipo 2. Tampoco se ha identificado la curva cinética del biomarcador, se desconoce el inicio de su elevación inicial y su posible asociación con distintos tipos de infección o con tratamientos coadyuvantes de la sepsis como inotrópicos y vasopresores.

La TnI presenta una cinética diferente a la TnT en su relación con la disfunción renal y por ser la Tn disponible en nuestro laboratorio, se ha monitorizado la TnI en nuestro trabajo.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS:

La disfunción miocárdica inducida por la sepsis (DMIS), evaluada mediante ecocardiografía, tiene valor pronóstico y se asocia independientemente con la mortalidad en los pacientes con sepsis grave (SG) y shock séptico (SS).

Los biomarcadores cardiacos BNP y TnI son válidos para el diagnóstico de la DMIS.

OBJETIVOS GENERALES:

1. Describir los patrones ecocardiográficos observados en la evolución de la SG y SS.
2. Conocer el impacto que las variables ecocardiográficas tienen en la mortalidad.
3. Valorar si los biomarcadores cardiacos BNP y TnI pueden ser útiles en el diagnóstico de la DMIS.
4. Describir el impacto de la ventilación mecánica sobre la función sistólica de VD.

OBJETIVO ESPECÍFICOS:

1. Conocer la incidencia de disfunción sistólica y diastólica de ventrículo izquierdo valorada por ecocardiografía transtorácica en la población a estudio.
2. Describir el curso temporal de los niveles de los biomarcadores Tn I y BNP en los pacientes sépticos.
3. Conocer la relación entre el volumen infundido durante la resucitación y las variantes de DMIS.
4. Describir la relación de la disfunción cardiaca y los biomarcadores BNP y TnI con el tratamiento vasopresor e inotrópico administrado.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Trabajo de Campo.

4.1.1 Ámbito de realización.

Se realizó un estudio observacional, monocéntrico en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Rio Hortega de Valladolid (UCI médico-quirúrgica), desde 1 de Diciembre de 2012 a 30 de Octubre de 2014. La población estimada de esta área es de 254.537 habitantes en 2013 y 256.178 habitantes en 2014 y abarca población de medio urbano y rural.

4.1.2 Población de estudio.

Se realizó *screening* diario para presencia de SG de todos los pacientes, a su ingreso y diariamente durante su permanencia en UCI

Los **criterios de inclusión** del estudio fueron:

- Todos los pacientes admitidos durante el periodo de estudio por SS o SG con fallo de uno o más órganos mantenido más de 12 h y supervivencia mayor de 24 h.
- Todos los pacientes ingresados en UCI por motivo distinto a sepsis en los que se diagnosticó un episodio de SS o SG con fallo de un órgano mantenido más de 12 h durante el periodo de estudio.
- Consentimiento verbal informado por el paciente y en caso de deterioro cognitivo o sedación, por el familiar del paciente para la realización de ecocardiografía transtorácica.

Como **criterios de exclusión** del estudio se tomaron:

- Ser menor de 16 años.
- Embarazo.

- Antecedentes de enfermedad cardiaca congénita.
- Enfermedad valvular cardiaca: estenosis o insuficiencia valvular moderada-severa, portador de prótesis valvular.
- Portador de marcapasos endocavitario.
- Postoperados de tórax de menos de 6 meses.
- Presencia de taponamiento pericárdico moderado-severo.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica sin estudio ecocardiográfico en los tres meses previos.
- Arritmia mayor, paciente con fibrilación auricular crónica. Los pacientes en ritmo sinusal al ingreso que mostraron fibrilación auricular paroxística durante el ingreso en UCI no fueron excluidos.
- Ventana ecocardiográfica subóptima, definida como imposibilidad de visualización de borde endocárdico en más de tres segmentos de VI con imposibilidad de calcular función ventricular izquierda de forma visual y/o imposibilidad de colocar Doppler con angulación inferior a 20°.
- Denegación de consentimiento verbal informado para la recogida de datos.

4.2 Variables de estudio.

Mediante la historia clínica y una entrevista recogimos de forma protocolizada cerrada en un formulario una serie de variables. Las variables recogidas fueron epidemiológicas, microbiológicas, de parámetros de sepsis, de ventilación mecánica, analíticas y ecocardiográficas (Anexo 1) .

Variables epidemiológicas

- Código de identificación del caso: se tomó como referencia el número de la historia clínica de cada paciente que es un código de 6. Dicho número se enmascaró de forma anónima en un listado aparte.
- El sexo.
- La edad en años.
- La fecha de ingreso en UCI y en el hospital.
- Peso al ingreso, peso el día 1, día 3 y día 7 en kilogramos (Kg).
- Talla al ingreso en centímetros (cm).
- Área de superficie corporal. Se utilizó el método de *Dubois a Dubois* (155).
$$\text{Área superficie} = 0,007184 \times \text{peso (kg)}^{0,425} \times \text{altura (cm)}^{0,725}$$
- Peso ideal, se ajustó el peso en función de la altura y sexo del paciente.
- La fecha de diagnóstico de sepsis grave. Momento en el investigador considera que empieza a cumplir criterios de sepsis grave o shock séptico.
- La fecha de alta de UCI y de alta hospitalaria.
- APACHE- II. Se realizó con los datos obtenidos en las primeras 24 h de ingreso en UCI.
- Categoría del paciente. Los pacientes fueron asignados por su procedencia según los siguientes criterios:
 - o Médico. Paciente no operado o paciente que fue operado antes de 10 días previos a su admisión en UCI o tras más de 10 días de ingreso en UCI.

- Quirúrgico. Paciente operado en los 10 días previos o siguientes a su ingreso en UCI.
- Comorbilidades. Se registraron las siguientes situaciones clínicas que presentaba previamente a su inclusión en el estudio:
 - Inmunodepresión. Paciente que ha recibido inmunosupresor, quimioterapia o radioterapia, o diagnóstico de leucemia, linfoma o SIDA activo, o que ha recibido dosis altas de glucocorticoides en los últimos tres meses. Paciente trasplantado de riñón, hígado, médula ósea, páncreas, pulmón y corazón.
 - SIDA. Paciente VIH positivo, hospitalizado por neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, sarcoma de Kaposi, linfoma, toxoplasmosis, tuberculosis o cifras de CD4 < 50/mm³.
 - Cáncer metastásico. Metástasis comprobadas por imagen o cirugía.
 - Insuficiencia cardíaca crónica. Clase II-III-IV de la NYHA. Registro al menos un ingreso previo por este proceso.
 - Insuficiencia renal crónica. Paciente incluido en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal crónica.
 - Insuficiencia respiratoria crónica. Enfermedad obstructiva, restrictiva o vascular que restringe las actividades de la vida diaria. Hipoxia crónica documentada, pacientes con oxigenoterapia domiciliaria o ambulatoria, policitemia secundaria o hipertensión pulmonar grave (> 50 mmHg).
 - Insuficiencia hepática crónica. Cirrosis documentada por biopsia con hipertensión portal documentada por historia de sangrado intestinal o fallo hepático, encefalopatía hepática o coma.

- Diabetes mellitus. Hiperglucemia que requiere administración exógena de insulina o antidiabéticos orales para ajuste de su control.
- Índice de Charlson. Sistema de evaluación de la patología crónica asociada, que asigna una puntuación que demuestra valor predictivo a medio plazo con la mortalidad. No se añade corrección por la edad debido a seguimiento en la mortalidad en tres meses (156) (ver anexo 1)

Variables microbiológicas

Se definió infección como los síntomas, exploración y analítica sugestiva que justifica el uso de antibióticos.

- Documentación de la infección. Según la evidencia clínica o analítica, se catalogó como:
 - Documentación microbiológica. Infección en la que se obtiene crecimiento e identificación de gérmenes en, al menos, un cultivo de tejido o líquido biológico, de acuerdo a las definiciones estandarizadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)
 - Documentación clínica: Presencia de un cuadro clínico compatible y visualización de pus (aspiración, punción o cirugía) en líquido o espacio corporal normalmente estéril, o bien, diagnóstico por imagen sin documentación microbiológica o perforación de víscera hueca.
 - Sospecha de infección. Síndrome clínico asociado con probabilidad elevada de infección y suficiente para comenzar tratamiento antibiótico.

- Modo de adquisición
 - Comunitaria. Infección presente al ingreso o que se desarrolla en las primeras 48h tras la admisión hospitalaria.
 - Nosocomial. Infección ausente al ingreso que se desarrolla más de 48h después de la admisión en el hospital o en la unidad de cuidados intensivos. Se consideran infecciones nosocomiales las presentes en pacientes integrados en programas de cuidados relacionados con la salud: residencias asistidas o cuidados sanitarios en su domicilio.
- Tratamiento antimicrobiano empírico correcto. De acuerdo con el antibiograma en los casos en los que los gérmenes responsables sean aislados. Se definió como “no procede” en caso de que no se produzca aislamiento microbiológico
- Foco de la infección. Abdominal, endovascular/cardíaca, hueso, lugares múltiples, partes blandas, pulmonar, sistema urinario, sistema nervioso central (SNC), sin foco filiado.
- Identificación de los microorganismos aislados en los cultivos.

Variables de sepsis

Para la definición de sepsis se consideraron los siguientes criterios:

- Sepsis. Cualquier infección documentada o sospechada con uno o más de los siguientes criterios:
 - Fiebre (temperatura central $> 38,3^{\circ} \text{C}$) o hipotermia (temperatura central $< 36^{\circ} \text{C}$)
 - Taquicardia > 90 latidos/minuto.
 - Taquipnea > 30 respiraciones/minuto.
 - Alteración de la conciencia.
 - Edema o balance de volumen mayor de 20 ml/kg en 24h.

- Hiperglicemia (glucosa plasmática > 110 mg/dl) en ausencia de diabetes.
- Leucocitosis (> 12.000/ mm³) o leucopenia (< 4000/mm³) o recuento normal con > 10% formas inmaduras.
- Niveles plasmáticos altos de Proteína C o procalcitonina.
- SvcO₂ > 70 % o Índice cardiaco > 3,5 l/min/m²
- Sepsis grave (SG). Sepsis con al menos una disfunción orgánica mantenida más de 12h, hipoperfusión o hipotensión arterial, reciente y asociada con el comienzo de la sepsis:
 - Hipoxemia. Presentar PaO₂/FIO₂ < 300 mmHg
 - Oliguria. Diuresis inferior a 0,5 ml/kg durante al menos 12h
 - Aumento de creatinina > 0,5 mg/dl o valor mayor de 2 mg/dl
 - Trastorno de la coagulación. INR > 1,5 o PTTa > 60 segundos
 - Trombocitopenia < 100000/ mm³
 - Hiperbilirrubinemia (bilirrubina > 2.0 mg/dl)
 - Hiperlactacidemia (> 3 mmol/l o 24 mg/dl)
 - Hipotensión arterial (PAS < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg o descenso de PAS > 40 mmHg)
- Shock séptico (SS). Sepsis grave que precisa uso de noradrenalina para mantener adecuada perfusión a los tejidos.
- SOFA Score. Puntuación para cuantificar el número de órganos y sistemas en fallo, utilizando para su cálculo los parámetros clínicos y analíticos más próximos al momento de la inclusión y definiendo disfunción como puntuación 1 ó 2 y fallo como puntuación 3 ó 4 en cada uno de los sistemas. Para estudiar la evolución del fallo orgánico se utilizará el SOFA Score calculado en el momento del diagnóstico de sepsis grave (día 0) y los días 1, 3, y 7 desde el momento de diagnóstico de sepsis grave. (157)
- Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA). Presencia de insuficiencia respiratoria aguda de rápida evolución, diagnosticada en el contexto del episodio de sepsis grave y caracterizada por alteración severa de la oxigenación (PaO₂/FIO₂ < 200) y presencia de infiltrados

bilaterales en la radiografía y/o TC torácico que afecten a un cuadrante en cada hemitórax sin existencia de insuficiencia cardiaca izquierda descarta por ecocardiograma (158).

Variables de tiempo

Se definió día 0, 1, 3 y 7 en función con su relación temporal con la fecha de diagnóstico de sepsis grave y/o shock séptico.

- Día 0. Momento de inclusión en el estudio. Se utilizaron las variables clínicas y analíticas más próximas al momento de inclusión del estudio.
- Día 1. Tiempo transcurrido entre 12 – 24 h desde fecha de inclusión del estudio.
- Día 3. Tercer día tras cumplir criterios de inclusión en el estudio.
- Día 7. Séptimo día tras cumplir criterios de inclusión en el estudio.

Variables analíticas

Se utilizaron las variables analíticas más próximas al momento de realización de la ecocardiografía. Se registraron las siguientes variables si el paciente permanecía ingresado en la UCI los días 1,3 y 7:

- Variables del hemograma: Hemoglobina (18), plaquetas, recuento de leucocitos.
- Variables bioquímicas: Procalcitonina (PCT), BNP, Troponina I (Tnl), urea, creatinina, bilirrubina, saturación venosa central extraída de catéter venoso central (Svc).
- Variables de gasometría arterial: pH, PaCO₂, PaO₂, lactato. Se definió lactato día 0, al lactato arterial más próximo a cumplir los criterios de SS y/o SG.
- Las variables se expresaron como D1, D3 y D7 correspondientes a los días 1, 3 y 7 respectivamente.

Variables de ventilación mecánica

- Modo de ventilación mecánica, modo de ventilación en el momento de evaluación ecocardiográfica.
 - Ventilación asistida controlada por volumen (VC-CMV)
 - Presión control (PC)
 - Presión soporte (PS)
 - Volumen control regulado por presión (VCRP)
 - NAVA, asistencia ventilatoria ajustada neuronalmente
- Volumen corriente (Vol tidal). Cantidad de aire que el respirador envía al paciente en cada inspiración
- Presión pico (PIP): Valor máximo en cm de H₂O obtenido al final de la inspiración activa.
- Presión *plateau* o meseta (P_{plat}): valor en cm de H₂O obtenido al final de la inspiración haciendo una pausa inspiratoria y sin actividad respiratoria del paciente.
- Presión media. Promedio de los valores de presión durante un ciclo respiratorio
- Presión positiva al final de la espiración (PEEP). Presión al final de la respiración
- PEEP total: Presión al final de la respiración incluida la autoPEEP
- Frecuencia respiratoria. Número de ciclos respiratorios por un minuto.
- Fracción inspirada de oxígeno: (FiO₂). Valor absoluto de la proporción de oxígeno que el paciente recibe.
- Se recogieron las variables de ventilación mecánica los días 1, 3 y 7 si el paciente en el momento de realizar el estudio ecocardiográfico estaba conectado a ventilación mecánica. Se expresaron como D1, D3 y D7 según el día de estudio (días 1, 3 y 7 respectivamente)
- Número de días con ventilación mecánica invasiva
- Fecha de inicio y de fin de ventilación mecánica

Variables clínicas

Se recogieron las siguientes variables clínicas coincidiendo con la realización del estudio ecocardiográfico según la evolución temporal del episodio, descrita anteriormente.

- Variables hemodinámicas: FC, PAM.
- Variables farmacológicas. Se recogieron el tipo de inotrópicos y/o vasopresores y la dosis de los mismos en cada momento de estudio ecocardiográfico. Se consideró vasopresor solamente a la noradrenalina (NA) e inotrópicos a la dobutamina (DBT) y al levosimendan.
- Balance de volumen en el momento del estudio ecocardiográfico.
- Peso los días 1, 3 y 7 y el incremento de peso acumulado
- Infusión de fluidos desde el momento de cumplir criterios de inclusión en el estudio hasta los días 1, 3 y 7. Administración de fluidos entre los días 1-3 y 3-7 respectivamente

Variables ecocardiográficas

Las ecocardiografías transtorácicas (ETT) se realizaron con un ecógrafo (Phillips, CX 50). Se realizó un estudio ecocardiográfico el primer día de ingreso en todos los pacientes (ECO D1) y el tercer y séptimo día si el paciente permanecía ingresado en la unidad (ECO D3 y ECO D7 respectivamente). Todos los estudios han sido almacenados en formato DICOM en un dispositivo externo. El operador fue un médico especialista en Medicina Intensiva con experiencia en ecocardiografía y cegado a los valores de las concentraciones plasmáticas de biomarcadores, Tnl y BNP.

La ecocardiografía se realizó con el paciente en decúbito supino y/o lateral izquierdo 10° grados. Se recogieron imágenes en dos dimensiones en las vistas estándar: paraesternal eje largo y corto, y apical cuatro y dos cámaras (20).

- La función sistólica del ventrículo izquierdo se estudió calculando la FEVI, utilizando el método modificado de Simpson en la visión apical de cuatro cámaras y dos cámaras .
- El tamaño de la aurícula izquierda se evaluó con los criterios estándar.
- La estimación del gasto cardiaco de forma no invasiva se calculó a través de la medición de la integral velocidad-tiempo (IVT) en el tracto de salida del VI (TSVI) en la vista apical cinco cámaras con el Doppler pulsado a 0,5 cm de la válvula aórtica.
- El Doppler pulsado (PW) se realizó en la vista apical de cuatro cámaras con un volumen de muestra de 3 mm situado entre las valvas mitrales. Se utilizaron los registros de tres latidos consecutivos para recoger las ondas E y A, la relación E/A y el TD de la onda E, medido desde el pico de la onda E hasta la línea de base; Las grabaciones se realizaron con una velocidad de barrido de 100 mm/s en la fase final de la espiración (35).
- En aquellos casos en que la velocidad de la onda E no bajaba hasta la línea basal al fusionarse con el siguiente ciclo cardíaco, se desestimo el ratio E/A.
- El DTI del anillo mitral se obtuvo mediante la visión apical de cuatro cámaras mediante un volumen de muestra de 5 mm situado en la inserción lateral y septal de las valvas mitrales. Las grabaciones se realizaron con una velocidad de barrido de 100 mm/s en la fase final de la espiración, recogiendo la media de tres latidos cardíacos para medir las ondas S, e', a', en el lado septal, lateral y el promedio de ellas respectivamente.
- La función sistólica del ventrículo derecho se cálculo a través del TAPSE en modo M y por DTI del anillo tricuspideo obtenido mediante la visión apical de cuatro cámaras con volumen de muestra de 5 mm situado en la inserción lateral de la válvula con una velocidad de barrido de 100 mm/s para medir la onda St.
- Ritmo, se recogió si el estudio se realizó en ritmo sinusal u otros

(fibrilación auricular, flutter...)

- Se registraron la presencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria de ventrículo izquierdo.
- Calidad de la ventana.
 - Se definió “calidad buena” aquella que se visualizaba el borde endocárdico en todos los segmentos ventriculares y la obtención del Doppler no superaba angulación superior a 20°.
 - Se definió “calidad regular” aquella que visualizaba el borde endocárdico en todos los segmentos ventriculares salvo dos y la obtención del Doppler no superaba angulación superior a 20°
 - Se definió “calidad mala” aquella que no visualizaba el borde endocárdico y/o imposibilidad de obtener Doppler con angulación inferior a 20°.

Análisis estadístico.

El cuaderno de recogida de datos se implementó en Microsoft Access 2013. El software utilizado para llevar a cabo el análisis estadístico fue SAS v9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA. con licencia de la Universidad de Valladolid y el paquete estadístico R (R Core Team) 2013. *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL (<http://www.R-project.org/>)

Análisis descriptivo.

Las variables cuantitativas continuas se describieron como media \pm desviación estándar en caso de no presentar evidencias en contra de tener distribución normal, o como mediana y rango intercuartílico si esas evidencias aparecieron. Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Los datos se recogieron en tablas y se representaron en los gráficos más adecuados para cada tipo de variable.

Todas las variables han sido tratadas analíticamente como cualitativas si así lo exigió el análisis. Para este propósito, los valores obtenidos han sido agrupados en categorías y clases, tanto en el caso de las variables cuantitativas como en el de las cualitativas. A continuación, se ha determinado su distribución de frecuencias, con sus correspondientes representaciones gráficas y tablas.

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas ha sido realizado mediante las habituales medidas de centralización, dispersión, posición y forma (media, mediana, moda, mínimo, máximo, desviación estándar, varianza, percentiles y coeficiente de variación).

Para comprobar si las variables podían ser analizadas con los procedimientos diseñados para la distribución normal se calcularon los coeficientes de asimetría y curtosis.

Análisis inferencial.

Se ha utilizado la prueba de la t de Student para la comparación de medias en el caso de variables cuantitativas con valores distribuidos normalmente, y el test de la U de Mann-Witney para los valores sin distribución normal. Para comparar medias en más de dos grupos se ha utilizado el test de ANOVA.

Para determinar la relación de dependencia o asociación entre variables cualitativas se ha realizado la prueba de la chi cuadrado (χ^2) para tablas de contingencia 2x2 o rxs y contraste de proporciones. En las tablas de contingencia 2x2 se ha utilizado la prueba exacta de Fisher y la corrección de Yates cuando las condiciones lo requerían. Para las tablas de contingencia rxs se ha realizado una partición-colapso de la tabla comparando 2x2 y agrupando las categorías que no presentaban diferencias significativas, si el carácter de las mismas lo permitía, hasta comprobar las que diferían significativamente.

La DSVI y los factores conocidos que pueden alterar su función se analizaron mediante estudio univariante y multivariante, calculándose las odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%.

Para analizar la relación de la mortalidad en UCI, con las variables analíticas, clínicas y ecocardiográficas registradas en el día 1 se utiliza un modelo regresión logística. Las variables candidatas a explicar la mortalidad fueron resumidas mediante un análisis factorial (análisis de componentes principales seguido de rotación varimax). Los factores resultantes de este análisis fueron incluidos como variables independientes en la regresión logística.

Se han considerado como estadísticamente significativos valores de p inferiores a 0.05.

Comité Ético de Investigación.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud Oeste de Valladolid.

Revisión bibliográfica.

La revisión bibliográfica ha sido realizada a través de la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>), un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la *National Library of Medicine* (NLM). Para la búsqueda inicial se han empleado términos libres y vocabulario controlado.

Además se ha utilizado el catálogo de publicaciones del Índice Médico Español.

5. RESULTADOS

5.1 Descripción de la muestra estudiada.

5.1.1 Demografía (Epidemiología)

Se incluyeron 94 pacientes de forma consecutiva durante un periodo de 20 meses, con edades entre los 16 y los 88 años (Figura 15). La mayoría de pacientes de nuestra cohorte eran varones (55%). La comorbilidad más común fue la presencia de HTA (Figura 16). El shock séptico estaba presente en la mayoría de los casos, especialmente en el subgrupo con evolución fatal. Más de la mitad ingresaron desde el Servicio de Urgencias. Las características demográficas se muestra en la Tabla 3.

Figura 15: Gráfico de distribución de la edad de los pacientes.

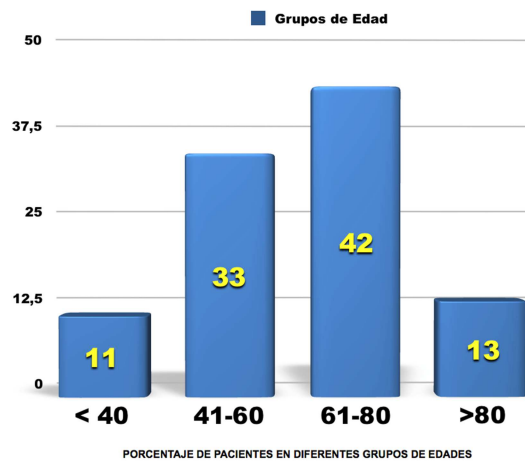
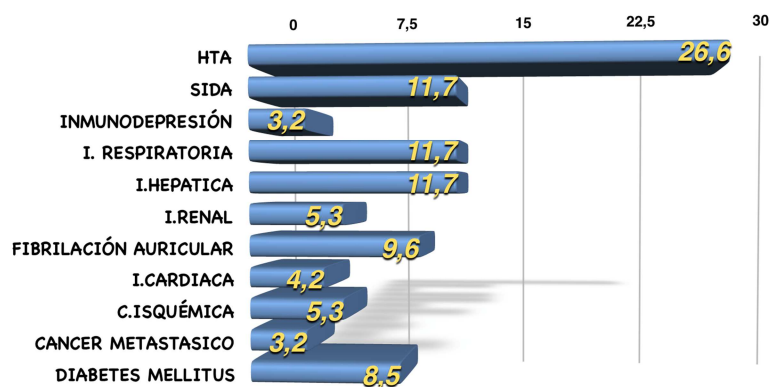


Figura 16. Comorbilidades de los pacientes



Se representa en porcentaje (%) las diferentes comorbilidades; HTA: hipertensión arterial;

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los 94 pacientes.

Edad (años), mediana (RI)	63 (52-76)
Sexo, varón, n (%)	52 (55)
SS, n (%)	75 (80)
I.Charlson, mediana (RI)	1 (0-3)
LTSV, n (%)	10 (11)
Categoría, n (%)	
Médico	77 (82)
Quirúrgico	17 (18)
Origen, n (%)	
Servicio de Urgencias	50 (53)
Planta médica	25 (27)
Planta quirúrgica	10 (11)
Otra UCI	9 (9)
Score, media ± DS	
APACHE II global	22.7 ± 7.7
APACHE SS	23.3 ± 8.2
APACHE SG	20.2 ± 5
SOFA Día 0	8.3 ± 3.5
VMI, n (%)	63 (67)
Días de VMI, mediana (RI)	9 (5-16)
SDRA, n (%)	25 (27)
Mortalidad, n (%)	
UCI	22 (23)
Hospital	25 (27)
90 días	27 (29)
Estancia, mediana (RI)	
UCI	10 (3-18)
Hospitalaria	24 (14-37)

SS: Shock Séptico; I Charlson: Índice de Charlson ; LTSV: Limitación de la terapia de soporte vital ;APACHE-II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA Día 0: *Sequential Organ Failure Assessment* el día del ingreso.; VMI: ventilación mecánica invasiva; SDRA: síndrome de distres respiratorio agudo; DS desviación estándar; RI: rango intercuartílico.

En el periodo de estudio, 106 pacientes cumplieron criterios de SS y SG. 12 fueron excluidos por los siguientes motivos: 2 eran portadores de prótesis cardíacas, 3 portadores de marcapasos, 1 se encontraba embarazada, 4 presentaban fibrilación auricular crónica y 2 eran obesos mórbidos con ausencia de ventana ecocardiográfica apical.

El 80% de los pacientes con LTSV desarrollaron fracaso multiorgánico refractario al tratamiento.

En la Tabla 4 se representa la escala de gravedad orgánica *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) en las primeras horas del ingreso (día 0) y los días 1, 3 y 7 si el paciente permanecía ingresado en la unidad. Para facilitar el estudio de la evaluación de fallo orgánico secuencial, se dividió la disfunción de cada órgano en tres categorías de acuerdo con su puntuación SOFA: 0, no presentar disfunción orgánica; 1-2, disfunción orgánica; 3-4, fallo orgánico.

Tabla 4. Evaluación de la escala SOFA durante la estancia en UCI.

	Día 0 N 94	Día 1 N 94	Día 3 N 80	Día 7 N 52
Neurológico n(%)				
0	74 (78.72)	84 (89.36)	74 (92.5)	52 (100)
1-2	19 (20.22)	7 (7.45)	4 (5)	0
3-4	1 (1.06)	3 (3.19)	2 (2.5)	0
Respiratorio n(%)				
0	12 (12.77)	15 (15.96)	14 (17.5)	6 (11.54)
1-2	40 (42.55)	38 (40.42)	42 (52.5)	33 (63.46)
3-4	42 (44.68)	41 (43.62)	24 (30)	13 (25)
Cardiovascular n(%)				
0	9 (9.58)	12 (12.77)	26 (32.5)	36 (69.23)
1-2	16 (17.02)	8 (8.51)	1 (1.25)	0
3-4	69 (73.4)	74 (78.72)	53 (66.25)	16 (30.77)
Renal n(%)				
0	37 (39.36)	45 (47.87)	53 (66.25)	37 (71.15)
1-2	41 (43.62)	32 (34.05)	12 (15)	5 (9.62)
3-4	16 (17.02)	17 (18.08)	15 (18.75)	10 (19.23)
Hematológico n(%)				
0	45 (47.87)	40 (42.55)	36 (45)	28 (53.84)
1-2	38 (40.43)	46 (48.94)	31 (38.75)	12 (23.08)
3-4	11 (11.70)	8 (8.51)	13 (16.25)	12 (23.08)
Hígado n(%)				
0	57 (60.64)	55 (58.51)	53 (66.25)	34 (65.38)
1-2	29 (30.85)	30 (31.91)	22 (27.5)	14 (26.92)
3-4	8 (8.51)	9 (9.58)	5 (6.25)	4 (7.7)

Se especifica el fallo orgánico según la puntuación SOFA: no disfunción (0 puntos); disfunción orgánica (1-2 puntos); fallo orgánico (3-4 puntos). SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment* .

5.1.2 Microbiología

La mayor parte de las infecciones fueron comunitarias y el principal foco de infección fue el abdominal seguido del tracto respiratorio (Figura 17). La presencia de un microorganismo causante se documentó en el 73,4% de los casos, con mayor proporción de bacterias *Gram* negativas. En los pacientes con resultados microbiológicos positivos se consideró que el tratamiento empírico era correcto al inicio del episodio en un alto porcentaje (81,16%). Las características microbiológicas de nuestra cohorte se muestran en la Tabla 5. Los resultados detallados de los análisis microbiológicos se presentan en el anexo 2.

Figura 17. Foco de la infección.

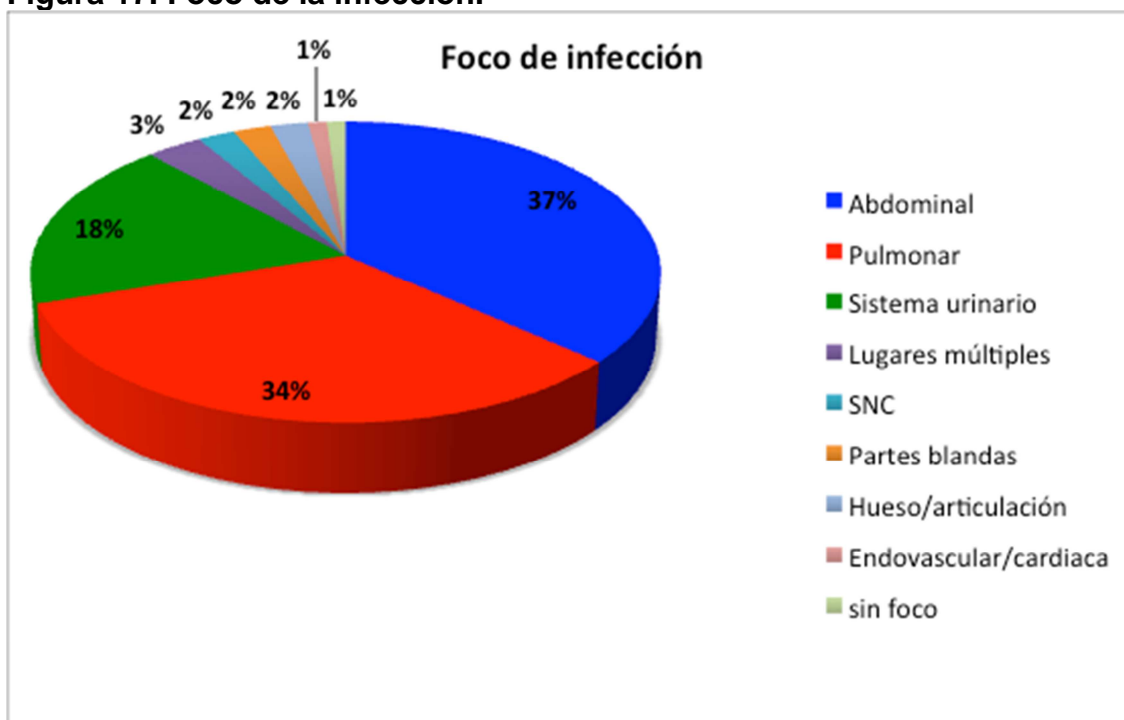


Tabla 5. Características microbiológicas de los pacientes

	N (%)
Modo de adquisición (n=94)	
Comunitaria	75 (80)
Planta de hospitalización	12 (13)
UCI	7 (7)
Documentación (n=94)	
Microbiología	69 (74)
Cirugía y/o técnica invasiva	5 (5)
Prueba de imagen más clínica	15 (16)
Sospecha clínica	5 (5)
Foco de la infección (n=94)	
Abdominal	34 (36)
Pulmonar	31 (33)
Sistema urinario	17 (18)
Otros	12 (13)
Diagnóstico clínico del episodio (n=94)	
Neumonía	31 (33)
Infección urinaria	15 (16)
Peritonitis	9 (9)
Colangitis	8 (9)
Abscesos abdominales	8 (9)
Otros	23 (24)
Microbiología (n=69)	
Bacilo <i>Gram</i> negativo	32 (46)
Cocos <i>Gram</i> positivo	18 (26)
Polimicrobiana	8 (12)
Virus	6 (9)
Hongos	5 (7)
Tratamiento AB empírico correcto según microbiología (n=69)	
Si	56 (81)
No	13 (19)

Ver definiciones en el apartado de método; AB: antibiótico

5.1.3 Mortalidad

La mortalidad en UCI, hospitalaria y a los 90 días de esta cohorte fue de 23%, 27% y 29% respectivamente (Tabla 3). De los pacientes que fallecen en UCI, el 45,4% lo hicieron en los primeros cinco días debido a fracaso multiorgánico en la mayoría de los casos. El estudio univariante de las variables se realizó con la mortalidad en UCI.

Todos los pacientes que fallecieron en UCI presentaron en el momento del ingreso criterios de SS y necesidad de VMI durante su estancia, con mayor edad y gravedad más alta evaluada mediante APACHE-II y puntuación SOFA. No se pudieron demostrar en el análisis univariante diferencias entre supervivientes y fallecidos con respecto a comorbilidades, categoría del paciente y variables microbiológicas (Tabla 6). El tratamiento empírico correcto, no se asoció a descenso en la mortalidad. Las variables demográficas y microbiológicas analizadas de forma univariante en relación con la mortalidad se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Comparación univariante de variables demográficas, clínicas, microbiológicas y nivel de gravedad en supervivientes y fallecidos.

	Global (N=94)	Supervivientes (N= 72)	Fallecidos (N=22)	P
Demografía				
Edad (años), mediana (RI)	63 (52-76)	59 ±16	70 ±13	0.005
I Charlson, mediana (RI)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.75
Categoría médico, n (%)	77 (82)	56 (78)	21 (95)	0.059
SS, n (%)	75 (80)	53 (74)	22 (100)	0.007
VMI, n (%)	63 (66)	42 (58)	21 (95)	<0.0001
Scores, (media ± DS)				
APACHE-II	22.7 ± 7.7	21.4 ± 5.5	26.6 ± 6	0.005
SOFA Día 0	8.3 ± 3.5	7.7 ± 3.1	10.5 ± 4	<0.0001
SOFA Día 1	8.2 ± 3.9	7.2 ± 3.4	11.5 ± 4	<0.0001
SOFA Día 3	7.1 ± 4.7	5.6 ± 3.6	11.7 ± 5	<0.0001
SOFA Día 7	5.4 ± 4.1	4.1 ± 3.6	9.7 ± 3.6	<0.0001
Microbiología n, (%)				
Nosocomial	19 (20)	13 (18)	6 (27)	0.37
Cultivo positivo	69 (73)	53 (74)	16 (73)	0.21
Tto empírico correcto	56 (60)	46 (64)	10 (45)	0.14
Germen no filiado	25 (27)	19 (26)	6 (27)	0.99
Gram negativo	32 (34)	25 (35)	7 (32)	0.19
Gram positivo	18 (19)	14 (19)	4 (18)	0.24

SS: Shock Séptico; I Charlson: Índice de Charlson ; VMI: ventilación mecánica invasiva; APACHE-II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* ; SOFA Día 0: *Sequential Organ Failure Assessment* el día del ingreso.; VMI: ventilación mecánica invasiva; SDRA: síndrome de distres respiratorio agudo; Tto: tratamiento; DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico

5.1.4 Variables de clínicas de resucitación de la sepsis

Se registraron las variables hemodinámicas, uso de vasopresores e inotrópicos en el momento de la realización de la ETT. Se monitorizó la administración de líquidos desde el inicio de la sepsis (hora 0), hasta la realización de cada ETT en los días 1, 3 y 7 y la infusión de líquidos entre los tres estudios ecocardiográficos realizados (día 1 a día 3 y del día 3 a día 7). El 100% de los pacientes con diagnóstico de SS precisaron NA y la mediana del número de días de vasopresores en estos pacientes fue de 4 (RI 3-6). El 10,64% de los pacientes precisaron inotrópicos en su resucitación, 8 pacientes precisaron dobutamina (DBT) y 2 precisaron levosimendan tras presentar mala respuesta a la administración de DBT (arritmia grave con hipotensión arterial). La mediana del número de días de DBT fue de 4 con RI (3-5). Los datos hemodinámicos, uso de vasopresores e inotrópicos, infusión de fluidos, balance de líquidos y variación de peso se muestran en la tabla 7.

Tabla 7. Variables hemodinámicas, vasopresores y balances.

	Día 1	Día 3	Día 7
Horas desde min 0 (h)	16.57 ± 4.06	63.17 ± 6.79	159.38 ± 11.84
	Media± DS	Media± DS	Media± DS
PAM (mmHg)	75 ± 14	78 ± 16	84 ± 13
FC (latidos/min)	90 ± 23	82 ± 19	88 ± 18
	Mediana (RI)	Mediana (RI)	Mediana (RI)
NA (mcg/kg/min)	0.15 (0.07-0.30)	0.11 (0.06-0.19)	0.14 (0.06-0.21)
(n)	78	48	14
DBT(mcg/kg/min)	4.75 ± 2.22	3.96± 2.61	5.80 ± 2.39
(n)	4	8	5
Volumen (l)	4.7 (3.7-6.5)	13.7 (11.6-17.5)	30.5 (24.9-37.0)
Balance líquidos (l)	3.1 (1.7-4.5)	7.2 (4.5-9.9)	10.7 (7.2-15.2)
Variación de peso (kg)	2.5 (0.1-5.0)	7.5 (3.0-11.0)	9.5 (5.5-14)
Volumen D1-D3(l)	---	8.8 (7.0-11.2)	---
Volumen D3-D7(l)	---	---	16.8 ± 7.2

h: hora; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; NA: noradrenalina; DBT: dobutamina, Volumen: líquido administrado desde hora 0 hasta momento de evaluación de ETT; Variación de peso: Variación de peso tomado como referencia la hora 0 (admisión en UCI). Volumen D1-D3, D3-D7: Administración de líquidos desde la ETT realizada en D1 hasta ETT en D3 y desde la ETT de D3 hasta ETT en D7, respectivamente; l: litros; DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico

Los pacientes que fallecieron en la UCI precisaron dosis más altas de vasopresores en los días 1 y 3, y mayor número de días de tratamiento de manera significativa. Su PAM en el día 1 fue más baja, aunque con dosis más alta de vasopresores. Las diferencias en relación con la mortalidad se muestran en la Tabla 8.

No existieron diferencias entre supervivientes y fallecidos en la dosis de DBT ni en el número de días que precisaron administración de inotrópicos (Tabla 8).

Tabla 8. Vasopresores, inotrópicos fluidos y variación de peso en supervivientes y fallecidos en UCI

	Vivos (N=72)	Fallecidos (N=22)	P valor
PAM D1 (mmHg), media \pm DS	78 \pm 12	66 \pm 15	0.0006
Necesidad de NA, n (%)	53 (74)	22 (100)	0.005
Necesidad inotrópicos, n (%)	4 (6)	6 (27)	0.0097
NA	Mediana (RI)	Mediana (RI)	
Dosis (mcg/kg/min)			
- D1	0.11 (0.07-0.2)	0.30 (0.2-0.5)	0.0002
- D3	0.08 (0.04-0.15)	0.18 (0.08-0.31)	0.009
- D7	0.08 (0.03-0.15)	0.20 (0.12-0.26)	0.13
Días de NA	4 (2-5)	6 (3-15)	0.02
DBT			
Dosis (mcg/kg/min)	5 (4-5)	5 (4-5)	0.87
Volumen administrado (l)			
D1	4.5 (3.6-6.3)	5.1 (3.8-6.7)	0.26
D3	13.5 (11.3-16.6)	17.2 (14.2-20.9)	0.01
D7	30.8 (25.5-37.1)	29.9 (24.8-36.9)	0.82
Variación de peso (Kg)			
D1	2 (0-4)	3.7 (2-8.5)	0.04
D3	6 (2-10)	10.5 (8-16)	0.002
D7	8 (5-11.7)	15 (10.5-20)	0.004
Balance líquidos (l)			
D1	2.9 (1.5-3.8)	4.1 (2.7-6)	0.01
D3	6.3 (4.1-8.9)	10.5 (8.5-12.4)	0.0006
D7	10.6 (6.9-12.7)	13.9 (7.9-19.3)	0.2

PAM: presión arterial media; NA: noradrenalina; D1, D3, D7: día 1, día 3 y día 7, respectivamente; Volumen D1, D3 y D7: el volumen de fluidos administrado desde la hora 0, hasta ETT en el D1, D3 y D7 respectivamente. Variación de peso D1, D3 y D7 es el incremento de peso desde la hora 0 respectivamente. Balance líquidos D1, D3 y D7 es el balance hídrico acumulado desde la hora 0 respectivamente. DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico

En el día 1, con un tiempo medio transcurrido de 16,57 h desde el inicio de resucitación de la sepsis (hora 0) hasta la primera ETT (día 1), la administración de sueroterapia fue similar en vivos y fallecidos, sin embargo el balance acumulado de líquidos y el aumento de peso fue significativamente mayor en los no supervivientes. En los pacientes ingresados en el día 3, los que fallecieron precisaron mayor resucitación hídrica y experimentaron un mayor incremento de peso. A la semana de evolución del episodio séptico, a pesar de una infusión de líquidos en su resucitación similar, existía un significativo aumento de peso en los pacientes que no sobrevivieron al proceso séptico. Los datos de los balances y su relación con la mortalidad se presentan en la Tabla 8.

5.1.5 Variables analíticas.

Las variables analíticas en el global de pacientes ingresados se presentan en la Tabla 9.

Tabla 9. Variables analíticas.

	Día 1	Día 3	Día 7
	Mediana (RI)	Mediana (RI)	Mediana (RI)
Lactato (mmol/l)	2.1 (1.5-3.9)	1.8 (1.4-2.3)	1.7 (1.3-2.1)
PCT (ng/ml)	10.3 (2.4-49)	4.7 (0.8-15.8)	0.85 (0.4-2.9)
BNP (pg/ml)	306 (164-612)	265 (140-586)	201 (115-462)
Tnl (mg/ml)	0.07 (0.03-0.3)	0.05 (0.02-0.21)	0.03 (0.01-0.07)
Acl creat (ml/min)	50 (32-88)	65 (40-101)	94 (47-143)
	Media ± DS	Media ± DS	Media ± DS
Leucocitos/mm ³	19995 ± 9315	18300 ± 9517	14200 ± 9321
PH	7.36 ± 0.07	7.39 ± 0.07	7.41 ± 0.08
Hb (g/dl)	10.5 ± 1.6	9.9 ± 1.5	9.1 ± 1.2
Svc	73 ± 12	76 ± 10	75 ± 8
Urea (mg/dl)	64 ± 44	59 ± 42	66 ± 37
Creatinina (mg/dl)	1.41 ± 0.96	1.17 ± 0.88	0.90 ± 0.65

PCT: Procalcitonina; BNP: péptido natriurético cerebral; Tnl: Troponina I; Svc: Saturación venosa central; Hb: Hemoglobina; Acl creat: aclaramiento de creatinina (calculado por cockcroft-gault);

Los biomarcadores cardiacos BNP y Tnl presentan valores superiores el primer día y sus valores decrecieron en los días 3 y 7 significativamente ($p=0.002$) y ($p=0.001$) respectivamente.

La descripción de los valores analíticos en supervivientes y fallecidos en UCI se muestra en la Tabla 10.

Tabla 10. Valores analíticos en relación con la mortalidad en UCI.

	Vivos N=72	Muertos N=22	p
	Mediana (RI)	Mediana (RI)	
Lactato (mmol/l)			
D0	2.6 (1.5-3.9)	4.4 (2.9-5.7)	0.0044
D1	1.8 (1.4-3.0)	3.9 (2.2-6.2)	0.0001
D3	1.6 (1.2-2.0)	2.4 (1.9-4.8)	<0.0001
D7	1.5 (1.2-2.0)	1.8 (1.5-2.7)	0.03
Δ Lact 0-1	-0.4 (-1.5-0.2)	-0.05 (-0.8-1.0)	0.52
PCT (ng/ml)			
D1	10.31 (2.45-51.6)	9.6 (1.9-27.3)	0.89
D3	3.90 (0.60-15.4)	8.5 (0.9-30.7)	0.16
D7	1.00 (0.00-1.0)	1.3 (0.5-5.8)	0.18
BNP (pg/ml)			
D1	274 (116-560)	632 (203-1101)	0.04
D3	258 (135-523)	379 (149-1250)	0.09
D7	168 (90-400)	294 (182-836)	0.35
Tnl (mg/ml)			
D1	0.06 (0.02-0.23)	0.10 (0.06-0.32)	0.06
D3	0.04 (0.02-0.18)	0.10 (0.05-0.67)	0.05
D7	0.02 (0.01-0.07)	0.06 (0.02-0.17)	0.15
	Media ± DS	Media ± DS	
Svc			
D1	75 ± 11	66 ± 13	0.002
D3	77 ± 10	71 ± 10	0.04
Hb (mg/dl)			
D1	10.5 ± 1.6	10.5 ± 1.6	0.86
D3	9.8 ± 1.3	9.9 ± 1.5	0.84
pH			
D1	7.36 ± 0.07	7.34 ± 0.08	0.13
D3	7.39 ± 0.07	7.34 ± 0.07	0.02
Urea (mg/dl)			
D3	53 ± 40	78 ± 45	0.02
D7	60 ± 33	87 ± 44	0.02

D0,D1,D3,D7: día de ingreso,1,3 y 7 respectivamente; Δ Lact 0-: variación de lactato entre los días 0 y 1.
PCT: procalcitonina; BNP: péptido natriurético cerebral; Tnl: troponina I, Svc: saturación venosa central;
Hb: hemoglobina;

Los niveles de lactato fueron significativamente mayores en los pacientes fallecidos en UCI en todos los días analizados, al ingreso y los días 1,3 y 7. La saturación venosa central (Svc) presenta valores significativamente más bajos en los no supervivientes, con valores medios inferiores a la normalidad ($66 \% \pm 13$), sin hallarse diferencias en los valores medios de hemoglobina (Hb). El día 3 persiste la diferencia de los valores de Svc aunque con valores medios dentro del rango de la normalidad y manteniéndose valores similares de hemoglobina en ambos grupos.

El nivel de BNP en el día 1 ($16,57 \pm 4,06$ horas) presenta valores significativamente más altos en los pacientes que fallecieron en UCI respecto a los que sobrevivieron. Dicho marcador también muestra valores más altos en los fallecidos en los días 3 y 7 aunque sus valores no muestran diferencias significativas con respecto los supervivientes.

Los niveles de TnI presentan valores más altos en los fallecidos en UCI comparados con los supervivientes en todos los días del estudio (días 1, 3 y 7) aunque sin diferencias significativas ($p=0.06$), ($p=0.05$) y ($p=0.15$) respectivamente.

5.2 Estudio ecocardiográfico.

5.2.1 Descripción de la función cardiaca con ETT

Se realizaron un total de 221 estudios ecocardiográficos de forma global durante los tres de días de estudio. La descripción de las ventanas y el ritmo cardiaco del paciente se muestra en el Anexo 3. La clasificación de la función sistólica de ambos ventrículos y los patrones de función diastólica de VI durante su estancia en UCI se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Clasificación de la función biventricular durante la estancia en UCI.

	Día 1 (16 h) (N=94)	Día 3 (60 h) (N=78)	Día 7 (156 h) (N=49)
Función sistólica VI, (FEVI)			
Normal, n (%)	77 (82)	70 (90)	48 (98)
Disfunción leve, n(%)	10 (11)	5 (6)	1 (2)
Disfunción moderada, n(%)	7 (7)	3 (4)	
Función diastólica VI			
Normal, n (%)	55 (58)	45 (58)	30 (61)
Grado I: Alt. de la relajación, n(%)	15 (16)	8 (10)	15 (31)
Grado II: Pseudonormal, n(%)	22 (24)	21 (27)	3 (6)
Grado III: Restrictivo, n(%)	0	1 (1)	0
Indeterminado, n(%)	2 (2)	3 (4)	1 (2)
Función sistólica de VD			
TAPSE < 17 mm, n(%)	19 (21)	13 (18)	5 (10)
Onda St < 9,5 cm/s, n(%)	11 (12)	9 (13)	2 (5)

VI: ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo calculada por el método biplano de Simpson; Indeterminado: Patrón de llenado en fibrilación auricular o fusión de ondas; Alt: alteración: alteración de la relajación; TAPSE: Desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo; Onda St: onda sistólica tricuspidea del DTI.

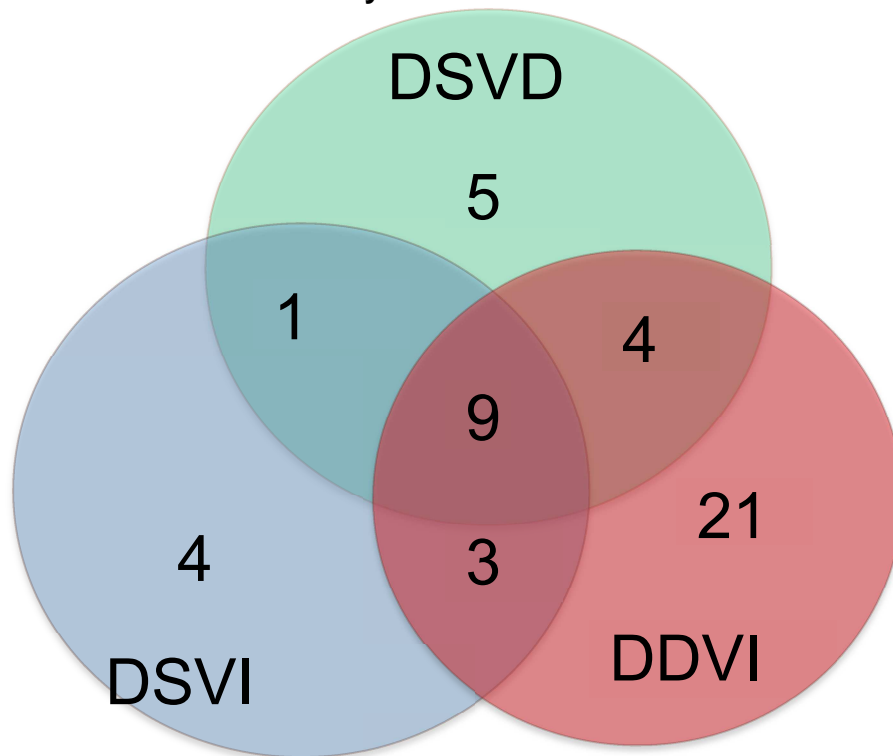
La DSVI se diagnosticó en las primeras horas (día 1) de evolución del episodio séptico en el 18 % de los pacientes del estudio y se encontraba resuelta en casi todos los pacientes a los 7 días. Ningún paciente presentó disfunción severa. La incidencia fue más elevada en el grupo de pacientes con SS (Tabla 12).

La DDVI presenta una incidencia alrededor del 40% en todos los días estudiados.

La DSVD se evaluó mediante TAPSE y la onda St y se encontró mayor frecuencia en la evaluación mediante TAPSE. La DSVD se diagnosticó en 21% de los pacientes en el día 1 con una incidencia mayor que la del VI en todos los días estudiados (Tabla 11).

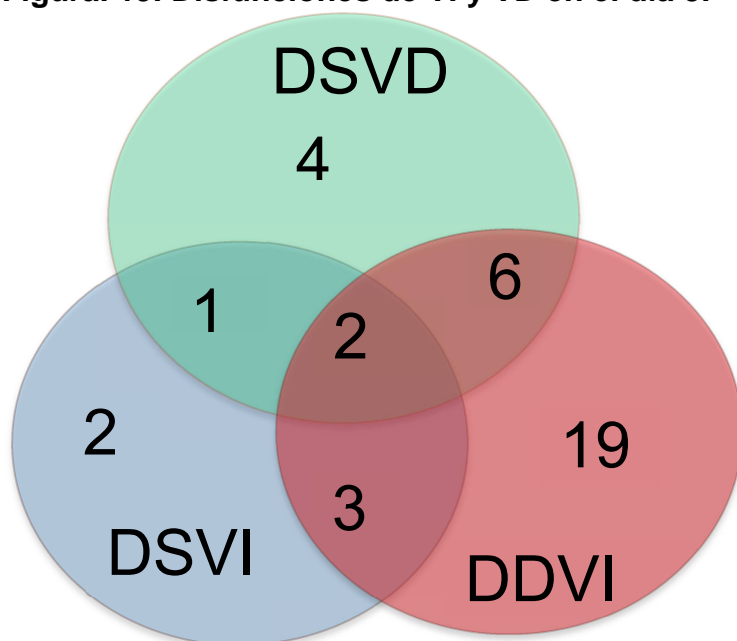
La DMIS presentó una incidencia de 47 (50%), 37 (47,4%) y 21 (42,85%) pacientes en los días 1, 3 y 7 respectivamente. Los diferentes tipos de disfunciones ventriculares pueden coexistir de forma simultánea en los individuos, la clasificación de la disfunción ventricular en los días 1, 3 y 7 se muestra en las figuras 18,19 y 20 respectivamente.

Figura 18. Disfunciones de VI y VD en el día 1.



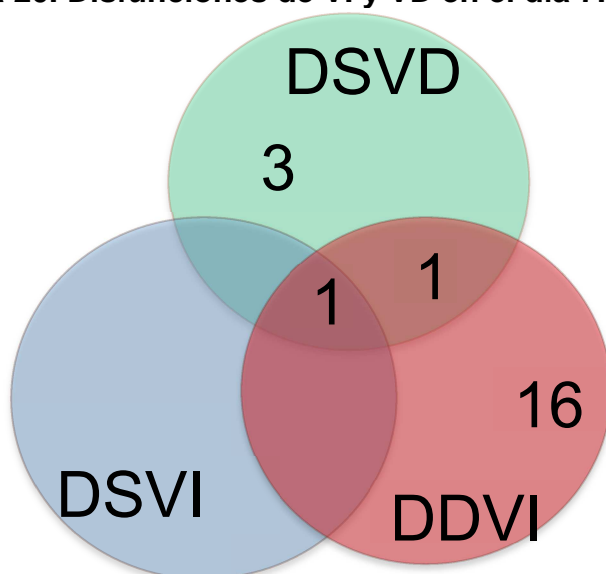
En azul: DSVI: disfunción sistólica de ventrículo izquierdo; rojo: DDVI: disfunción diastólica de ventrículo izquierdo; verde: DSVD: disfunción sistólica de ventrículo derecho.

Figura. 19. Disfunciones de VI y VD en el día 3.



En azul: DSVI: disfunción sistólica de ventrículo izquierdo; rojo: DDVI: disfunción diastólica de ventrículo izquierdo; verde: DSVD: disfunción sistólica de ventrículo derecho.

Figura 20. Disfunciones de VI y VD en el día 7.



En azul: DSVI: disfunción sistólica de ventrículo izquierdo; rojo: DDVI: disfunción diastólica de ventrículo izquierdo; verde: DSVD: disfunción sistólica de ventrículo derecho.

En la Tabla 12 se muestran las disfunciones de ambos ventrículos en los pacientes con SG y SS. Existe una tendencia a presentar mayor incidencia de disfunción ventricular precoz (día 1) en los individuos diagnosticados de SS, aunque sin diferencias significativas con respecto a los pacientes con SG.

Tabla 12. Comparación univariante de las disfunciones ventriculares en relación con el tipo de episodio séptico

	SHOCK SÉPTICO N (%)	SEPSIS GRAVE N (%)	P VALOR
Día 1	n=75	n=19	
VI			
Disfunción sistólica	16 (21)	1 (5)	0.07
Disfunción diastólica	32 (43)	5 (26)	0.29
Indeterminado	1	1	
VD			
TAPSE < 17 mm	17 (24)	2 (10)	0.17
St < 9,5 cm/s	11 (16)	0	0.11
Día 3	n=66	n=10	
VI			
Disfunción sistólica	7 (10)	1 (10)	0.97
Disfunción diastólica	26 (39)	4 (40)	0.96
Indeterminado	3		
VD			
TAPSE < 17 mm	12 (19)	1 (10)	0.46
St < 9,5 cm/s	9 (16)	0	0.33
Día 7	n=47	n=2	
VI			
Disfunción sistólica	1 (2)	0	1
Disfunción diastólica	17 (36)	1 (50)	0.51
Indeterminado	1		
VD			
TAPSE < 17 mm	5 (10)	0	1
St < 9,5 cm/s	2 (5)	0	1

VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; ACS: alteraciones de la contractilidad segmentaria; TAPSE: Desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo St: onda sistólica tricuspidea del DTI. Indeterminado: Patrón de llenado en fibrilación auricular o fusión de ondas.

La relación con la mortalidad en UCI de las disfunciones ventriculares a lo largo de la evolución del episodio séptico se presenta en la Tabla 13.

Tabla 13. Comparación univariante de las disfunciones ventriculares en supervivientes y fallecidos en UCI

	GLOBAL N (%)	VIVOS N (%)	FALLECIDOS N (%)	P VALOR
Día 1 (16h), n(%)	n=94	n=72	n=22	
VI				
Disfunción sistólica	17 (18)	8 (11)	9 (41)	0.003
Disfunción diastólica	37 (40)	24 (33)	13 (59)	0.05
Indeterminado		2	0	
ACS	12 (13)	4 (18)	8 (11)	0.46
VD				
TAPSE < 17 mm	19 (21)	11(15)	8 (36)	0.02
St < 9,5 cm/s	11 (12)	7 (10)	4 (18)	0.28
Día 3 (60 h), n(%)	n=78	n=59	n= 19	
VI				
Disfunción sistólica	8 (10)	3 (5)	5 (26)	0.02
Disfunción diastólica	30 (38)	19 (32)	11 (58)	0.02
Indeterminado	3	1	2	
ACS	12 (15)	6 (8)	4 (18)	0.23
VD				
TAPSE < 17 mm	13 (17)	5 (8)	8 (42)	0.003
St < 9,5 cm/s	9 (12)	5 (10)	4 (21)	0.12
Día 7 (156 h), n(%)	n=49	n=37	n=12	
VI				
Disfunción sistólica	1 (2)	0	1 (8)	0.24
Disfunción diastólica	18 (37)	15 (40)	3 (25)	0.47
Indeterminado			1	
ACS	3 (6)	2 (3)	1 (5)	0.55
VD				
TAPSE < 17 mm	5 (10)	3 (8)	2 (16)	0.11
St < 9,5 cm/s	2 (5)	1 (3)	1 (8)	0.36

VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; ACS: alteraciones de la contractilidad segmentaria; TAPSE: Desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo; St: onda Sistólica del anillo tricuspideo. Indeterminado: Patrón de llenado con fusión de ondas o en fibrilación auricular

La disfunción sistólica medida por el método biplano de Simpson (VI) y TAPSE (VD) fue significativamente más frecuente en los fallecidos que en los supervivientes en los días 1 y 3. Sin embargo, la DSVD medida la onda St no arrojó diferencias entre estos grupos.

Cuando se analizaron solamente los pacientes que presentaban SS (n= 75), la disfunción sistólica de ambos ventrículos fue más frecuente en los fallecidos en UCI en los días 1 y 3, no hallándose diferencias con los supervivientes en el día 7. La DSVD evaluada mediante TAPSE en el grupo de individuos con SS fue significativamente más frecuente en los días 1 y 3 cuando se evaluó mediante TAPSE. Este hecho no pudo evidenciarse al evaluarla mediante la onda St. La relación de las disfunciones ventriculares con la mortalidad en el grupo de SS se muestran en la Tabla 14.

Tabla 14. Disfunciones ventriculares en los pacientes con shock séptico. Comparación univariante de supervivientes y fallecidos en UCI.

	GLOBAL N (%)	Vivos N (%)	Fallecidos N (%)	P VALOR
Día 1	n= 75	n=53	n=22	
VI				
Disfunción sistólica	16 (21)	7 (13)	9 (41)	0.01
Disfunción diastólica	32 (43)	19 (36)	13 (59)	0.11
Indeterminado	1	1		
VD				
TAPSE < 17 mm	17 (23)	9 (17)	8 (36)	0.047
St < 9,5 cm/s	11 (15)	7 (13)	4 (18)	0.61
Día 3	n=68	n=49	n=19	
VI				
Disfunción sistólica	7 (10)	2 (4)	5 (26)	0.02
Disfunción diastólica	26 (38)	15 (31)	11 (58)	0.008
Indeterminado		1	2	
VD				
TAPSE < 17 mm	12 (18)	4 (8)	8 (42)	<0.001
St < 9,5 cm/s	9 (13)	5 (10)	4 (21)	0.23

VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; TAPSE: Desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo St: onda Sistólica del anillo tricuspideo. Indeterminado: Patrón de llenado con fusión de ondas o en fibrilación auricular

La totalidad de las variables ecocardiográficas de todos los pacientes de la serie (global) y la comparación entre supervivientes y fallecidos en UCI se muestran en la Tabla 15, 16 y 17, para los días 1, 3 y 7 respectivamente. El DTI en la evaluación de la DDVI fue un marcador pronóstico de la supervivencia al alta de UCI registrando velocidades más bajas en la onda e´ en el lado septal, lateral y velocidad media del anillo de forma precoz en los días 1 y 3. No se encontraron diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos en ninguno de los parámetros de ETT evaluados el día 7.

Tabla 15 . Datos ecocardiográficos en el día 1. Comparación supervivientes y fallecidos en UCI

DATOS ETT	GLOBAL Media ± DS	VIVOS Media ± DS	MUERTOS Media ± DS	p
(n %)	N=94 (100)	N=72 (76.6)	N=22 (23.4)	
IVT _{TSVI} cm	18.2 ± 4.8	19 ± 4.7	15.7 ± 4.4	0.005
FEVI, %	62.1 ± 6.9	63.5 ± 5.5	57.6 ± 9.5	0.05
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2.96 ± 0.83	3.1 ± 0.81	2.53 ± 0.75	0.005
Función diastólica de VI				
Onda E (cm/s)	82 ± 23	83 ± 24	80 ± 20	0.72
E/A ratio (mediana, RI)	1.2 (0.8-1.5)	1.2 (0.9-1.5)	1.1 (0.8-1.4)	0.46
DTI septal de VI				
Onda S´ septal (cm/s)	7.6 ± 2.6	7.6 ± 2	7.5 ± 4	0.86
Onda e´ septal (cm/s)	8.1 ± 3.2	8.4 ± 2.9	7.1 ± 3.9	0.044
Onda a´ septal (cm/s)	7.6 ± 2.9	7.8 ± 2.9	6.9 ± 2.7	0.32
E/e´ septal ratio	11.4 ± 4.4	10.6 ± 3.8	14.3 ± 4.9	0.001
DTI lateral de VI				
Onda S´ lateral (cm/s)	9.1 ± 3.3	9.0 ± 2.9	9.1 ± 4.4	0.90
Onda e´ lateral (cm/s)	10.2 ± 3.2	10.6 ± 3.1	8.9 ± 3.3	0.030
Onda a´ lateral (cm/s)	8.5 ± 3.2	8.7 ± 3	7.7 ± 3.7	0.25
E/e´ lateral ratio	8.8 ± 3.7	8.4 ± 3.4	10 ± 4.4	0.09
DTI media del anillo mitral				
Onda S´ (cm/s)	8.3 ± 2.7	8.3 ± 2.2	8.3 ± 4	0.95
Onda e´ (cm/s)	9.1 ± 2.9	9.4 ± 2.6	7.9 ± 3.3	0.032
E/e´ ratio	9.7 ± 3.4	9.2 ± 3.3	11.3 ± 3.3	0.018
VD				
TAPSE (mm)	19.7 ± 4.6	20.4 ± 4.3	17.4 ± 4.9	0.009
Onda St (cm/s)	13.1 ± 3.6	13.3 ± 3.2	12.5 ± 4.6	0.36

IVT: integral velocidad –tiempo; VI: Ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de VI; DTI: Doppler Tisular; E/A: ratio onda E/A de llenado mitral; E/e´: relación onda E de llenado mitral, con onda e´ del DTI; VD: ventrículo derecho; TAPSE: desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspídeo. St: onda Sistólica del DTI en el anillo tricuspídeo; RI: Rango Intercuartílico.

Tabla 16. Datos ecocardiográficos en el día 3. Comparación supervivientes y fallecidos en UCI

Día 3	GLOBAL Media ± DS N =78	VIVOS Media ± DS N= 59	MUERTOS Media ± DS N=19	p
Índice cardiaco (l/min/m ²)	3.23 ± 0.76	3.32 ± 0.74	2.93 ± 0.77	0.053
IVT _{TSVI}	19.8 ± 4.4	20.3 ± 4.3	18 ± 4.4	0.053
Función diastólica de VI				
Onda E (cm/s)	83 ± 22	82 ± 21	86 ± 25	0.48
E/A ratio (mediana, RI)	1.2 (0.9-1.5)	1.2 (0.8-1.4)	1.3 (1.1-1.5)	0.65
DTI Septal de VI				
Onda S´septal (cm/s)	7.4 ± 2.2	7.6 ± 2	7.2 ± 1.9	0.67
Onda e´septal (cm/s)	7.7 ± 2.6	7.9 ± 2.5	6.7 ± 2.6	0.09
Onda a´septal (cm/s)	7.3 ± 2.2	7.6 ± 2.2	5.9 ± 2.1	0.024
E/e´septal ratio	11.5 ± 3.9	10.7 ± 3.5	14.1 ± 4.3	0.002
DTI lateral de VI				
Onda S´lateral (cm/s)	8.9 ± 2.9	9.0 ± 2.9	8.4 ± 2.3	0.45
Onda e´lateral (cm/s)	10.1 ± 3.1	10.7 ± 3.0	8.0 ± 2.5	0.002
Onda a´lateral (cm/s)	8.4 ± 3.1	8.8 ± 2.9	5.8 ± 2.5	0.002
E/e´lateral ratio	8.9 ± 4.0	8.3 ± 3.9	11.0 ± 3.8	0.023
DTI media del anillo mitral				
Onda S´ (cm/s)	8.1 ± 2.4	8.3 ± 2.2	7.3 ± 1.5	0.18
Onda e´ (cm/s)	9.0 ± 2.5	9.4 ± 2.4	7.3 ± 2.2	0.004
E/e´ ratio	9.5 ± 2.9	8.8 ± 2.6	12.0 ± 2.9	0.0002
VD				
TAPSE (mm)	20.1 ± 4.2	21.0 ± 3.2	17.2 ± 5.5	0.0006
Onda St (cm/s)	13.0 ± 3.3	13.4 ± 3.4	11.5 ± 2.9	0.04

IVT: integral velocidad –tiempo; VI: Ventriculo izquierdo;; DTI: Doppler Tisular; E/A: ratio onda E/A de llenado mitral; E/e´: relación onda E de llenado mitral, con onda e´ del TDI; VD: ventriculo derecho; TAPSE: desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspídeo. St: onda Sistólica del TDI en el anillo tricuspídeo; RI: Rango intercuartilico.

La estimación de las presiones de llenado del VI evaluadas mediante ETT mostraron valores significativamente más altos en el lado septal y lateral en los fallecidos en UCI en todos los días del estudio.

La función sistólica de VD evaluada a través de TAPSE o con DTI mostró valores más bajos en los fallecidos en los días 1 y 3.

Tabla 17. Datos ecocardiográficos en el día 7. Comparación supervivientes y fallecidos en UCI.

Día 7	GLOBAL Media ± DS N= 49	VIVOS Media ± DS N=37	MUERTOS Media ± DS N=12	
Índice cardiaco (l/min/m ²)	3.62 ± 0.73	3.62 ± 0.74	3.6 ± 0.75	0.93
IVT _{TSVI}	22 ± 4.2	22.1 ± 4.2	21.9 ± 4.3	0.92
Función diastólica de VI				
Onda E (cm/s)	84 ± 26	81 ± 26	95 ± 25	0.17
E/A ratio (mediana, RI)	0.9 (0.8-1.4)	0.9 (0.8-1.4)	1 (0.7-1.1)	0.51
TDI				
TDI Septal				
S´septal (cm/s)	8.2 ± 2.3	8.2 ± 1.9	8.5 ± 3.5	0.69
e´septal (cm/s)	8.2 ± 2.9	8.3 ± 2.7	7.7 ± 3.4	0.60
a´septal (cm/s)	8.4 ± 2.6	8.4 ± 2.8	8.3 ± 1.3	0.97
E/e´septal ratio	11.8 ± 5.2	11.0 ± 4.9	15.0 ± 5.5	0.049
TDI lateral				
S´lateral (cm/s)	9.7 ± 3	9.5 ± 3.1	10.3 ± 3.2	0.46
e´lateral (cm/s)	11.3 ± 2.8	11.4 ± 2.7	10.7 ± 2.8	0.43
a´lateral (cm/s)	9.6 ± 3.3	9.7 ± 3.5	7.8 ± 1.1	0.23
E/e´lateral ratio	7.9 ± 3	7.5 ± 2.8	9.7 ± 3.6	0.052
TDI media del anillo mitral				
Onda S´ (cm/s)	9.0 ± 2.4	8.9 ± 2.1	9.4 ± 3.2	0.52
Onda e´ (cm/s)	9.8 ± 2.4	11.4 ± 2.7	9.2 ± 2.4	0.38
E/e´ ratio	9.2 ± 3.5	8.6 ± 3.4	11.1 ± 2.9	0.06
VD				
TAPSE (mm)	20.9 ± 4.1	21.1 ± 3.7	20.2 ± 5.2	0.55
Onda St (cm/s)	15.0 ± 3.4	15.3 ± 3.3	13.6 ± 3.7	0.20

IVT: integral velocidad –tiempo; VI: Ventriculo izquierdo; TDI: Doppler Tisular; E/A: ratio onda E/A de llenado mitral; E/e´: relación onda E de llenado mitral, con onda e´ del TDI; VD: ventriculo derecho; TAPSE: desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo St: onda Sistólica del TDI en el anillo tricuspideo; RI: Rango intercuartilico

Estos mismos parámetros de función diastólica evaluados con DTI: onda e´ y E/e´ presentaron también diferencias significativas entre supervivientes y fallecidos en el grupo de pacientes con SS (n=75). Los valores que mostraron diferencias significativas se presentan en la tabla 18.

Tabla 18. Datos ecocardiográficos en los individuos con shock séptico. Comparación supervivientes y fallecidos en UCI.

DATOS ETT Shock séptico N 75	Estado alta UCI VIVOS Media ± DS	Estado alta UCI MUERTOS Media ± DS	P
Día 1	N 53 (70.7%)	N 22 (29.3%)	
IVT _{TSVI} (cm)	18.5 ± 4.92	15.73 ± 4.41	0.02
Índice cardiaco (l/min/m ²)	3.01 ± 0.78	2.53 ± 0.75	0.02
Función diastólica de VI			
e´ lateral (cm/s)	10.7 ± 3.2	8.9 ± 3.3	0.03
e´ media (cm/s)	9.5 ± 2.8	7.9 ± 3.4	0.04
E/e´ lateral	8.1 ± 2.7	10 ± 4.4	0.03
E/e´ septal	10.3 ± 3.5	14.3 ± 4.9	0.0006
E/e´ media	8.8 ± 2.7	11.3 ± 3.3	0.003
Día 3	N 48	N 16	
Función diastólica de VI			
e´ lateral (cm/s)	10.8 ± 3.1	8 ± 2.5	0.001
a´ lateral (cm/s)	8.8 ± 2.9	5.8 ± 2.5	0.004
e´ media (cm/s)	9.6 ± 2.5	7.3 ± 2.2	0.003
E/e´ lateral	8.4 ± 4.2	11.1 ± 3.8	0.04
E/e´ septal	10.7 ± 3.6	14.1 ± 4.3	0.005
E/e´ media	8.8 ± 2.5	11.9 ± 2.9	0.0003

IVT_{TSVI}: integral velocidad –tiempo del tracto de salida de ventrículo izquierdo; VI: Ventrículo izquierdo.

Los pacientes que sobrevivieron al alta de UCI no presentaron ninguna diferencia en las variables de ETT ya fueran SS o SG en el momento del ingreso.

5.2.2 Relación de la función cardiaca y la ventilación mecánica (VM).

5.2.2.1 Descripción de los parámetros de VM.

Precisaron VM el 67 % (n=63) de los pacientes a lo largo de su ingreso en UCI, con una mediana de 10 días de duración, necesitando ventilación mecánica invasiva (VMI) en el día 1 el 65% (n=61). Los diferentes modos de VM se muestran en la tabla 19.

Tabla 19. Modo de ventilación mecánica.

Pacientes, n	Día 1 N=94	Día 3 N=80	Día 7 N= 52
VM, n (%)	63 (67)	54 (67.5)	34 (65.4)
Modo VM n(%)			
VC-CMV	55 (87)	50 (93)	24 (70)
VCRP	6 (10)	3 (5)	7 (21)
PS	0	1 (2)	2 (6)
NAVA	0	0	1 (3)
VMNI	2 (3)	0	0
Prono	2 (3)	6 (11)	4 (12)
Oxido nítrico	0	0	1 (3)

VM : ventilación mecánica; VC-CMV: ventilación asistida controlada por volumen; VCRP: volumen control regulado por presión; PS: presión de soporte; NAVA: ventilación asistida ajustada de forma neural; VMNI: ventilación mecánica no invasiva

Presentaron criterios de SDRA el 26,6% de los pacientes (n=25), siendo tratados con decúbito prono el 10% (n=9). La tabla 19 muestra los diferentes tratamientos de hipoxemia refractaria, siendo el decúbito prono la opción inicial y se empleó oxido nítrico en un paciente durante los primeros siete días del estudio.

El decúbito prono se pauteó tras la realización de la primera ecocardiografía, la decisión de dicho tratamiento fue independiente de los datos de la ETT, y el médico responsable del paciente no conocía los datos de función sistólica de ventrículo derecho.

Se observa una ligera tendencia a utilizar volúmenes corrientes ajustados por el peso ideal (Vol t/ Kgi) más bajos a lo largo del proceso séptico en el análisis de los primeros siete días. Se analizó el intercambio de gases de los pacientes en VMI

mediante la gasometría arterial. Los parámetros de VMI y gasometría arterial se muestran en la tabla 20.

Tabla 20. Parámetros de ventilación mecánica invasiva y gasometría arterial

VMI	Día 1 (n=61)	Día 3 (n=54)	Día 7 (n=34)
Volumen tidal (ml)	485 ± 70	488 ± 78	482 ± 84
Vt/ Kgi (ml/kg)	8.29 ± 1.30	8.0 ± 0.8	7.9 ± 1.1
FR (rpm)	22 ± 6	24 ± 6	25 ± 5
FiO ₂ (% O ₂)	55.7 ± 16.8	50.1 ± 13.6	52.2 ± 19.9
PEEP (mmHg)	8.6 ± 2.9	9.4 ± 3.1	8.9 ± 2.9
PEEP t (mmHg)	8.7 ± 3.1	9.5 ± 3.5	9.2 ± 3.1
P máxima (mmHg)	33.0 ± 7.4	33.8 ± 6.9	31.1 ± 8.7
P <i>Plateau</i> (mmHg)	22.2 ± 5.0	22.6 ± 5.6	22.8 ± 6.4
P media (mmHg)	14.8 ± 3.8	15.2 ± 3.7	15.2 ± 4.2
Gasometría			
pH	7.36 ± 0.08	7.39 ± 0.09	7.41 ± 0.08
PaO ₂	111.2 ± 41.5	109.1 ± 33.9	107.2 ± 30.2
PaCO ₂	39.2 ± 8.1	41.5 ± 6.8	43.0 ± 12.0

Volumen tidal: Volumen corriente. Vt/kgi: volumen tidal ajustado a peso ideal; FR: frecuencia respiratoria; FiO₂:fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PEEPt: PEEP total tras pausa espiratoria prolongada con ausencia de esfuerzo espiratorio; Pmáxima: presión pico máxima; P*Plateau*: presión meseta tras pausa inspiratoria prolongada en ausencia de respiración espontánea. Pmedia: presión media de la vía respiratoria.

Dentro de los pacientes que precisaron VMI, los que fallecieron en UCI presentaron mayor hipoxemia en todos los días del estudio, con tendencia a mayor acidosis sin hipercapnia en los días 3 y 7. No se hallaron diferencias entre supervivientes y fallecidos en los parámetros pautados del respirador, ni en sus presiones respiratorias. Las únicas diferencias encontradas fueron mayor FiO₂ y frecuencia respiratoria en los fallecidos. La comparación de las variables de VMI y la gasometría arterial entre supervivientes y fallecidos en UCI se muestran en la tabla 21.

Tabla 21. Parámetros de ventilación mecánica invasiva y gasometría. Valores globales y comparación de supervivientes y fallecidos en UCI.

	GLOBAL	Vivos	Fallecidos	p
VMI D1				
Volumen tidal (ml)	485 ± 70	487 ± 68	480 ± 74	0.74
Vt/ Kgi (ml/kg)	8.29 ± 1.30	8.27 ± 1.26	8.32 ± 1.40	0.90
FR (rpm)	22 ± 6	21 ± 6	24 ± 7	0.047
FiO2 (% O2)	55.7 ± 16.8	56.5 ± 17.9	54.3 ± 14.7	0.62
PEEP (mmHg)	8.6 ± 2.9	8.8 ± 3.0	8.2 ± 2.6	0.43
PEEP t (mmHg)	8.7 ± 3.1	8.9 ± 3.2	8.4 ± 2.9	0.58
P máxima (mmHg)	33.0 ± 7.4	32.0 ± 6.8	34.8 ± 8.4	0.15
P <i>Plateau</i> (mmHg)	22.2 ± 5.0	21.3 ± 4.4	23.9 ± 5.7	0.052
P media (mmHg)	14.8 ± 3.8	14.5 ± 3.8	15.3 ± 4.0	0.48
Gasometría D1				
PH	7.36 ± 0.08	7.36 ± 0.06	7.34 ± 0.08	0.14
PaO2	111 ± 41.49	119 ± 41	96 ± 38	0.04
PaCO2	39 ± 8.15	38 ± 7.9	41 ± 8.6	0.046
VMI D3				
Volumen tidal (ml)	488 ± 78	493 ± 76	477 ± 83	0.48
Vt/ Kgi (ml/kg)	8.02 ± 0.80	8.06 ± 0.75	7.93 ± 0.89	0.56
FR (rpm)	24 ± 6	23 ± 6	25 ± 6	0.36
FiO2 (% O2)	50.1 ± 13.6	47.3 ± 8.6	55.5 ± 19.5	0.035
PEEP (mmHg)	9.4 ± 3.1	9.5 ± 3.7	9.4 ± 2.9	0.98
PEEP t (mmHg)	9.5 ± 3.5	9.2 ± 2.96	9.7 ± 3.3	0.59
P máxima (mmHg)	33.9 ± 6.9	33.6 ± 6.9	34.4 ± 6.8	0.66
P <i>Plateau</i> (mmHg)	22.6 ± 5.6	21.5 ± 5.2	24.7 ± 5.9	0.045
P media (mmHg)	15.2 ± 3.7	14.7 ± 3.6	16.2 ± 3.8	0.15
Gasometría D3				
PH	7.39 ± 0.09	7.39 ± 0.06	7.34 ± 0.07	0.001
PaO2	109.1 ± 32.9	115 ± 33	96 ± 31	0.04
PaCO2	41.5 ± 6.8	41 ± 5.9	43 ± 8.2	0.29
VMI D7				
Volumen tidal (ml)	482 ± 84	494 ± 79	455 ± 92	0.22
Vt/ Kgi (ml/kg)	7.97 ± 1.07	8.14 ± 1.00	7.60 ± 1.17	0.19
FR (rpm)	25 ± 5	24 ± 5	28 ± 6	0.022
FiO2 (% O2)	52.2 ± 19.9	47.2 ± 13.4	62.7 ± 27.2	0.031
PEEP (mmHg)	8.9 ± 2.9	8.7 ± 3.1	9.5 ± 2.2	0.43
PEEP t (mmHg)	9.2 ± 3.1	8.8 ± 3.3	10.0 ± 2.5	0.31
P máxima (mmHg)	31.1 ± 8.7	30.9 ± 7.4	31.4 ± 11.3	0.89
P <i>Plateau</i> (mmHg)	22.8 ± 6.4	21.9 ± 4.5	24.4 ± 9.3	0.29
P media (mmHg)	15.2 ± 4.2	14.4 ± 3.1	16.8 ± 5.7	0.11
Gasometría D7				
PH	7.41 ± 0.08	7.42 ± 0.06	7.37 ± 0.10	0.024
PaO2	107.18 ± 30.19	115 ± 30	89 ± 25	0.01
PaCO2	42.97 ± 12.02	41 ± 8.7	48 ± 16.7	0.10

Volumen tidal: Volumen corriente. Vt/kg: volumen tidal ajustado a peso ideal; FR: frecuencia respiratoria; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PEEPt: PEEP total tras pausa espiratoria prolongada con ausencia de esfuerzo espiratorio; Pmáxima: presión pico máxima; PPlateau: presión meseta tras pausa inspiratoria prolongada en ausencia de respiración espontánea. Pmedia: presión media de vías respiratoria.

5.2.2.2 Relación de la disfunción sistólica de ventrículo derecho y la ventilación mecánica.

Se analizó la relación de la DSVD evaluada mediante TAPSE (Tabla 22) y onda St (tabla 23) con los parámetros ventilatorios y la gasometría arterial de los pacientes en VM.

Tabla 22. Comparación de parámetros ventilatorios y gasometría con la función sistólica de VD evaluada mediante TAPSE en los pacientes en VMI

	TAPSE ≥ 17 Normal	TAPSE < 17 DSVD	p
DIA 1	N 43	N 16	
pH	7.35 ± 0.07	7.36 ± 0.07	0.69
PaO ₂	114 ± 42	103 ± 41	0.40
PaCO ₂	40 ± 9	38 ± 4	0.39
Pmax	32 ± 7	35 ± 8	0.27
Pmed	15 ± 4	15 ± 4	0.60
Pplateau	22 ± 5	23 ± 5	0.39
Vt ml/kgi	8.2 ± 1.3	8.3 ± 1.1	0.77
PEEP	8.8 ± 2.9	8.2 ± 2.5	0.48
PEEPt	9.0 ± 3.2	8.4 ± 2.7	0.49
DIA 3	N 38	N 11	
pH	7.39 ± 0.06	7.35 ± 0.08	0.05
PaO ₂	110 ± 33	96 ± 26	0.18
PaCO ₂	42 ± 6	42 ± 10	0.97
Pmax	33 ± 6	35 ± 6	0.43
Pmed	15 ± 4	16 ± 4	0.51
Pplateau	22 ± 6	24 ± 6	0.35
Vt ml/kgi	7.9 ± 0.7	8.1 ± 0.9	0.61
PEEP	9.9 ± 3.5	8.6 ± 3.6	0.30
PEEPt	9.7 ± 2.8	9.1 ± 4.1	0.58
DIA 7	N 25	N 2	
pH	7.41 ± 0.06	7.32 ± 0.14	0.02
PaO ₂	110 ± 32	97 ± 44	0.58
PaCO ₂	41 ± 9	65 ± 40	0.007
Pmax	29 ± 9	38 ± 14	0.20
Pmed	14 ± 3	20 ± 12	0.05
Pplateau	21 ± 4	36 ± 12	0.0003
Vt ml/kgi	8.03 ± 1.06	7.43 ± 0.06	0.44
PEEP	9.0 ± 2.7	6.5 ± 2.1	0.21
PEEPt	9.0 ± 2.8	7.0 ± 2.8	0.32

Vt/kgi: volumen tidal ajustado a peso ideal; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PEEPt: PEEP total tras pausa espiratoria prolongada en ausencia de respiración espontánea; Pmáxima: presión pico máxima; PPlateau: presión meseta tras pausa inspiratoria prolongada. Pmedia: presión media de vías respiratoria

Tabla 23. Comparación de parámetros ventilatorios y gasometría con la función sistólica de VD evaluada con onda St en los pacientes en VMI

	St ≥ 9.5 Normal	St < 9.5 DSVD	p
DIA 1	N 49	N 9	
pH	7.36 ± 0.07	7.34 ± 0.08	0.58
PaO ₂	114 ± 42	102 ± 45	0.48
PaCO ₂	39 ± 8	39 ± 5	0.90
Pmax	33 ± 8	32 ± 3	0.67
Pmed	15 ± 4	15 ± 4	0.64
<i>Pplateau</i>	22 ± 5	23 ± 5	0.82
Vt ml/kgi	8.2 ± 1.3	8.3 ± 1.1	0.72
PEEP	8.5 ± 2.9	8.6 ± 3.4	0.93
PEEPt	9.0 ± 3.1	8.4 ± 2.7	0.88
DIA 3	N 37	N 8	
pH	7.39 ± 0.06	7.36 ± 0.08	0.14
PaO ₂	110 ± 33	101 ± 28	0.53
PaCO ₂	42 ± 6	43 ± 6	0.35
Pmax	33 ± 6	35 ± 6	0.93
Pmed	14 ± 3	16 ± 4	0.07
<i>Pplateau</i>	22 ± 6	24 ± 6	0.23
Vt ml/kgi	8.0 ± 0.8	8.1 ± 1.0	0.61
PEEP	9.3 ± 3.7	9.7 ± 4.1	0.77
PEEPt	9.1 ± 2.9	10.4 ± 4.6	0.33
DIA 7	N 25	N 2	
pH	7.42 ± 0,06	7.32 ± 0.14	0.02
PaO ₂	111 ± 32	97 ± 44	0.57
PaCO ₂	41 ± 9	65 ± 40	0.007
Pmax	29 ± 8	38 ± 14	0.17
Pmed	14 ± 3	20 ± 12	0.04
<i>Pplateau</i>	21 ± 4,44	36 ± 12	0.0002
Vt ml/kgi	8.03 ± 1.06	7.43 ± 0.05	0.43
PEEP	9.0 ± 2.7	6.5 ± 2.1	0.28
PEEPt	9.0 ± 2.8	7.0 ± 2.8	0.38

Vt/kgi: volumen tidal ajustado a peso ideal; PEEP: presión positiva al final de la espiración; PEEPt: PEEP total tras pausa espiratoria prolongada con ausencia de esfuerzo espiratorio; Pmáxima: presión pico máxima; Pplateau: presión meseta tras pausa inspiratoria prolongada en ausencia de respiración espontánea. Pmedia: presión media de vías respiratoria.

Los pacientes que presentaron DSVD evaluado mediante TAPSE o con la onda St, no presentaron diferencias ventilatorias, ni en la gasometría arterial los días 1 y 3. Sin embargo el día 7 mostraron mayor acidosis, hipercapnia y *Pplateau* más elevada.

5.2.2.3 Relación de la función cardiaca y presiones respiratorias.

Se analizó la función cardiaca en relación con la Presión *plateau* (tabla 24) y con la PEEP (tabla 25).

Se realizaron un total de 146 ETT en pacientes en VMI en los tres días del estudio. La relación de la función cardiaca derecha evaluada mediante TAPSE con la $P_{plateau} \geq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ y $> 27 \text{ cmH}_2\text{O}$ se muestra en la Tabla 23. La presencia de $P_{plateau} >$ de $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ se asoció a TAPSE significativamente menores ($p=0.029$)

Tabla 24 . Función ventricular derecha y Presión *Plateau*

	$P_{Plateau} \geq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ (N=13)	$P_{Plateau} < 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ (N=133)	p
TAPSE (mm), (media \pm DS)	16 \pm 6.7	20.5 \pm 7.05	0.029
	$P_{Plateau} > 27 \text{ cmH}_2\text{O}$ (N=23)	$P_{Plateau} \leq 27 \text{ cmH}_2\text{O}$ (N=123)	
TAPSE(mm), (media \pm DS)	18.9 \pm 5.9	20.5 \pm 7.3	0.32

Se estudió la relación de la PEEP con la función sistólica de VD y su efecto en las velocidades miocárdicas diastólicas del VI. Los datos se muestran en la tabla 25. Para facilitar el estudio, se dividieron los estudios ecocardiográficos de cada día en tres categorías de acuerdo con la situación respiratoria: no estar en VM, estar en VM con PEEP de 5-10 cmH_2O y tener VMI con PEEP $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$. Se analizó la función del VD mediante TAPSE y onda St, y se evaluó DTI del anillo mitral en el lado septal y lateral. El uso de PEEP no se asoció a mayor proporción de disfunción de VD en ninguno de los grupos. Es preciso resaltar que la $P_{Plateau}$ media fue inferior a $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ y volumen tidal ajustado al peso ideal $< 8 \text{ ml/kg}$ en todos los días analizados.

Existe una tendencia a presentar velocidades medias en el lado lateral más altas en los individuos con PEEP $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$ en los pacientes en los días 1 y 3. La diferencia de velocidades medias de la onda e' en el lado lateral y septal (e'lat-e'sep) fue mayor en los pacientes con mayor PEEP, aunque sin diferencias significativas. No existe ninguna diferencia de las velocidades medias del DTI el día 7.

Tabla 25. Variables ecocardiográficas y relación con la PEEP

	No VM	PEEP 5-10	PEEP ≥ 10	p
Día 1	N 31	N 34	N 27	
e´ lateral (cm/s)	9.9 ± 2.8	9.8 ± 3.7	10.9 ± 3.1	0.36
e´ septal (cm/s)	8.6 ± 3.0	7.6 ± 3.7	8.2 ± 2.8	0.52
e´lat-e´sep (cm/s)	1.1 ± 2.7	2.1 ± 2.9	2.5 ± 2.6	0.17
TAPSE (mm)	21.3 ± 4.5	17.3 ± 3.9	20.6 ± 4.5	0.001
TAPSE < 17 (%)	13	32	19	0.18
Onda St (cm/s)	13.1 ± 2.4	13.1 ± 4.6	13.1 ± 3.6	0.99
St < 9.5 (%)	7	19	12	0.38
Día 3	N 26	N 26	N 28	
e´ lateral (cm/s)	8.8 ± 2.5	9.8 ± 2.6	11.4 ± 3.6	0.015
e´ septal (cm/s)	6.8 ± 1.9	7.7 ± 2.8	8.2 ± 2.8	0.24
e´lat-e´sep (cm/s)	2.26 ± 2.44	2.3 ± 2.8	3.2 ± 2.6	0.39
TAPSE (mm)	20.9 ± 3.2	18.6 ± 3.8	20.4 ± 4.9	0.13
TAPSE < 17 (%)	10	36	19	0.05
Onda St (cm/s)	13.7 ± 3.6	12.8 ± 3.5	12.5 ± 3.2	0.53
St < 9.5 (%)	5	23	13	0.28
Día 7	N 18	N 18	N 16	
e´ lateral (cm/s)	11.2 ± 2.6	11.3 ± 2.3	11.4 ± 3.7	0.98
e´ septal (cm/s)	7.8 ± 2.8	7.7 ± 2.4	9.3 ± 3.6	0.29
e´lat-e´sep (cm/s)	3.3 ± 3.2	3.8 ± 2.0	2.3 ± 3.5	0.42
TAPSE (mm)	19.7 ± 3.9	20.6 ± 3.9	22.8 ± 4.1	0.12
TAPSE < 17 (%)	39	18	13	0.31
Onda St (cm/s)	16.1 ± 3.9	13.9 ± 3.3	15.1 ± 2.5	0.22
St < 9.5 (%)	0	13	0	0.21

e´lat-e´sep: diferencia de velocidades de la onda e´ en el lado lateral con la onda e´septal. TAPSE < 17: Punto de corte del desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo que indica disfunción sistólica según las Guías clínicas; St < 9.5, valor de la onda sistólica del anillo tricuspideo que indica disfunción sistólica de ventrículo derecho, según las Guías (59)

5.2.3 Relación de la función ventricular y balances acumulados.

La DSVI en el día 1 evaluada mediante la FEVI no se relaciona con un balance acumulado de líquidos más positivo, ni con un aumento de peso de ($p=0.2$ y $p=0.15$ respectivamente).

Sin embargo los pacientes que presentan DSVD evaluada mediante TAPSE y onda St, muestran un balance de líquidos positivo y un incremento de peso significativamente mayor que los pacientes sin disfunción. Los datos se muestran en la Tabla 26.

Tabla 26. Comparación de balance hídrico e incremento de peso en relación con la función sistólica de VD durante estancia en UCI.

	NORMAL	DSVD	p
	TAPSE \geq 17	TAPSE $<$ 17	
DIA 1	N 75	N 19	
Balance hídrico, (l)	2.94	4.55	0.038
Incremento de peso, (kg)	3.06	4.8	0.07
DIA 3	N 65	N 13	
Balance hídrico, (l)	6.9	9.67	0.07
Incremento de peso, (kg)	6.6	11.8	0.008
DIA 7	N 44	N 5	
Balance hídrico, (l)	11.56	13.19	0.33
Balance peso, (kg)	9.5	10.7	0.48
	Onda St \geq 9.5	Onda St $<$ 9.5	
DIA 1	N 83	N 11	
Balance hídrico, (l)	3.18	4.66	0.07
Incremento de peso, (kg)	3.5	3.9	0.80
DIA 3	N 69	N 9	
Balance hídrico, (l)	6.47	10.09	0.07
Incremento de peso, (kg)	6.9	11.1	0.008
DIA 7	N 47	N 2	
Balance hídrico, (l)	10.69	16.61	0.29
Incremento de peso, (kg)	8.7	12.2	0.39

TAPSE $<$ 17: punto de corte del desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspideo que indica disfunción sistólica según las Guías clínicas; Onda St $<$ 9.5, valor de la onda sistólica del anillo tricuspideo que indica disfunción sistólica de ventrículo derecho (59); l: litro; kg: Kilogramo.

La función diastólica de VI y sus diferentes grados de DDVI, no se asoció ni con la administración de fluidos, ni con su balance acumulado. La Tabla 27 muestra el análisis de la función diastólica de VI en relación con variables de gravedad, administración de fluidos y balance acumulado de líquidos correspondientes al día 1 de evolución tras ingreso en UCI.

Tabla 27. Características clínicas de los diferentes grados de la función diastólica en el día 1.

	NORMAL Grado 0	ALT. RELAJACIÓN Grado I	PSEUDONORMAL Grado II	p
Edad, media \pm DS	57.65 \pm 15.89	69.8 \pm 10.15	64.91 \pm 16.48	0.82
Sexo, varón, (%)	32 (58.2)	15 (40)	13 (59.1)	0.62
APACHE-II, media \pm DS	22.4 \pm 8.68	22.87 \pm 3.98	23.41 \pm 7.67	0.99
Volumen administrado, mediana, RI	4.09 (3.4-6.19)	4.33 (4.07- 5.25)	5.59 (4.65- 6.96)	0.34
Balance (l), mediana, RI	2.8 (1.45- 3.8)	3.19 (2.69- 3.8)	4.26 (1.92- 5.47)	0.44
Dosis NA, mediana, RI	0.1 (0.02-0.22)	0.1 (0.08-0.26)	0.18 (0.05-0.16)	0.98

APACHE-II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; Volumen: Fluidos administrados desde la hora 0 de la sepsis hasta la realización de la ETT en día 1; Balance: Resultado de las entradas y salidas de fluidos en el momento de realización de la ETT en día1. RI: rango intercuartílico.

5.2.4 Relación de la función cardiaca y biomarcadores cardiacos.

Se relacionaron los datos ecocardiográficos con el péptido natriurético cerebral (BNP) y con la troponina I (Tnl) de forma independiente. En el momento de realización de la ETT no se conocían las concentraciones plasmáticas de BNP, ni de Tnl.

En el Anexo 4 se muestra una matriz de correlaciones de los biomarcadores BNP y Tnl con variables ecocardiográficas en los días 1 y 3. El Anexo 5, muestra una matriz de correlaciones de ambos biomarcadores con la escala SOFA y la dosis del tratamiento vasopresor en los días 1 y 3.

5.2.4.1 Relación de la función cardiaca y el BNP

5.2.4.1.1 Relación del BNP y función sistólica de VI

Los pacientes que presentaron DSVI calculada mediante la FEVI en los días 1 y 3 mostraron concentraciones plasmáticas de BNP más elevadas (Tabla 28). A medida que aumenta la gravedad de la DSVI existe un aumento de la concentración plasmática de BNP, aunque no significativo (Figura 21).

Los pacientes que presentaron función sistólica de VI normal en el día 1 no mostraron disfunción los días 3 y 7. Los que presentaban DSVI en el día 3 también presentaban concentraciones plasmáticas mayores de BNP en el día 1.

Tabla 28. Relación de la concentración plasmática de BNP y función sistólica de VI.

	DSVI	F. Sistólica Normal	p
Día 1, n (%)	17 (18)	77 (82)	
BNP pg/ml, D1 (mediana, RI)	938 (504-1701)	270 (127-527)	< 0.001
BNP pg/ml, D3 (mediana, RI)	482 (255-1634)	219 (129-508)	0.028
Día 3, n (%)	8 (10)	70 (90)	
BNP pg/ml, D1 (mediana, RI)	1241 (209-1945)	284 (126-590)	0.003
BNP pg/ml, D3 (mediana, RI)	1191 (482-2077)	222 (134-518)	< 0.001

DSVI: Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (FEVI leve y moderada); Normal: FEVI normal; RI: rango intercuartílico.

Figura 21. Relación de los niveles de BNP y función sistólica de VI en el día 1

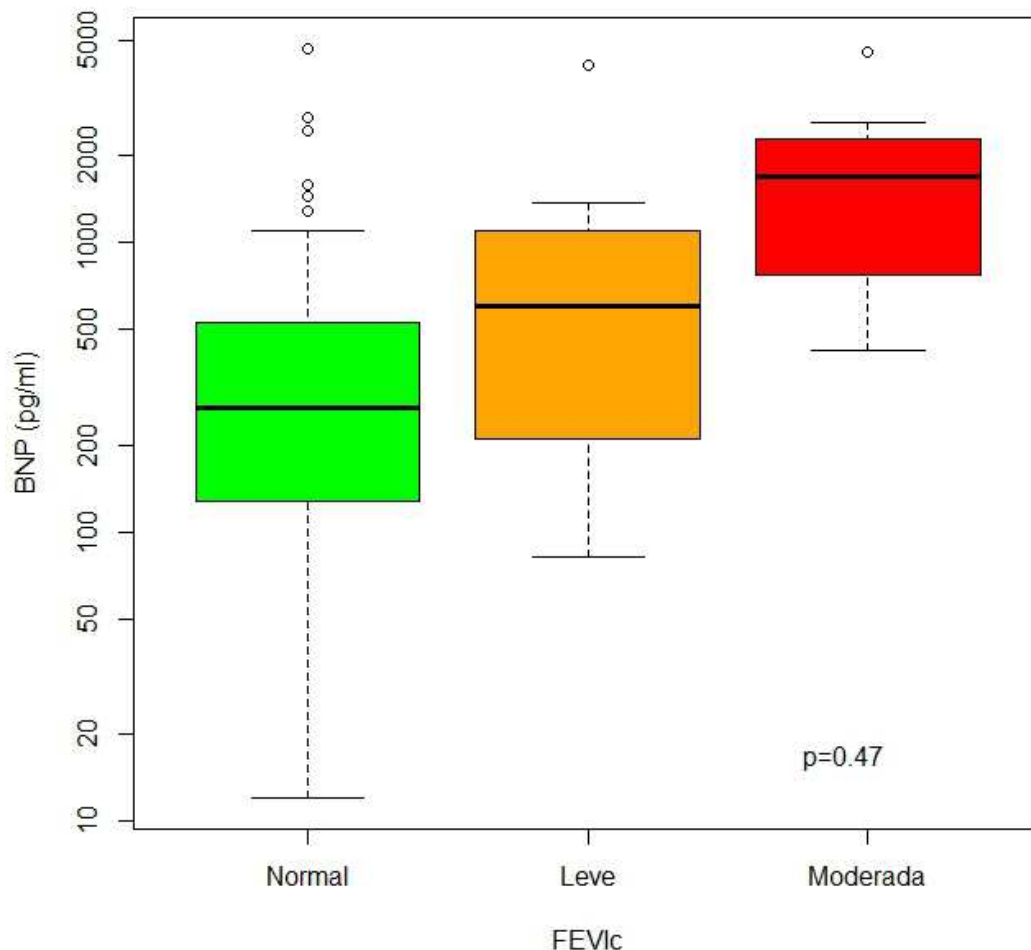
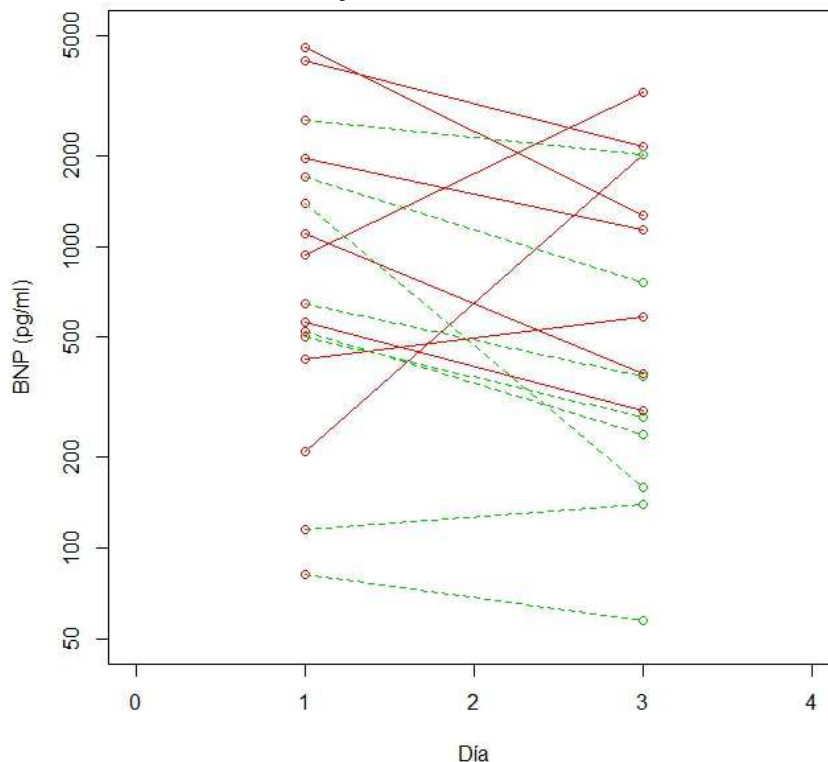


Figura 21. En el eje de ordenadas se representa los niveles de BNP en escala logarítmica y en el de abscisas la función sistólica de VI cualitativa (FEV1c) según su FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Los grupos normal, leve (FEVI levemente deprimida) y moderada (FEVI moderadamente deprimida) corresponden a los valores de las Guías clínicas (59).

En la Figura 22 se describe la evolución de la función ventricular izquierda entre los días 1 y 3 en los pacientes que presentaban disfunción sistólica de VI (DSVI) en el día 1 (n=17) y su relación con los niveles plasmáticos de BNP. En color verde se muestran aquellos en que la FEVI se normalizó en el día 3 y en rojo los pacientes que mantenían algún grado de DSVI en el día 3. En todo los pacientes que presentaron FEVI normal el día 3 sus concentraciones plasmáticas de BNP habían descendido con respecto al día 1.

Figura 22. Relación de los niveles de BNP y los cambios de la función sistólica de VI en los días 1 y 3



Verde: pacientes con función sistólica de VI normal el día 3; Rojo: persiste disfunción sistólica de VI en día 3.

5.2.4.1.2 Relación del BNP y función sistólica de VD

Los pacientes con DSVD evaluada mediante TAPSE presentan concentraciones plasmáticas de BNP más altas que los pacientes con función normal aunque no de forma significativa (Tabla 29).

Tabla 29. Relación de los niveles de BNP y función sistólica de VD.

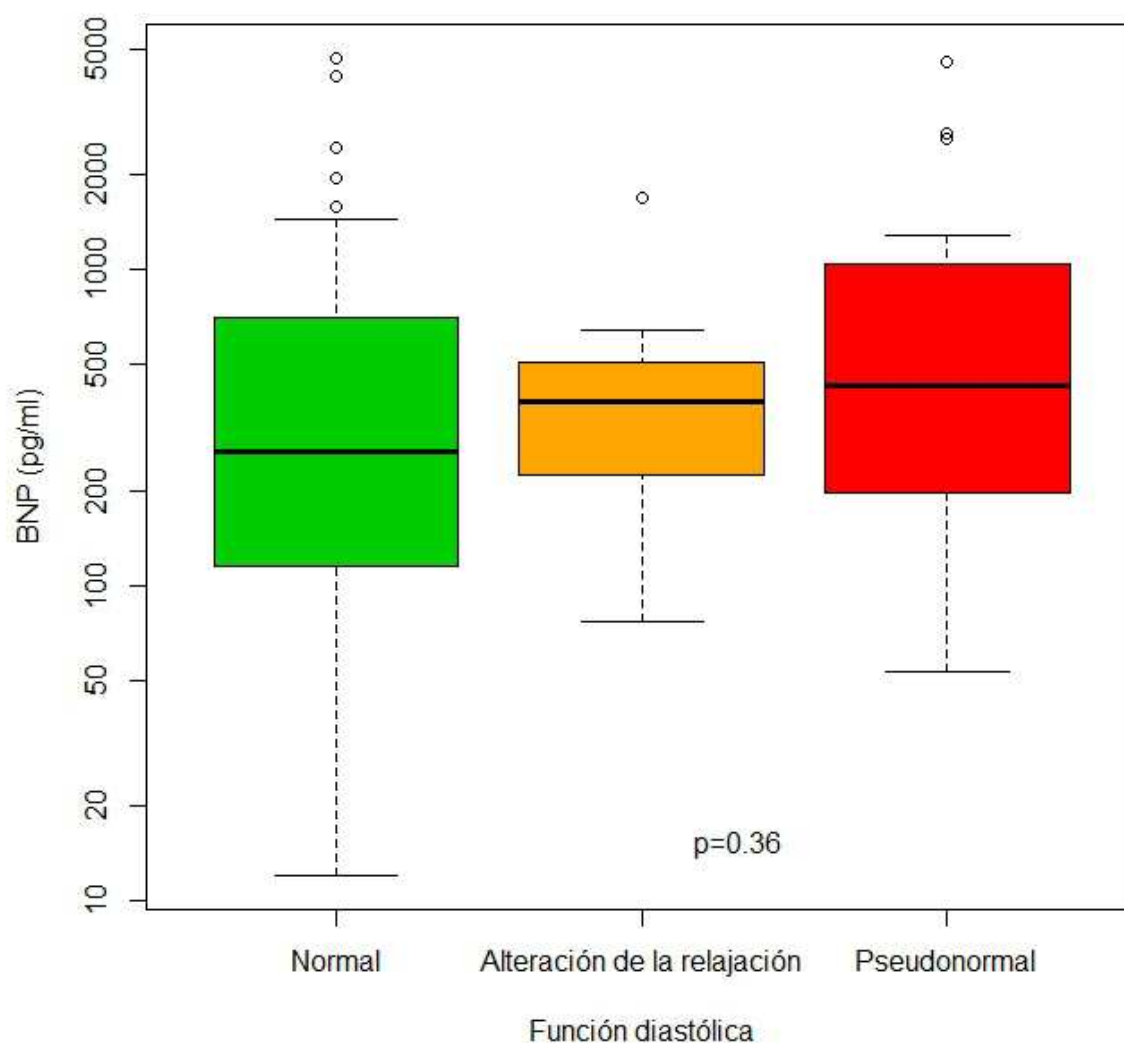
VENTRICULO DCHO	DSVD TAPSE <17	F. sistólica normal TAPSE ≥ 17	p
Día 1, n (%)	19 (21)	72 (78)	
BNP pg/ml D1,(mediana, RI)	525 (203-1045)	279 (144-590)	0.09
BNP pg/ml D3,(mediana, RI)	272 (140-758)	246 (135-539)	0.49
Día 3, n (%)	13 (17)	64 (83)	
BNP pg/ml D1,(mediana, RI)	468 (310-740)	259 (116-560)	0.36
BNP pg/ml D3,(mediana, RI)	379 (303-767)	232 (144-562)	0.58

TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspideo; P50: mediana; RI: rango intercuartílico

5.2.4.1.3 Relación del BNP y función diastólica de VI

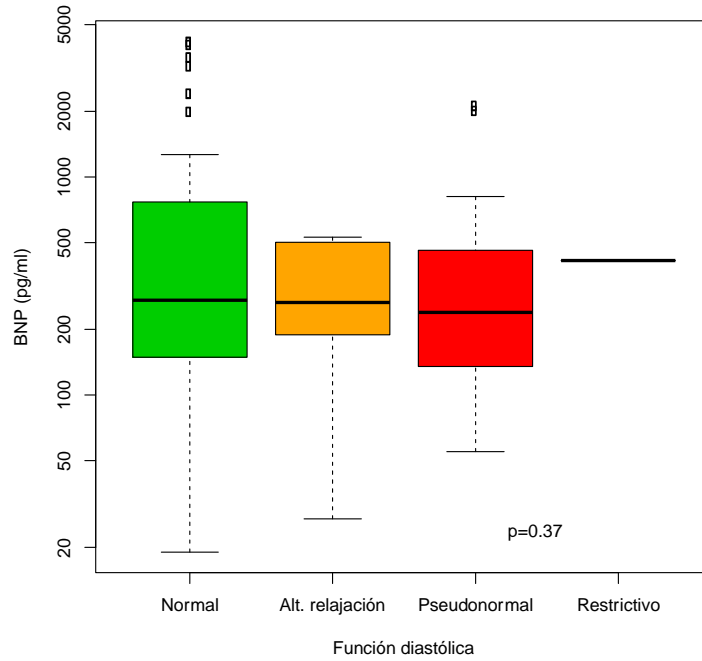
Los diferentes grados de DDVI no se asociaron con concentraciones plasmáticas de BNP más elevadas en ninguno de los días del estudio. La relación de la función diastólica de VI con las concentraciones plasmáticas de BNP en los días 1, 3 y 7 se muestra en la figura 23, 24 y 25 respectivamente.

Figura 23. Relación de la concentración plasmática de BNP y función diastólica de VI en el día 1.



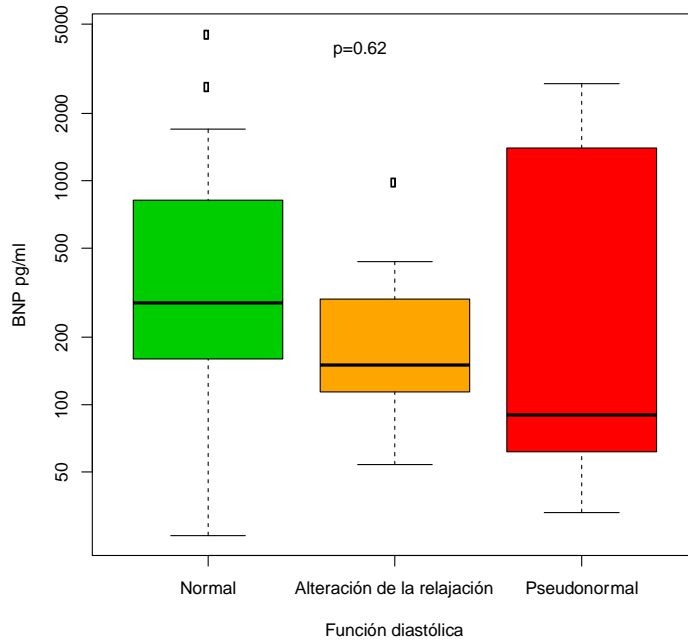
En el eje de ordenadas se representa los niveles de BNP en escala logarítmica y en el de abscisas la función diastólica de VI.

Figura 24. Relación de la concentración plasmática de BNP y función diastólica de VI en el día 3



En el eje de ordenadas se representa los niveles de BNP en escala logarítmica y en el de abscisas la función diastólica de VI.

Figura 25. Relación de la concentración plasmática de BNP y función diastólica de VI en el día 7.



En el eje de ordenadas se representa los niveles de BNP en escala logarítmica y en el de abscisas la función diastólica de VI.

5.2.4.1.4 Relación del BNP y las presiones de llenado de VI

La estimación de las presiones de llenado de VI calculada mediante la relación E/e', solo se pudo realizar en 85 pacientes en el día 1, al presentar 9 pacientes fusión de ondas en el patrón de llenado mitral o fibrilación auricular.

La relación E/e' en el lado septal, lateral y media del anillo presentó una correlación baja con los niveles de BNP. La relación de los coeficientes de correlación de Spearman (Rho) se muestra en el Anexo 4.

Los niveles de BNP no se asocian a PCP elevadas en ninguno de los días de estudio. El cálculo de la PCP fue estimado mediante la relación E/e' del lado lateral (Figura 26), E/e' con las velocidades medias del anillo (Figura 27) y E/e' del lado septal (Figura 28) utilizando como referencia de estos parámetros los valores establecidos en las guías internacionales (59).

Figura 26. Relación de los niveles de BNP y E/e' lateral en el día 1.

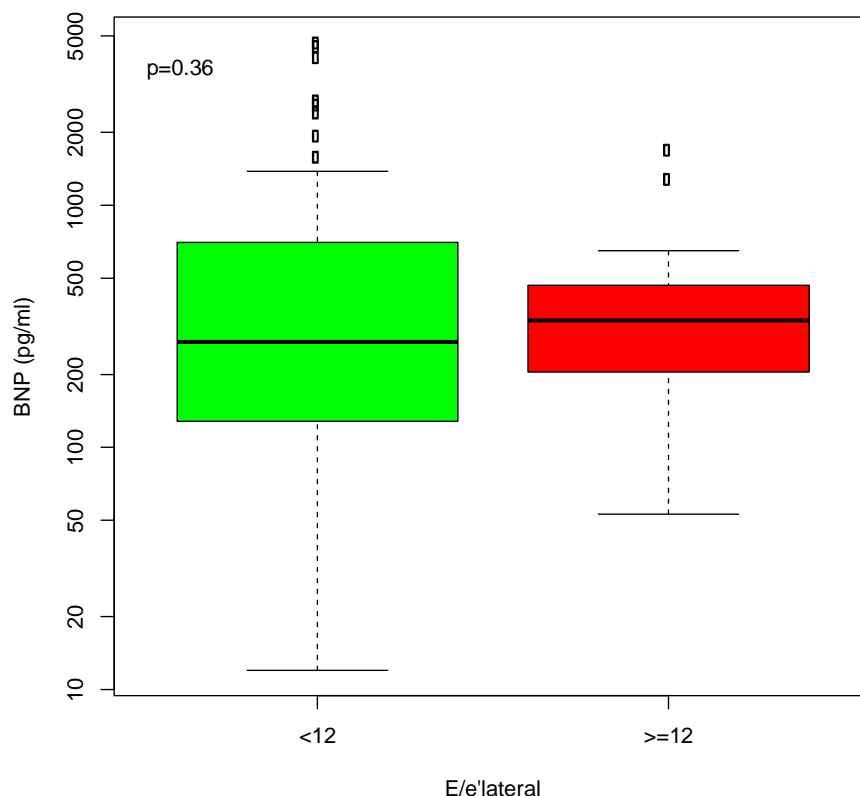


Diagrama de cajas del BNP en relación con la relación PCP elevada (E/e' >= 12) y PCP normal (E/e' < 12)

Figura 27. Relación de los niveles de BNP y E/e' media en el día 1.

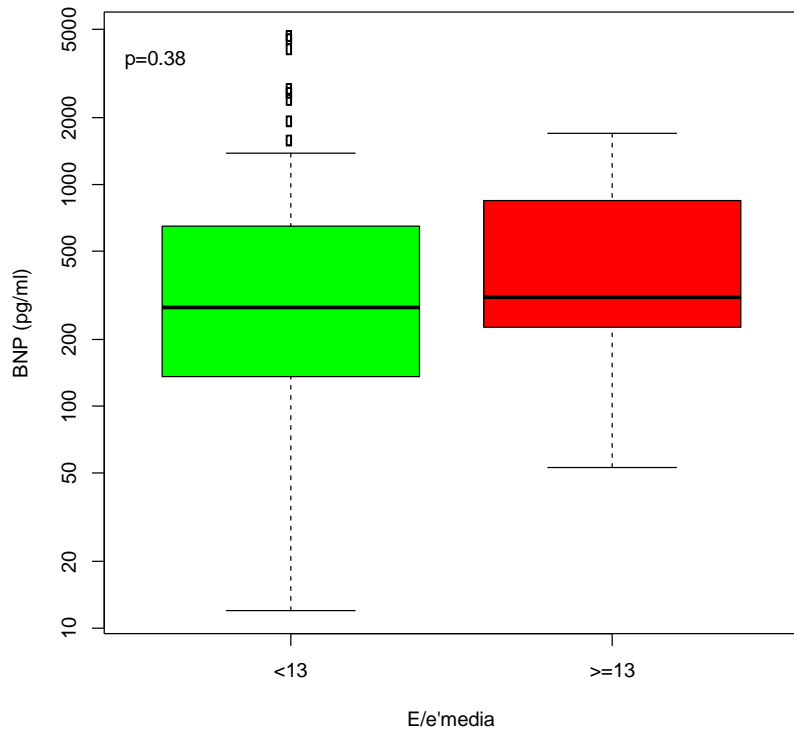


Diagrama de cajas del BNP en relación con la relación PCP elevada (E/e' >= 13) y PCP normal (E/e' < 13)

Figura 28. Relación de los niveles de BNP con E/e' septal en el día 1.

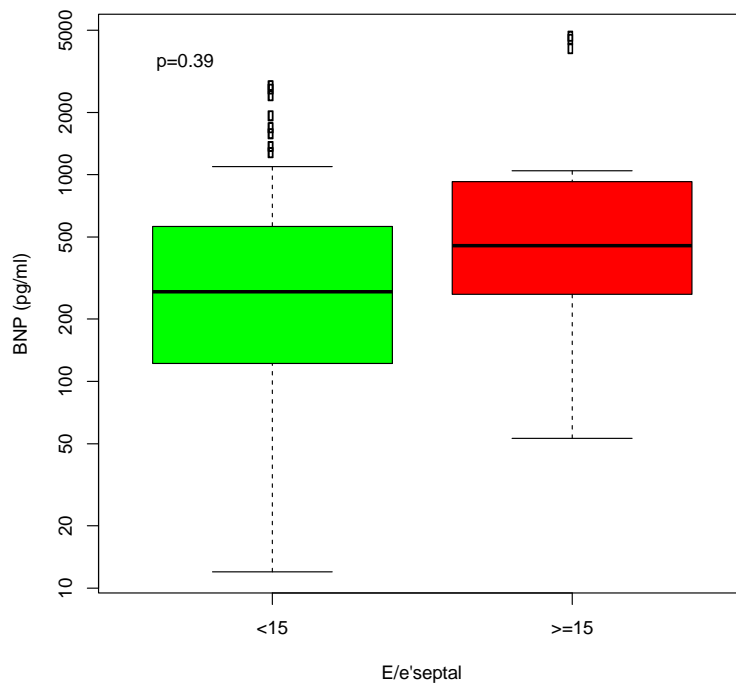


Diagrama de cajas del BNP en relación con la relación PCP elevada (E/e' >= 15) y PCP normal (E/e' < 15)

5.2.4.1.5 Relación del BNP con vasopresores e inotrópicos

La necesidad de uso de inotrópicos en cualquier momento de la evolución se asoció con una elevación significativa de BNP en el día 1 (Tabla 30).

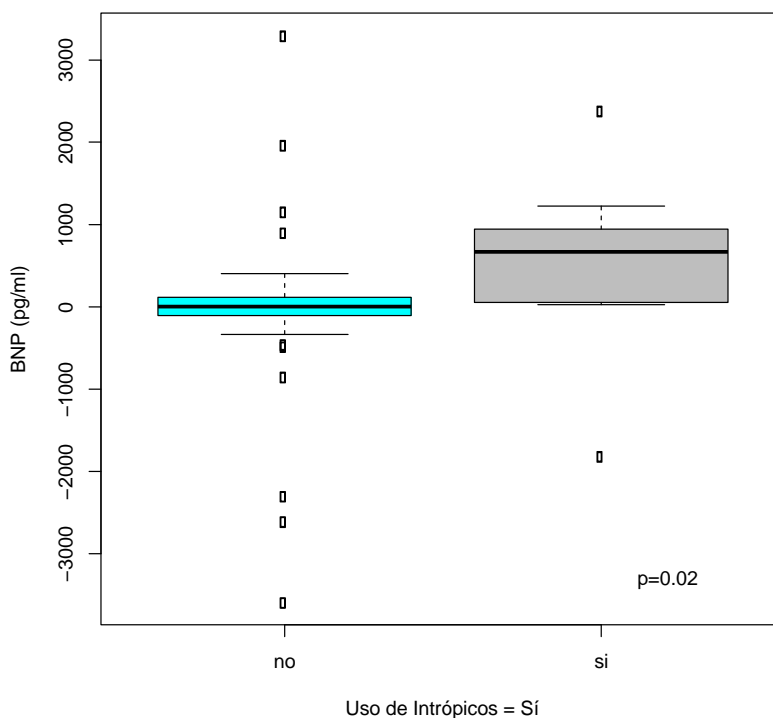
Tabla 30. Relación de niveles de BNP y uso de inotrópicos.

Necesidad de inotrópicos	SI N=10	NO N=84	p
BNP D1 (mediana, RI)	1241 (209-1945)	284 (126-590)	0.012
BNP D3 (mediana, RI)	356 (164-1130)	242 (131-534)	0.25

RI: rango intercuartílico

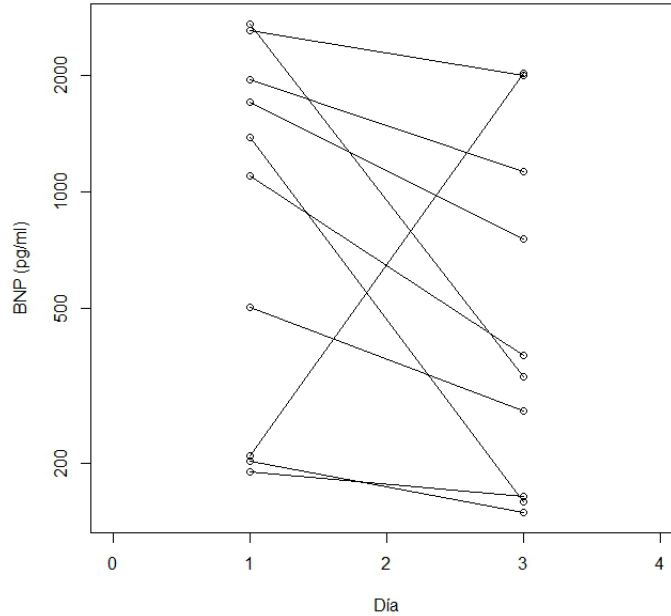
El uso de inotrópicos en el día 1 se asoció con descenso significativo de la concentración BNP el día 3 (Figura 29)

Figura 29. Relación de la variación de BNP (Δ D1-D3) con el uso de inotrópicos



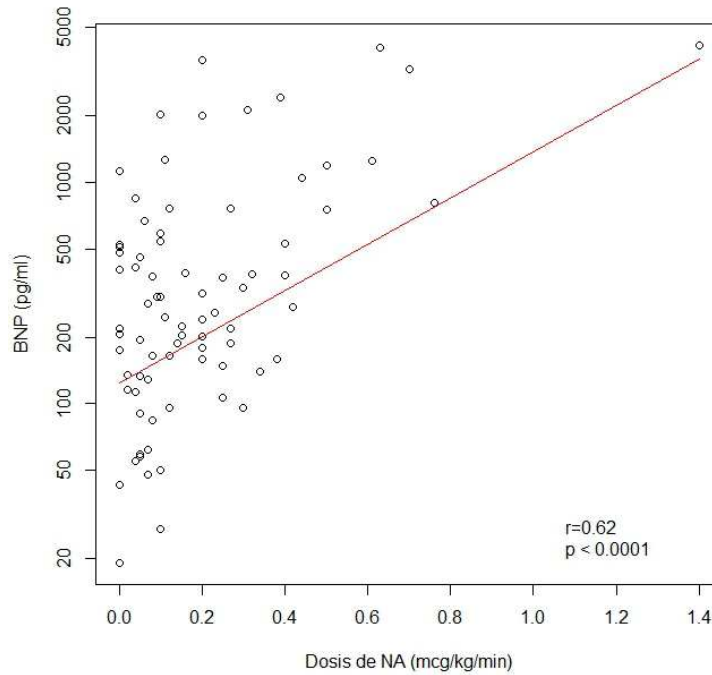
Necesidad de inotrópicos	NO N= 84	SI N= 10	p
Δ BNP D1-D3 (mediana, RI)	2 (-110-136)	666 (54-943)	0.0037

Figura 30. Relación de los niveles de BNP en los días 1 y 3 con el uso de inotrópicos en el día 1.



La dosis de noradrenalina el día 1 mostró una correlación significativa con la concentración plasmática de BNP en el día 3 ($r=0.62$) ($p<0.0001$), (Figura 31). La correlación de BNP y vasopresores se muestra en el Anexo 5.

Figura 31. Relación de la dosis de NA en el día 1 y los niveles de BNP en día 3 .



5.2.4.1.5 Estudio multivariante del BNP con DSVI

Se realizaron varios análisis multivariantes mediante regresión logística para identificar los factores asociados a DSVI en el día 1. Se incluyeron variables de gravedad: APACHE-II, SOFA total, edad, sexo, SOFA renal y SOFA hepático; dosis de NA; analíticas: BNP, Tnl y de ETT: TAPSE, Onda St, E/e' lateral, E/e' septal. En el modelo 1, se incluyeron las variables que de forma univariante mostraban una relación con la disfunción sistólica de VI con $p < 0.1$. En el modelo 2 se incluyeron las mismas variables y se añadió la variable IVT_{TSVI} .

En ambos modelos el $\log_{10}BNP$ se asocia de forma independiente con DSVI. El modelo 1 presenta un área bajo la curva ROC de 0.91 con una sensibilidad de 82% y especificidad de 88% para predecir DSVI. Este modelo incluye el $\log_{10}BNP$ y la función sistólica de VD evaluada mediante TAPSE. El modelo 2 presenta un área bajo la curva ROC de 0.94 con sensibilidad de 82% y especificidad 90% para la detección de DSVI, incluye $\log_{10}BNP$, TAPSE y IVT_{TSVI} , esta última variable permite estimar el volumen sistólico de VI. Los parámetros de la ecuación se muestran en la tabla 31 para el modelo 1 y la tabla 32 para el modelo 2. La curva ROC de ambos modelos se representa en la Figura 30

Tabla 31. Modelo 1 para detectar DSVI en el día 1.

	Estimación	Error Estándar	OR	IC 95% OR	p
Intercept	1.385	2.68			0.60
$\log_{10} BNP$	2.02	0.77	7.57	1.85-39.76	0.0085
TAPSE (mm)	-0.46	0.13	0.63	0.47-0.78	0.0003

Tabla 32. Modelo 2 para detectar de DSVI en el día 1.

	Estimación	Error Estándar	OR	IC 95% OR	p
Intercept	1.99	2.93			0.49
$\log_{10} BNP$	2.46	0.88	11.72	2.36-82.74	0.0056
IVT (cm)	-0.31	0.13	0.73	0.54-0.93	0.022
TAPSE (mm)	-0.28	0.14	0.75	0.55-0.95	0.037

En el día 1, una concentración plasmática de BNP mayor de 400 pg/ml presenta una sensibilidad del 82% y especificidad del 68% para identificar DSVI calculado mediante FEVI. Su valor diagnóstico para identificar DSVI los días 1 y 3 se muestra en la Tabla 33.

Tabla 33. Valor diagnóstico de un punto de corte de BNP de 400 pg/ml para identificar DSVI en el día 1.

	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	VPP	VPN	p
BNP _{D1} >400 pg/ml	82%	68%	37%	95%	<0.0001
• DSVI D1					
• DSVI D3	87%	67%	23%	98%	0.005
BNP _{D3} >400 pg/ml	75%	68%	21%	96%	0.02

VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; DSVI: Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo

La dosis de NA y el balance hídrico positivo fueron significativamente mayores en los pacientes con BNP > 400 pg/ml. La relación se muestra en la Tabla 34.

Tabla 34. Relación univariante de BNP_{D1} > 400 pg/ml con vasopresores y balance hídrico en el día 1.

	BNP _{D1} ≥ 400 pg/ml N= 39	BNP _{D1} < 400 pg/ml N= 55	p
Dosis NA (mcg/kg/min) Mediana, RI	0.31 (0.13-0.5)	0.1 (0.05-0.2)	<0.0001
Balance hídrico (l) Mediana, RI	3.72 (3.01-5.84)	2.54 (1.47-3.68)	0.0003

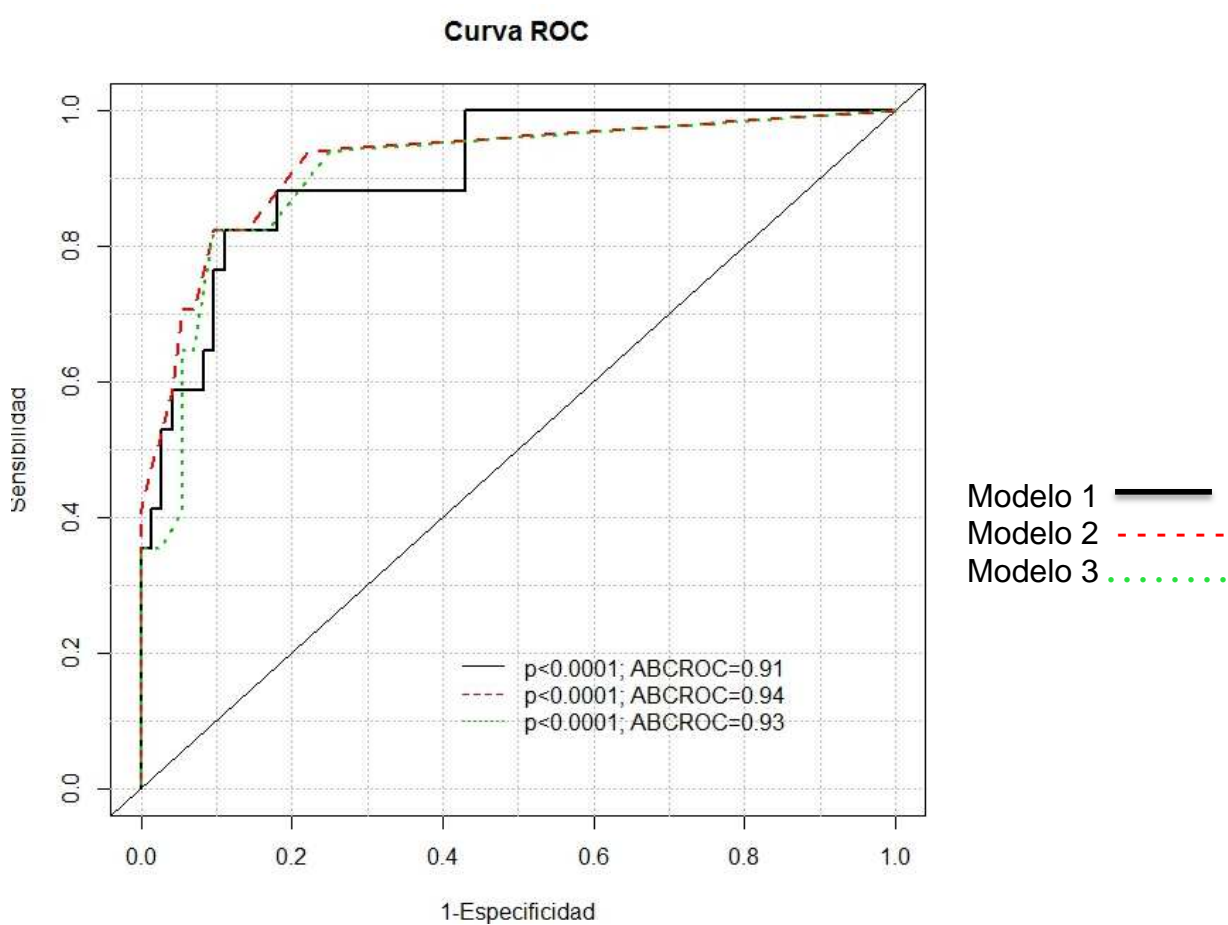
NA: noradrenalina; RI: rango intercuartílico.

Se realizó un tercer modelo (Tabla 35) mediante regresión logística para predecir DSVI en el día 1. Se incluyeron las mismas variables de los modelos 1 y 2 que presentaban una significación con p<0.1 y el BNP>400 pg/ml. El área bajo la curva ROC es del 0.93 con una sensibilidad de 100% y especificidad de 83% para predecir DSVI.

Tabla 35. Modelo 3 multivariante para detectar DSVI en el día 1.

	Estimación	Error Estándar	OR	IC 95% OR	p
Intercept	5.59	2.18			0.49
BNP > 400 pg/ml	2.68	0.88	14.62	3.08-105.21	0.0022
TAPSE (mm)	-0.48	0.13	0.62	0.45-0.78	0.0003

Figura 32. Curvas ROC de los modelos 1, 2 y 3 para predecir DSVI en el día 1.



	ABC	ES	IC 95%	p
Modelo 1	0.9093	0.03	(0.836-0.983)	< 0.0001
Modelo 2	0.9403	0.02	(0.892-0.989)	< 0.0001
Modelo 3	0.9330	0.03	(0.882-0.984)	< 0.0001

5.2.4.2 Relación de la función cardiaca y la Tnl.

5.2.4.2.1 Relación de la función sistólica de VI y la Tnl.

Los pacientes que presentaron DSVI en los días 1 y 3 mostraron concentraciones plasmáticas de Tnl más altas (Tabla 36). A medida que aumenta la gravedad existe mayor elevación del biomarcador (Tabla 37). Sus concentraciones en los días 1 y 3 se representan en la Figura 33 y 34 respectivamente.

Tabla 36. Relación de la función sistólica de VI y concentración de Tnl .

	F. Sistólica Normal Mediana, RI	DSVI Mediana, RI	p
Día 1, n Tnl (mg/ml)	77 0.06 (0.02-0.13)	17 0.43 (0.14-4.47)	<0.0001
Día 3, n Tnl (mg/ml) en D3	70 0.07 (0.03-0.17)	8 1.4 (0.15-5.7)	0.001

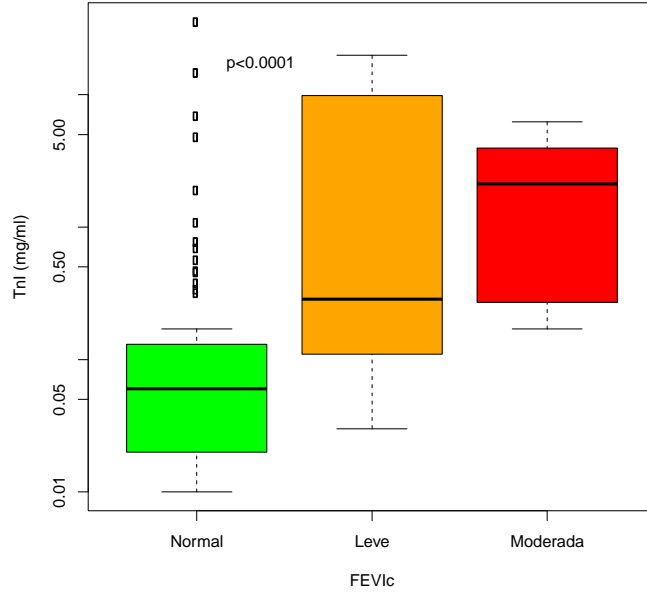
Tnl: troponina I; F: función; DSVI: disfunción sistólica de ventrículo izquierdo; RI: Rango intercuartílico.

Tabla 37. Relación de la FEVI evaluada cualitativamente con la concentración de Tnl

FEVIc	N	Mediana, RI	p
Día 1			
Función normal	77	0.06 (0.02-0.13)	<0.0001
Disfunción leve	10	0.29 (0.11-7.51)	
Disfunción moderada	7	2.12 (0.27-3.95)	
Día 3			
Función normal	70	0.05 (0.02-0.16)	<0.0001
Disfunción leve	5	2.53 (1.09-4.16)	
Disfunción moderada	3	0.68 (0.37-5.86)	
Día 3			
Función normal	48	0.03 (0.01-0.07)	=0.0001
Disfunción leve	0	-	
Disfunción moderada	1	0.39	

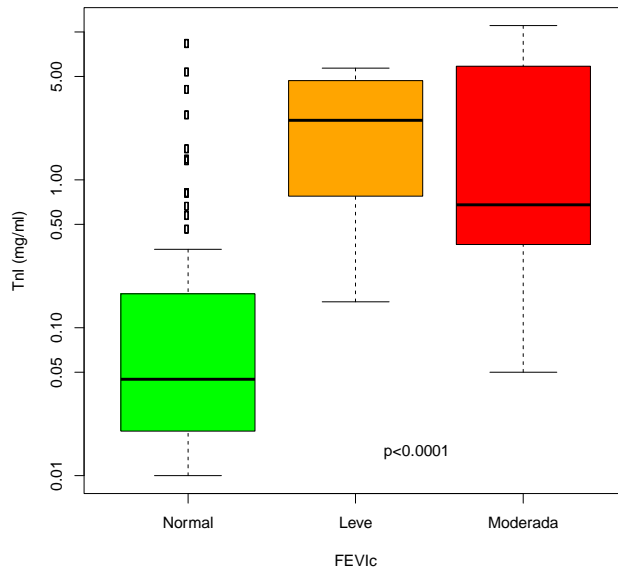
FEVIc: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo cualitativa.

Figura 33. Relación de los niveles de TnI con la función sistólica de VI en el día 1.



En el eje de ordenadas se representa los niveles de TnI en escala logarítmica y en el de abscisas la función sistólica de VI, según la función de FEV1c: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo cualitativa

Figura 34. Relación de los niveles de TnI con la función sistólica de VI en el día 3.



En el eje de ordenadas se representa los niveles de TnI en escala logarítmica y en el de abscisas la función sistólica de VI, según la función de FEV1c: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

5.2.4.2.2 Relación de la función diastólica de VI y la Tnl

Los niveles plasmáticos de Tnl no presentaron relación con la función diastólica de VI en ninguno de los días de estudio. Sus valores se representan en la Tabla 38.

Tabla 38. Relación de la concentración plasmática de Tnl con la función diastólica de VI.

		RI					
		F.diastólica	n	P25	P50	P75	p
Día 1	Normal		55	0.01	0.06	0.15	0.24
	Alt. Relajación		15	0.04	0.17	0.57	
	Pseudonormal		22	0.03	0.07	0.89	
Día 3	Normal		45	0.01	0.04	0.43	0.69
	Alt. Relajación		8	0.02	0.10	0.51	
	Pseudonormal		21	0.05	0.07	0.21	
	Restrictivo		1	-	0.03	-	
Día 7	Normal		30	0.01	0.02	0.12	0.84
	Alt. relajación		15	0.01	0.03	0.05	
	Pseudonormal		3	0.01	0.02	0.39	

F. diastólica: función diastólica; Alt. relajación: alteración de la relajación. RI: Rango intercuartílico; P25,P50,P75: percentil 25,50 y 75 respectivamente.

5.2.4.2.3 Relación de las presiones de llenado de VI y la Tnl

La concentración plasmática de Tnl no se relacionó con las presiones de llenado de VI estimadas mediante la relación E/e'. En la Figura 35 y 36 se muestra su relación en el lado lateral y septal respectivamente. Los coeficientes de correlación se muestran en el Anexo 4.

Tabla 39. Relación de nivel de Tnl y relación E/e' en el día 1.

		E/e'septal				E/e'lateral					
		n	RI			p	n	RI			p
			P25	P50	P75			P25	P50	P75	
Día 1	<	66	0.02	0.07	0.17	0.06	71	0.03	0.08	0.36	0.58
	>=	18	0.04	0.12	1.09		14	0.03	0.08	0.16	

RI: Rango intercuartílico; P25,P50,P75: percentil 25,50 y 75 respectivamente.

Figura 35. Relación de Tnl con la E/e' lateral del anillo mitral en día 1.

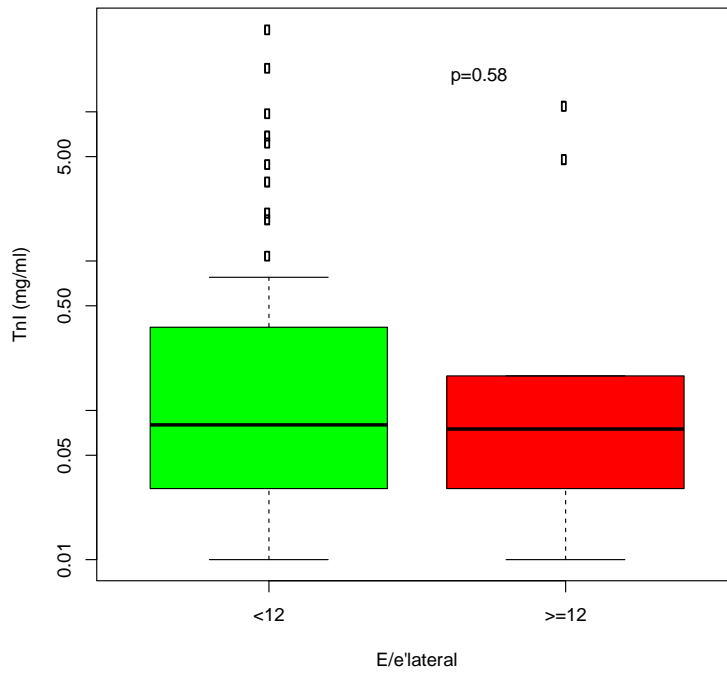


Diagrama de cajas del BNP en relación con la relación PCP elevada ($E/e' \geq 12$) y PCP normal ($E/e' < 12$)

Figura 36. Relación de Tnl con la E/e' septal del anillo mitral en día 1.

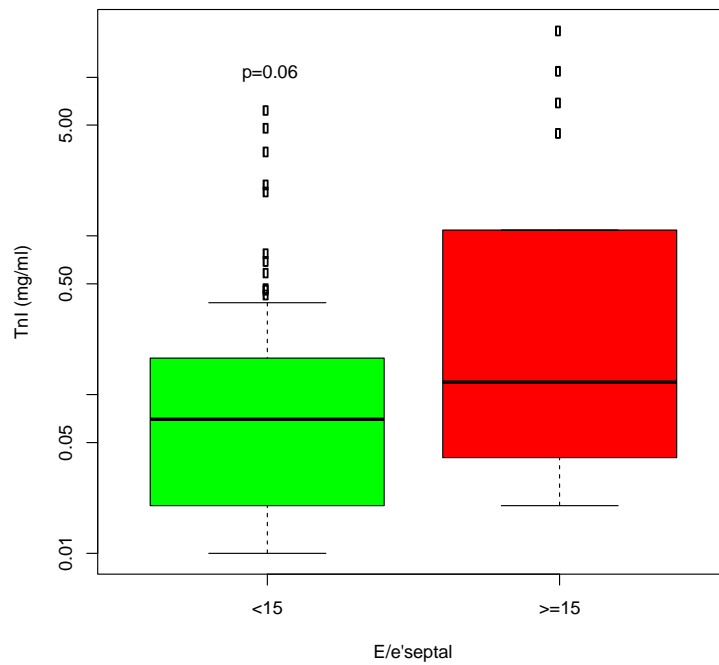


Diagrama de cajas del BNP en relación con la relación PCP elevada ($E/e' \geq 15$) y PCP normal ($E/e' < 15$)

5.2.4.2.4 Relación de los vasopresores e inotrópicos con la Tnl

Los pacientes que precisaron inotrópicos en su resucitación se asociaron a concentraciones plasmáticas más elevadas de Tnl en los días 1 y 3 ($p=0.005$) y ($p=0.014$) respectivamente.

En el día 1, la concentración plasmática de Tnl mostró una correlación significativa ($Rho= 0.48$, $p<0.0001$) con los niveles de noradrenalina (Anexo 4).

El valor de referencia de nuestro laboratorio para la detección de infarto agudo de miocardio es una concentración plasmática de Tnl mayor de 0.5 mg/ml. La relación de esta concentración plasmática en el día 1 en relación con los valores del DTI, balance hídrico y dosis de NA se muestran en la Tabla 40.

Tabla 40. Relación de las variables del DTI y dosis de NA tomando el punto de corte de Tnl > 0,5 mg/ml en el día 1.

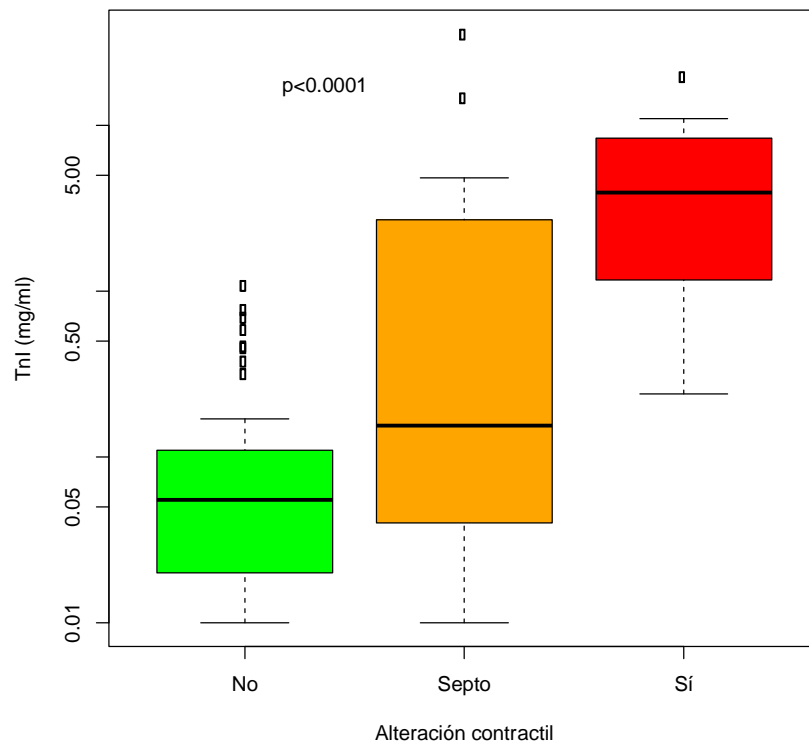
	Tnl < 0,5 mg/ml	Tnl > 0,5 mg/ml	p
	N 77	N 17	
Onda S septal, cm/s (media \pm DS)	7,8 \pm 2,7	6,1 \pm 1,6	0.0081
Onda S lateral , cm/s (media \pm DS)	8,9 \pm 2,6	8,7 \pm 3,7	0.26
Onda e´septal , cm/s (media \pm DS)	8,4 \pm 3,2	6,6 \pm 2,9	0.032
E/e´ lateral (media \pm DS)	8,9 \pm 3,9	8,2 \pm 2,1	0.50
E/e´ septal (media \pm DS)	10,8 \pm 4,1	13,8 \pm 4,8	0.018
Balance hídrico, l (mediana, RI)	3,0 (1,7-4,5)	3,2(2,7-4,0)	0.85
Dosis de NA, mcg/kg/min (mediana, RI)	0,12 (0,07-0,29)	0,11 (0,22-0,34)	0.13

DTI: Doppler tisular; Tnl: troponina I; DS: desviación estándar; RI: rango intercuartílico; NA: noradrenalina.

5.2.4.2.5 Relación de la Tnl con las alteraciones segmentarias de la contractilidad.

En el día 1, 12 pacientes presentaron alteraciones segmentarias de la contractilidad (ASC), en otros 12 se observaron alteraciones de la movilidad septal por sobrecarga de presión y/o hídrica, mientras que en 70 la contractilidad segmentaria fue normal. Los que presentaron ASC mostraron concentraciones plasmáticas de Tnl más elevadas en el día 1, que los pacientes con contractilidad segmentaria normal (Figura 37).

Figura 37. Relación de las alteraciones segmentarias de la contractilidad con la concentración plasmática de Tnl en día 1



		n	RI de Tnl (mg/ml)			p
ASC			P25	P50	P75	
Día 1	Sí	12	1.54	3.95	7.67	<0.001
	No	70	0.02	0.06	0.11	
	Septo	12	0.04	0.16	1.64	

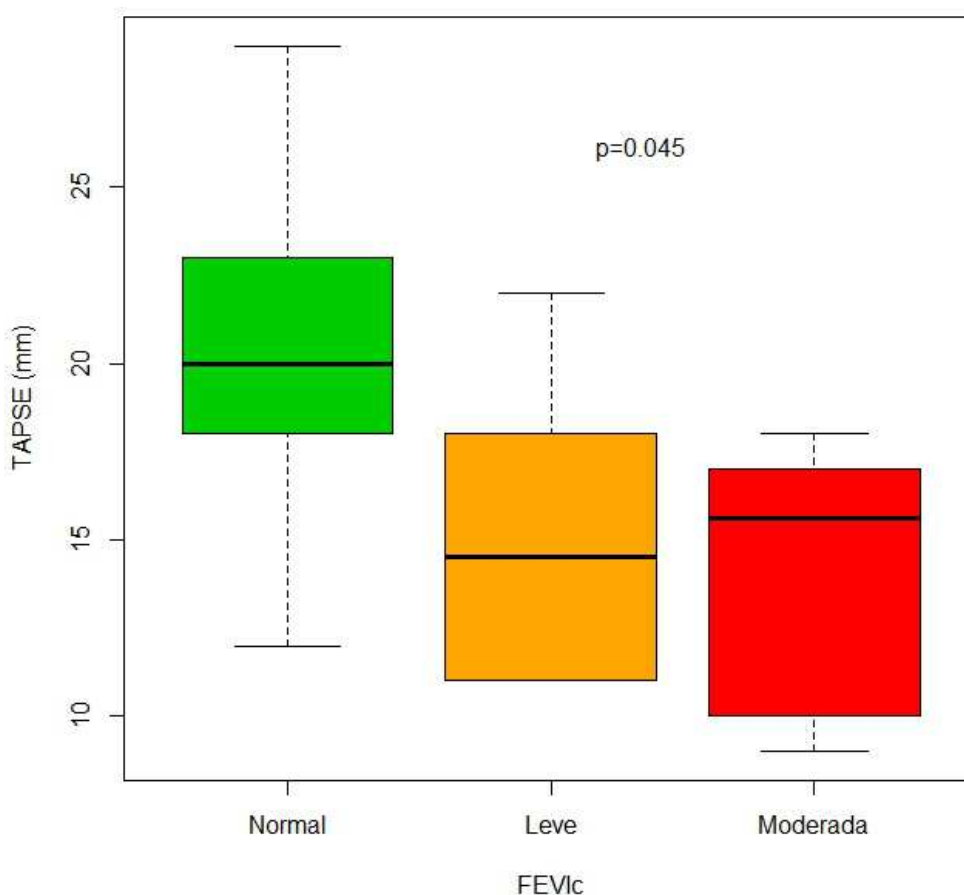
ASC: alteración segmentaria de la contractilidad; RI: rango intercuartílico; septo: septo interventricular P25,P50,P75: percentil 25,50 y 75 respectivamente; Tnl: Troponina I

5.2.5 Relación de las variables ecocardiográficas entre si.

En los Anexo 6, se muestra una matriz de correlaciones de variables ecocardiográficas de función de VD y función diastólica de VI entre si en los días 1, 3 y 7. En el Anexo 7, se muestra una matriz de correlaciones de las variables en el día 1.

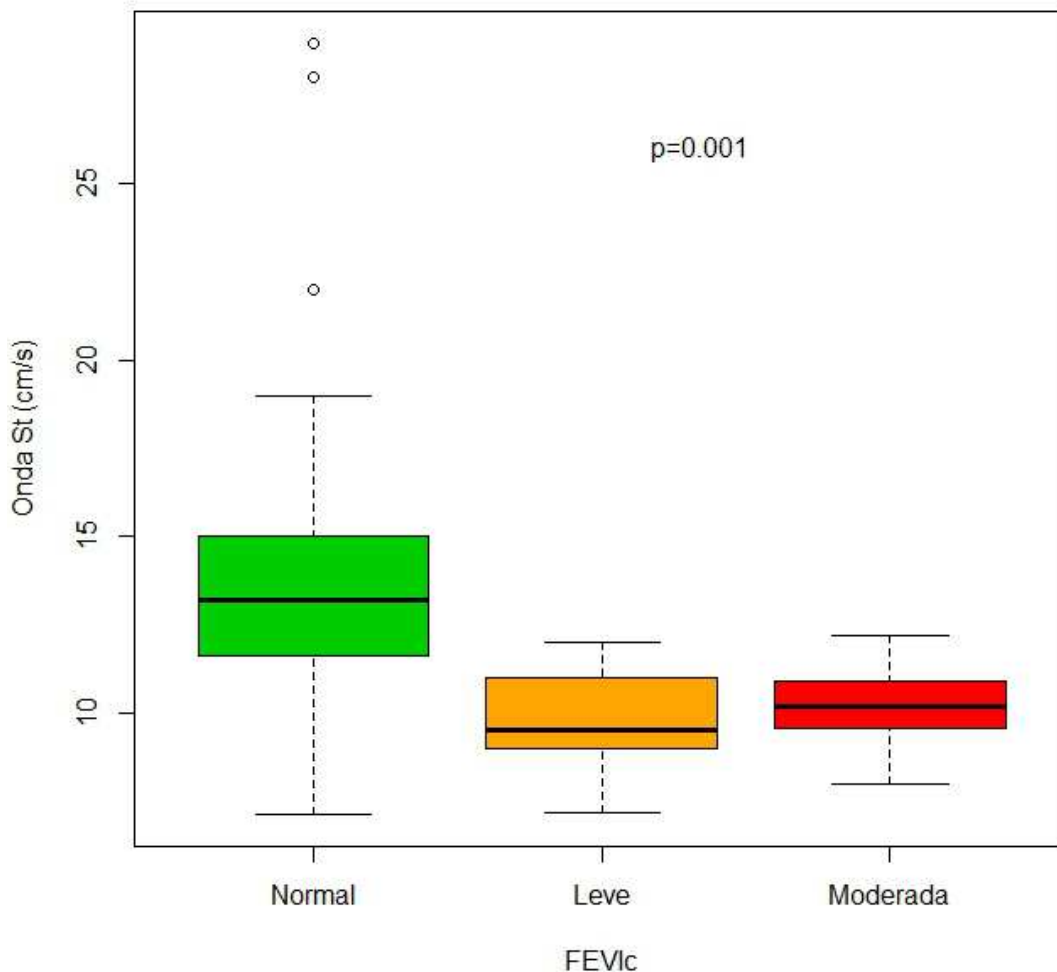
La función sistólica de ambos ventrículos esta relacionada. La función sistólica de VI evaluada mediante FEVI presenta una correlación alta con la función sistólica de VD calculada mediante TAPSE (Rho= -0,50) y onda St (Rho= -0,54). La relación de la FEVI con el TAPSE se muestra en un diagrama de cajas en la Figura 38 y la relación de la FEVI con la onda St en el Figura 39.

Figura 38. Diagrama de cajas para relación de TAPSE y grados de función sistólica de VI en día 1.



En el eje de ordenadas se representa la función del VD evaluada mediante TAPSE y en el de abscisas la función sistólica de VI, según la función de FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo.

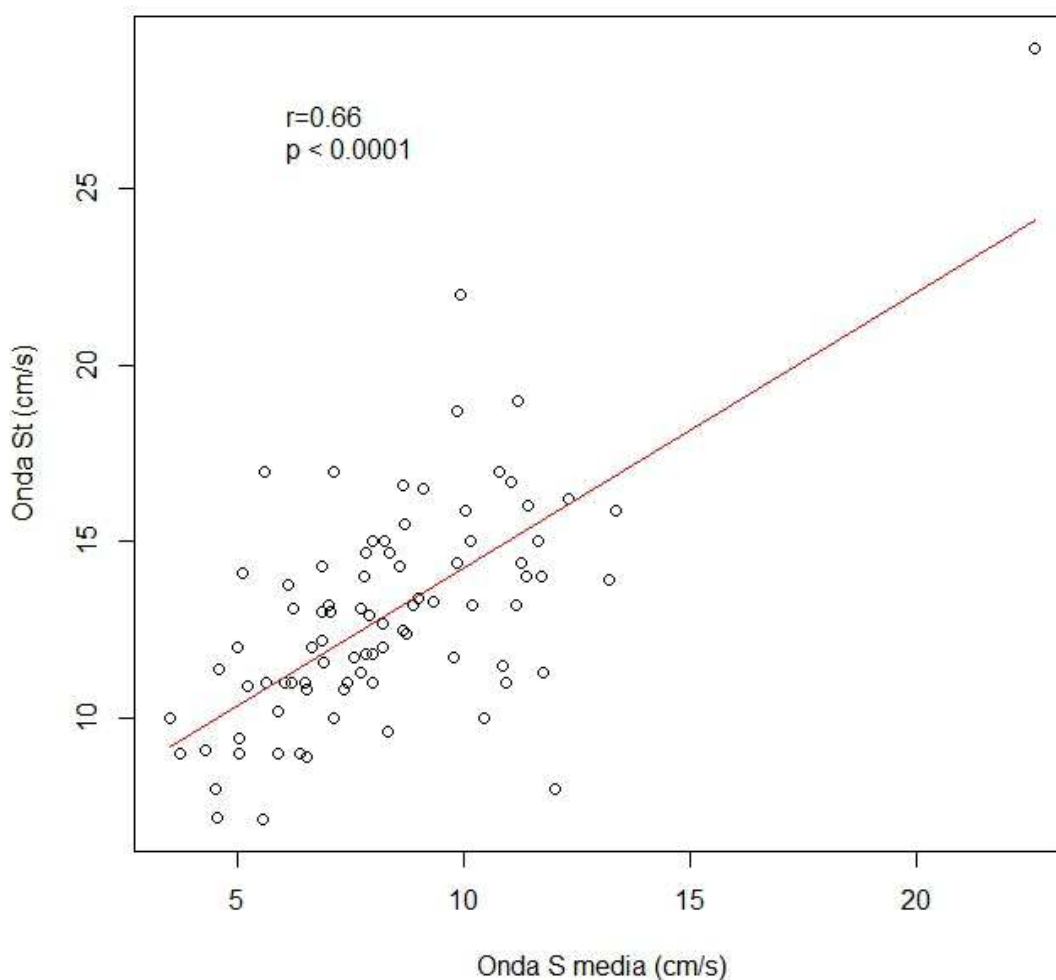
Figura 39. Diagrama de cajas para relación de la onda St y grados de función sistólica de VI en el día 1



En el eje de ordenadas se representa la función del VD evaluada mediante Onda St y en el de abscisas la función sistólica de VI, según la función de FEV1c: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. Onda St: onda sistólica del anillo tricuspídeo evaluada por Doppler tisular.

En el análisis de las velocidades sistólicas de las fibras miocárdicas del anillo mitral (onda S media) y del anillo tricuspídeo (onda St) se observa una correlación alta entre ambas velocidades (Pearson=0.664, $p < 0,0001$) en el día 1. Ambos métodos son indicadores de la función sistólica global de los ventrículos evaluados mediante DTI.

Figura 40. Gráfico de relación de la función sistólica de ambos ventrículos calculada mediante DTI (onda S media para VI y onda St para VD) en día 1

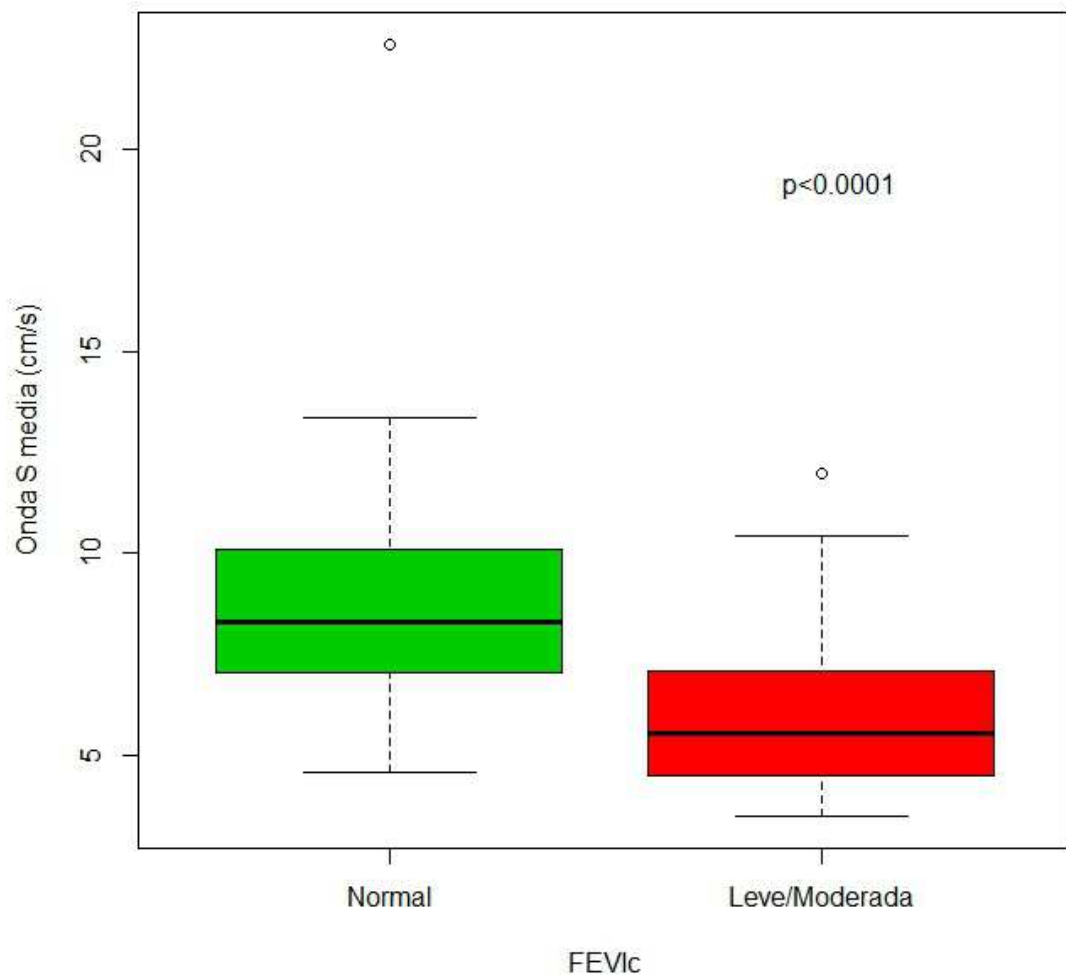


En el eje de ordenadas se representa la función del VD evaluada mediante Onda St y en el de abscisas la función sistólica de VI evaluada mediante Onda S media. DTI: Doppler tisular; Onda S media: onda sistólica del anillo mitral (promedio lateral y septal); Onda St: onda sistólica del anillo tricuspídeo

La función sistólica de VI se puede evaluar mediante FEVI y la onda S media y sus valores están relacionados. Un valor de la onda S media menor de 7,75 cm/s presenta una sensibilidad del 87%, especificidad del 66%, VPP de 96% para predecir DSVI en el día 1.

La onda S media del anillo no mostró correlación con la dosis de noradrenalina administrada. ($Rho=0.09$, $p=0.39$)

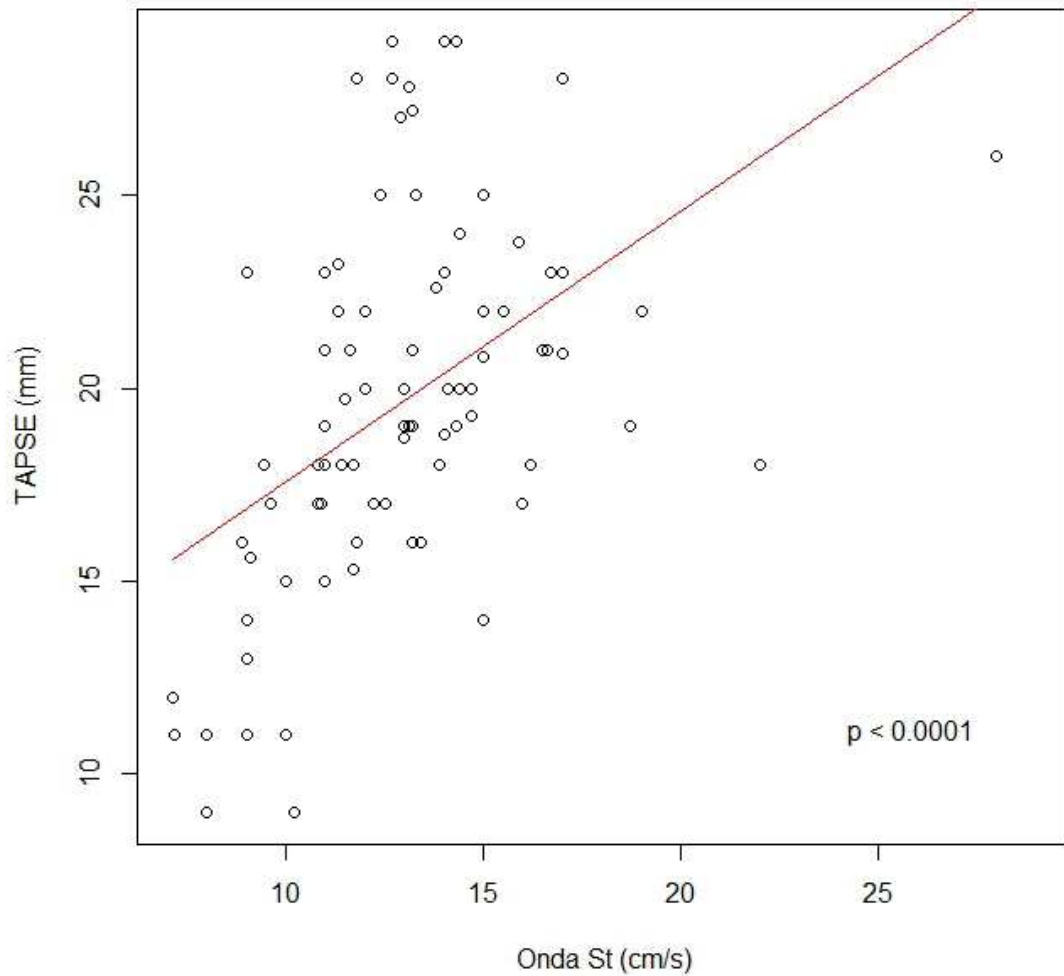
Figura 41. Diagrama de cajas para relación de la función sistólica de VI calculada mediante FEVI y DTI (onda S media) en el día 1



En el eje de ordenadas se representa la función del Vi evaluada mediante Onda S media y en el de abscisas la función sistólica de VI, según la función de FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo. DTI: Doppler tisular; Onda S media: onda sistólica del anillo mitral (promedio lateral y septal)

La función sistólica de VD se puede evaluar mediante el TAPSE y la onda St, y sus valores presentan una correlación alta, ($Rho=0,54, p < 0,0001$) en el día 1 (Figura 42).

Figura 42. Gráfico de relación de la función sistólica de VD calculada mediante TAPSE y DTI (onda St) en el día 1

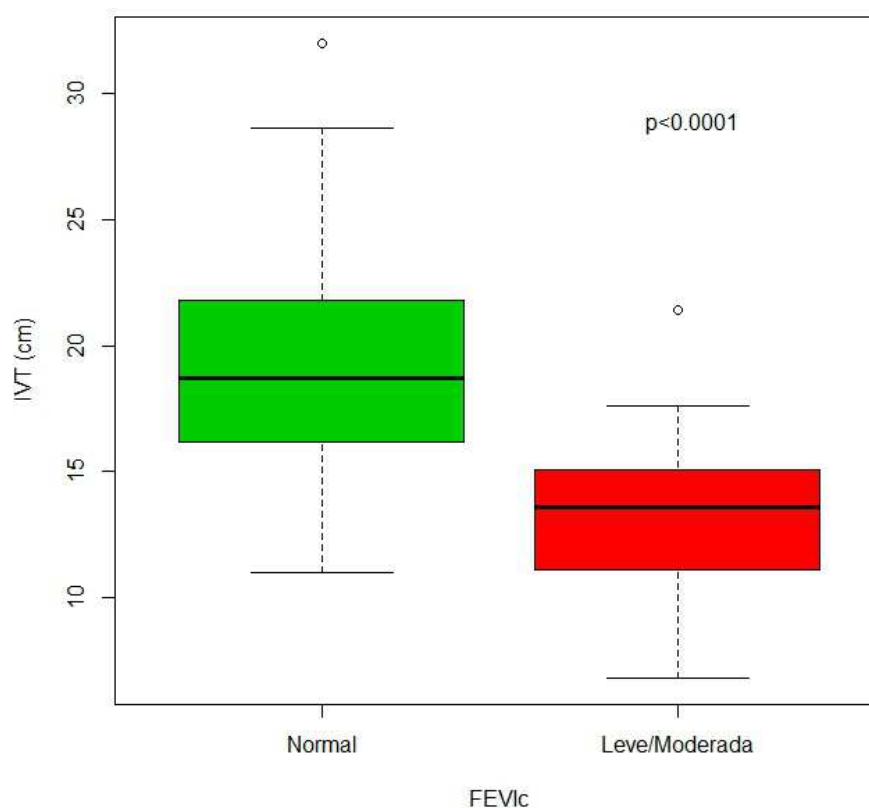


En el eje de ordenadas se representa la función del VD evaluada mediante TAPSE y en el de abscisas la función sistólica de VD evaluada mediante onda St. TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo, Onda St: onda sistólica del anillo tricuspídeo evaluada por Doppler tisular.

Para la estimación del índice cardiaco por ecocardiografía es necesario medir la integral velocidad-tiempo del tracto de salida del VI (IVT_{TSVI}) y el diámetro del tracto de salida del VI (TSVI) para calcular su área. Como el tamaño del diámetro no sufre modificaciones en los siete días del estudio, con el cálculo único del IVT podemos estimar el índice cardiaco y observar su evolución. La relación de la función sistólica de VI evaluada mediante FEVI y la IVT_{TSVI} se presenta mediante un diagrama de cajas (Figura 43). Los pacientes en los que se detectó DSVI evaluada mediante FEVI presentaron índices cardiacos más bajos que los pacientes sin DSVI en el día 1.

En el día 1, un valor de IVT_{TSVI} menor de 16 cm presentó una sensibilidad de 82%, especificidad de 77%, VPP 47% y VPN de 95% para predecir DSVI. El IVT_{TSVI} mostro una correlación muy baja con la dosis de noradrenalina administrada. ($Rho=0.23$, $p=0.02$).

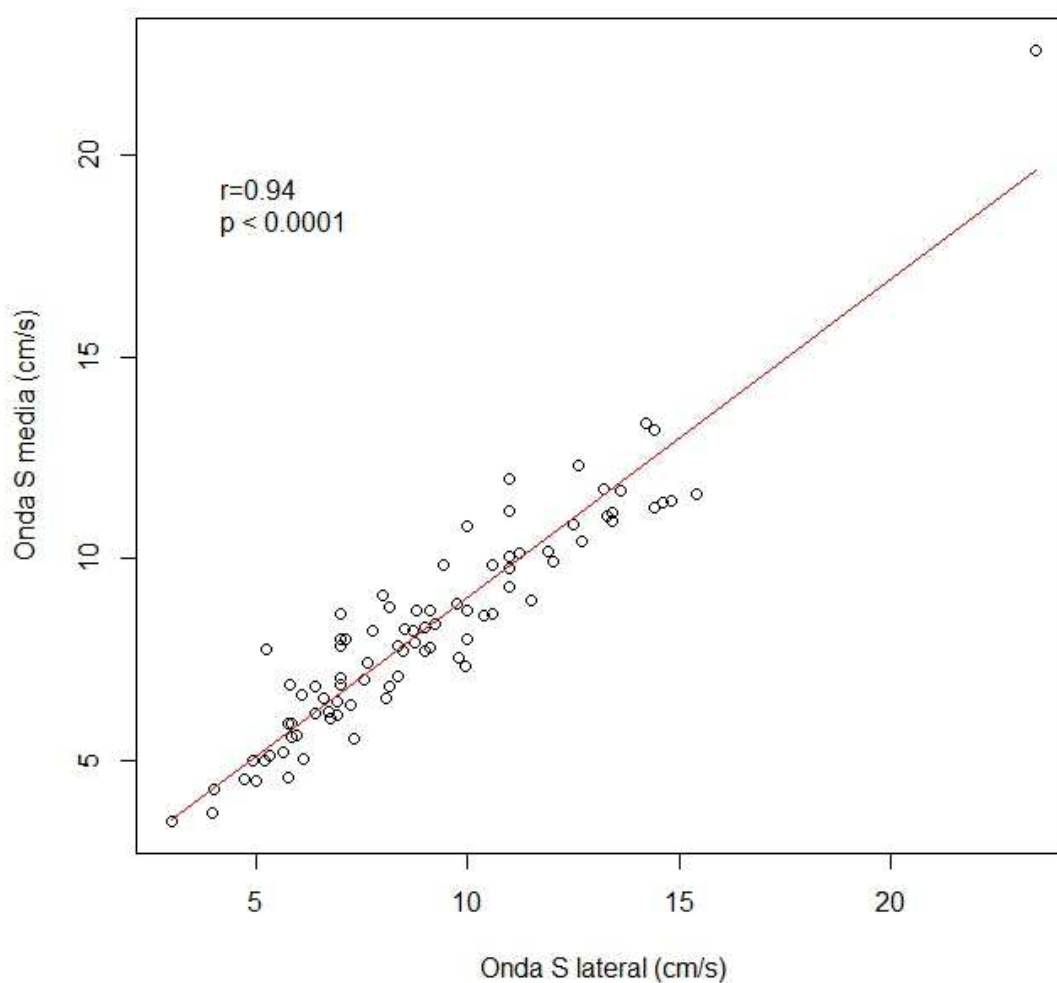
Figura 43 . Diagrama de cajas de la relación del IVT_{TSVI} con la FEVI en el día 1.



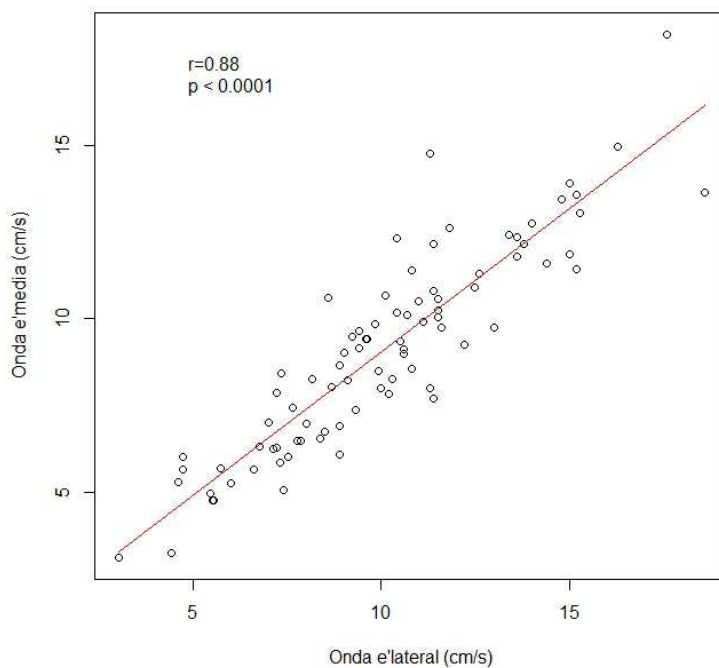
En el eje de ordenadas se representa la IVT del tracto de salida de VI y en el de abscisas la función sistólica de VI evaluada mediante FEVI; FEVIc: fracción de eyección de VI cualitativa; IVT: integral-velocidad tiempo.

Las velocidades sistólicas y diastólicas del anillo mitral evaluadas mediante DTI muestran una correlación muy alta con las velocidades de la pared lateral del anillo ($Rho= 0.94$ en la onda S y $Rho=0.88$ en la onda e', $Rho= 0.92$ para E/e). (Figura 44, 45 y 46 respectivamente)

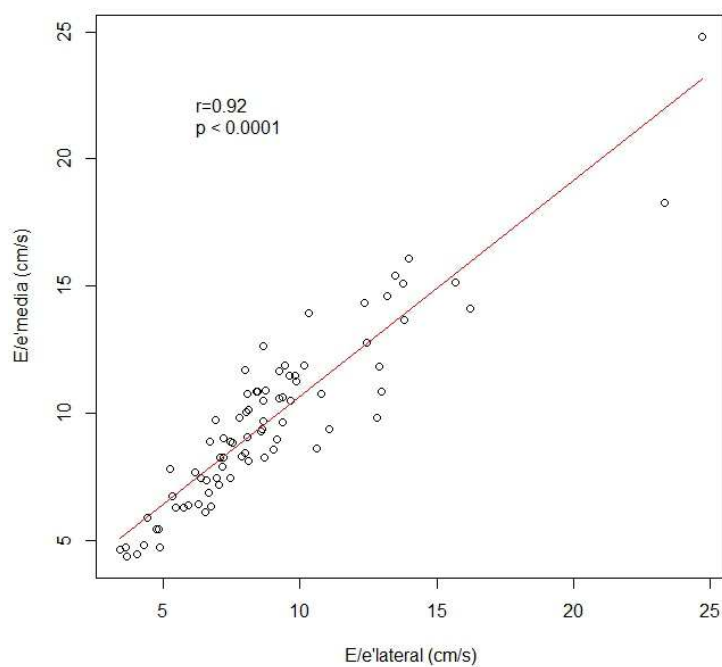
Figura 44. Relación de la onda S media del anillo con onda S' lateral en día 1.



En el eje de ordenadas se representa la función sistólica del VI evaluada mediante Onda S media y en el de abscisas la onda S lateral. Onda S media: onda sistólica del anillo mitral (promedio lateral y septal); Onda S lateral: onda sistólica de lado lateral del anillo mitral

Figura 45. Relación de la onda e´ media del anillo con la e´lateral en día 1.

En el eje de ordenadas se representa la velocidad protodiastólica del anillo mitral y en el de abscisas la onda e lateral.

Figura 46. Relación de la E/e´ del anillo con E/e´ del lado lateral en día 1

En el eje de ordenadas se representa la relación E/e´ y en el de abscisas la relación E/e´ lateral

5.3 Análisis de mortalidad. Componentes principales

Se utilizó una regresión logística para relacionar la mortalidad en UCI con las variables epidemiológicas, analíticas, ecocardiográficas y clínicas incluyendo balances y fármacos vasopresores, disponibles el primer día con una media de ingreso en UCI de 16 h. Estas variables fueron resumidas previamente mediante un análisis factorial, obtenido mediante unas componentes principales, rotadas posteriormente, para conseguir una mayor interpretación de los nuevos ejes. El objetivo del análisis fue reducir el número de variables para sintetizar la información del conjunto de datos y mejorar la interpretabilidad de los mismos. Las nuevas variables obtenidas en el análisis tienen una representación mediante combinaciones lineales de las variables introducidas en el análisis. Este análisis factorial estuvo motivado por el gran número de variables y la alta correlación entre las variables explicativas, con el fin de obtener un número reducido de nuevas variables que no presenten correlación entre sí y que recojan la mayor parte de la información posible, contenida en las variables originales. La rotación busca que aumente la correlación de los nuevos factores con ellas, y por tanto, aumentar su interpretabilidad. Además, la aplicación de la regresión logística sobre estas nuevas variables evitará la aparición de problemas debidos a multicolinealidad, al no presentar correlación.

Al realizar el análisis de componentes principales se seleccionaron 4 direcciones que recogían cerca del 70% de la variabilidad contenida en las variables explicativas, aunque solo las dos primeros (que recogían hasta un 48,6% de esa variabilidad) mostraron relación con la variable mortalidad. Después de realizar una rotación varimax, el primer factor, fue etiquetado como “disfunción diastólica”, este índice aparecía muy relacionado con las variables que evalúan la función diastólica. El segundo factor, se etiquetó como “clínico y de ventrículo derecho”, apareció relacionado con este tipo de características. Adicionalmente, para ayudar en la interpretabilidad de los valores de futuros individuos en los factores construidos, éstos han sido definidos en una escala estandarizada (media 0 y desviación típica 1).

En la Tabla 41 se presenta el porcentaje de información recogida por las 4 primeras componentes principales.

Tabla 41. Análisis de componentes principales

	Autovalor	Diferencia	Proporción	Acumulada
1	3.4075	0.7310	0.2804	0.2804
2	2.6765	1.0035	0.2059	0.4863
3	1.6731	0.6217	0.1287	0.6150
4	1.0513	0.1547	0.0809	0.6959

En la Tabla 42 se muestra la fórmula para la obtención de los factores 1 y 2.

Tabla 42. Fórmula para la obtención del valor de los factores.

	Factor1	Factor2
Intercept	-2,47690	1,17229
Edad	0,01032	-0,00116
SOFA D0	-0,00903	0,07507
Δ PESO D1	-0,01721	0,05440
IVT _{TSVI} D1	-0,00291	-0,03403
e´septal D1	-0,06951	-0,01228
E/e septal D1	0,06359	0,00014
TAPSE D1	-0,01940	-0,04025
PAM D1	-0,00067	-0,00318
Log ₁₀ DOSIS NA D1	-0,00741	0,05599
E/e D1	0,08641	-0,00984
Log ₁₀ LACT D1	-0,00016	0,14648
Log ₁₀ E/e lat D1	0,29180	-0,05139
VM	-0,06584	0,46655

Con los coeficientes en la tabla anterior se obtienen las puntuaciones factoriales directamente a partir de las variables originales.

La Tabla 43 contiene las correlaciones de los factores con las variables originales, en la que se han identificado aquellos valores por encima de 0.5 (señalados en rojo).

Tabla 43. Correlación de los factores

	Factor1	Factor2
Edad	0.5079	-0.0003
SOFA total D0	-0.0179	0.7328
Δ PESO D1	-0.1408	0.5549
IVT _{TSVI} D1	-0.1017	-0.4947
e´septal D1	-0.6940	-0.1745
E/e septal D1	0.8944	0.0902
TAPSE D1	-0.3469	-0.5592
PAM D1	-0.0416	-0.1230
Log ₁₀ DOSIS NA D1	-0.0309	0.8075
E/e´media D1	0.9403	-0.0023
Log ₁₀ LACT D1	0,0675	0.6138
Log ₁₀ E/e lateral D1	0.7991	-0.0469
VM D1	-0.0296	0.6129

A continuación se renombran las componentes en función de las variables iniciales que incorporan:

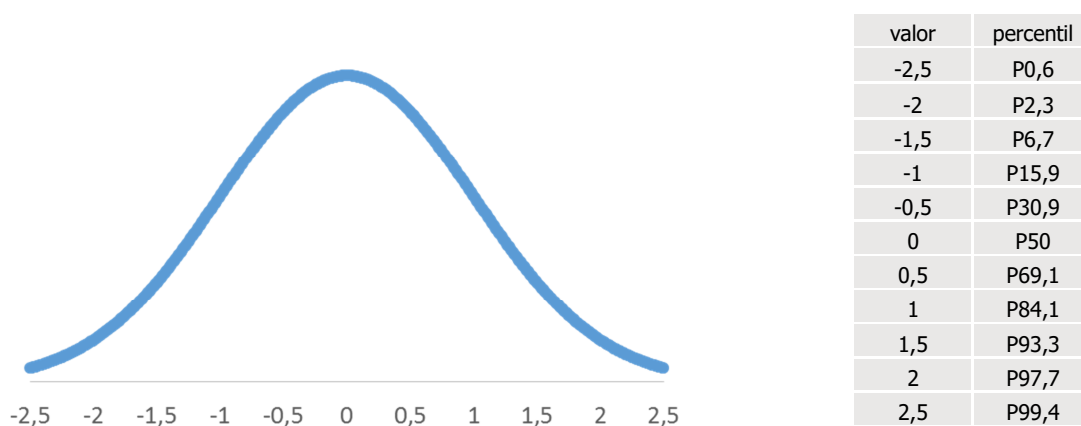
Factor 1. Esta componente engloba el conjunto de cuatro *variables de función diastólica* y la edad, que explica por sí sola el 28% de la varianza total, ocupando destacadamente el primer lugar frente al resto de componentes que se van a presentar. Este componente se denominará **Factor de función diastólica**.

Factor 2. Contiene siete variables, cinco clínicas y dos ecocardiográficas, y que explica por si sola el 20% de la varianza total. Este componente se llamará **Factor clínico y de ventrículo derecho**. En el método de componentes principales se obtienen las puntuaciones factoriales reales, es decir, no son estimadas sino que se calculan directamente a partir de las variables originales.

Los factores son variables estandarizadas, medidos en una escala en la que el valor de cada individuo mide su distancia a la media en desviaciones típicas. Bajo una

hipótesis de distribución normal para los factores, los valores observados en ellos podrían transformarse en percentiles con una tabla de la distribución $N(0,1)$ (Figura 47)

Figura 47. Curva normal y Tabla de distribución de los factores



En la tabla 44, se muestra un ejemplo de los valores de los factores de un paciente del estudio.

Tabla 44. Ejemplo de ACP de un paciente

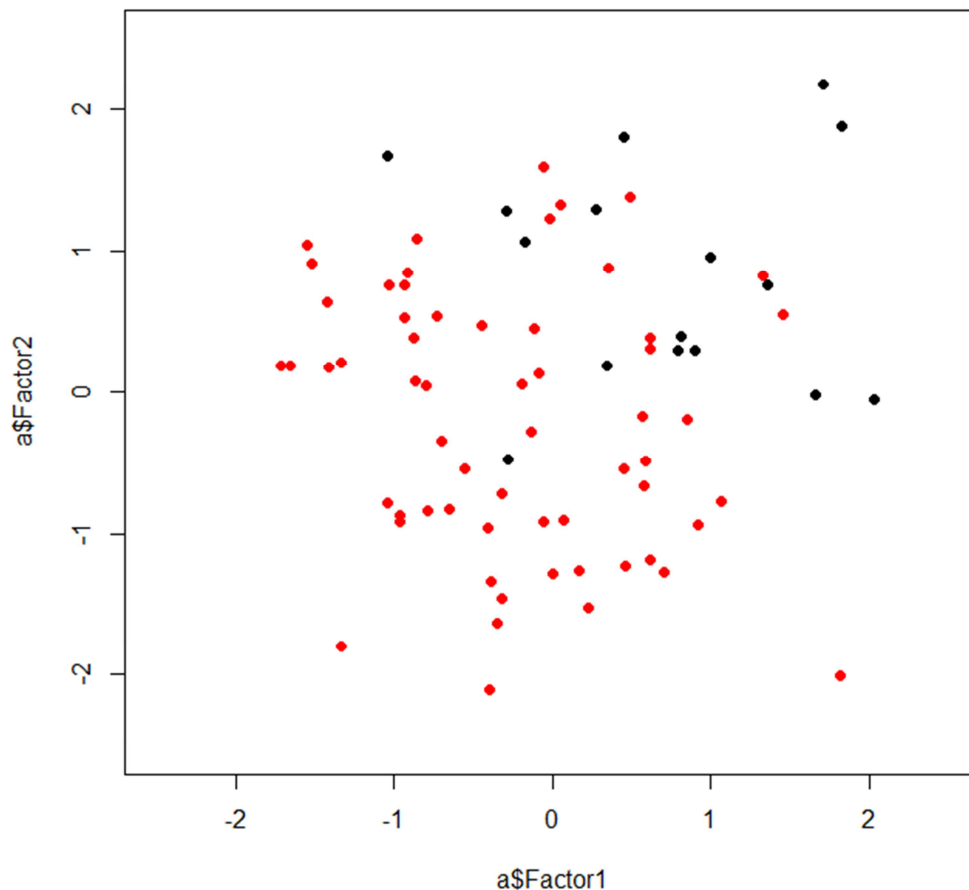
Variables	
Edad	48
SOFA total D0	10
Δ PESO D1	5
IVT _{T_{SVI}} D1	14.3
e´septal D1	11.9
E/e´septal D1	6.2
TAPSE D1	18
PAM D1	76
Dosis de NA D1	$\text{Log}_{10}(0.39)$
E/e´media D1	5.45
Lactato D1	$\text{Log}_{10}(3.18)$
E/e´lateral D1	$\text{Log}_{10}(4.85)$
VM	1.00

En este individuo se muestra el valor del factor 1 y 2:

Factor1	Factor2
-1,550	1,039

La nube de puntos de los individuos de nuestro estudio en el día 1 en relación con el valor de ambos factores se muestra en la Figura 48. Se representa en rojo los pacientes que sobrevivieron al alta de UCI y en negro los individuos que fallecieron. Los no supervivientes presentaban puntuaciones más altas en los dos factores.

Figura 48. Diagrama de dispersión del valor de los factores en el día 1. Supervivientes y fallecidos en UCI.

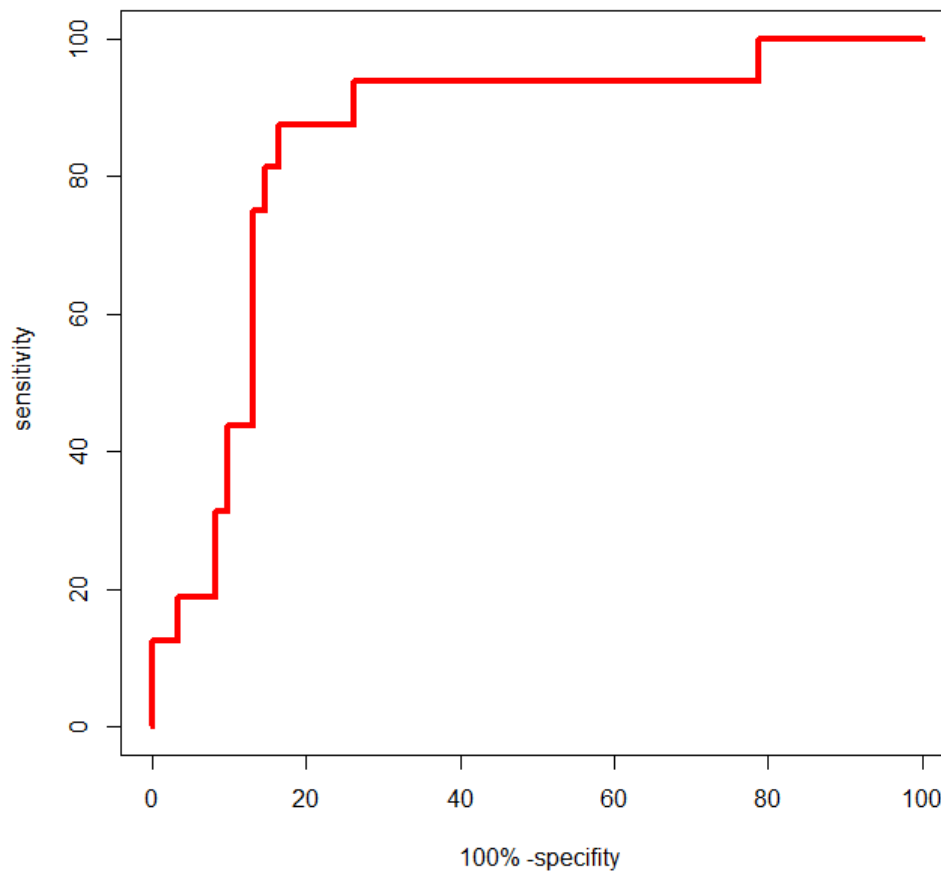


Un paciente no se encuentra representado en el gráfico por presentar valores de (3, -1.1). En el eje de ordenadas se representa el factor clínico y de ventrículo derecho y en el de abscisas el factor de disfunción diastólica. Los factores 1 y 2 se representan en una escala estandarizada. Color rojo: representación de supervivientes; color negro: representación fallecidos.

Con el ACP se realizó un modelo predictivo de muerte, este modelo estimado presenta un área bajo la curva ROC de 0.85 con S 87% y E 84% (Figura 49)

	Estimación	Error Estándar	OR	IC 95% OR	p
Intercept	-2.193	0.509			<.0001
Factor1	1.163	0.378	3.201	1.52-6.72	0.001
Factor2	1.691	0.515	5.429	1.97-14.92	0.001

Figura 49. Curva ROC del modelo de regresión logística para predecir mortalidad en UCI.



6. DISCUSIÓN

Ante los diversos objetivos planteados y la extensión de los resultados expuestos, la discusión se articula en una serie de apartados definidos.

En primer lugar se discuten las principales características de la muestra global del estudio para seguidamente profundizar en el análisis descriptivo de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis (DMIS), así como su incidencia, tanto de estudios previos como la referida en este trabajo, la aplicación de los resultados a toda la población en riesgo, y reproducibilidad de las variables.

En segundo lugar, se analizan las diferentes variables ecocardiográficas en relación con la ventilación mecánica.

Posteriormente, se valora la asociación de DMIS con los biomarcadores cardíacos BNP y Tnl. Se describe la relación del BNP en tres análisis multivariantes. El objetivo es obtener un sistema predictivo ajustado de disfunción sistólica de VI con un valor diagnóstico claro, sencillez de uso y justificar los modelos de regresión elegidos.

Así mismo, se describe el análisis de los componentes principales para identificar factores independientes relacionados con la mortalidad en UCI de forma precoz.

Finalmente se comentan las principales limitaciones del trabajo que han podido influir en los resultados finales.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA OBJETO DE ESTUDIO

Los pacientes incluidos en la muestra forman parte de la población de una UCI médico-quirúrgica de un hospital terciario que admite todo tipo de pacientes críticos, incluidos neurocríticos, politraumatizados y enfermos cardiológicos graves, y es por ello representativa de la población de pacientes sépticos atendidos en UCIs españolas.

Los principales datos demográficos expuestos en el apartado de resultados son superponibles a los de otros registros de pacientes críticos que se mencionan en el presente capítulo. La mayoría de los pacientes incluidos cumplían criterios de shock séptico (SS) al ingreso, con mediana de edad de 62 años, mayor proporción de varones, gravedad medida a través de la escala APACHE-II de 23 puntos y estancias en UCI en torno a 10 días. Se observa una importante proporción de pacientes (66%) que precisaron VMI durante su evolución. En cuanto a su origen, la mayoría provenían del Servicio de Urgencias y en menor proporción de plantas de hospitalización de nuestro centro, con predominio de pacientes médicos.

El estudio de las características microbiológicas de los diferentes tipos de infección, muestra un importante número de infecciones comunitarias, siendo el foco abdominal seguido de la neumonía, las infecciones más frecuentes. La presencia de un microorganismo causante, se documentó en el 73,4% de los casos, con mayor proporción de bacterias *Gram* negativas. Cabe destacar la alta proporción de tratamiento empírico correcto en los pacientes con resultados microbiológicos positivos (81,2%), lo que ha sido relacionado con un aumento en la supervivencia de este tipo de enfermos (159).

Tanto la mortalidad intra-UCI y hospitalaria como a los 90 días, presentan valores inferiores o similares a otros estudios realizados en pacientes críticos (15, 160, 161). La mortalidad en UCI fue de 23%, valor inferior al de registros previos y de acuerdo con la tendencia mundial en los últimos años, en línea con un reconocimiento más temprano de los pacientes sépticos, un mejor conocimiento de la fisiopatología y avances en los tratamientos: uso temprano de antibióticos, administración más correcta de fluidos, inicio del tratamiento vasopresor y soporte de órganos (3). Casi la mitad de las muertes se produjeron en los primeros cinco días de tratamiento debido a fracaso multiorgánico en la mayoría de los casos. Todos los pacientes que fallecieron presentaron en el momento del ingreso criterios de shock séptico y necesidad de VMI durante su estancia. Los no supervivientes

mostraron también mayor edad al ingreso, valores de lactato superiores y gravedad más elevada medida con la escala APACHE-II y con la puntuación SOFA en todos los días de análisis del estudio. El tratamiento antibiótico empírico correcto, no se asoció a descenso en la mortalidad.

En relación con el tratamiento de resucitación con fluidos y vasopresores, todos los pacientes fallecidos en UCI recibieron noradrenalina (NA) para intentar restaurar la presión de perfusión, y a pesar de ello y de recibir dosis más altas presentaron menor PAM que los supervivientes. La infusión de líquidos fue similar en supervivientes y fallecidos en el día 1, sin embargo el balance positivo de líquidos acumulado y el aumento de peso (registrado en la cama del paciente) fue más marcado en los que fallecieron. El incremento de peso fue mayor en los no supervivientes en UCI en todos los días estudiados. El balance acumulado de líquidos a los ocho días del ingreso ha sido relacionado con la mortalidad en una cohorte de pacientes sépticos (90) y un balance hídrico negativo presenta menor riesgo de complicaciones durante su ingreso en UCI (162).

Los pacientes fallecidos mostraron menor PAM con dosis mayores de vasopresores y lactato más elevado, en el primer día de estudio, que los supervivientes. Sin embargo, la PAM es un parámetro poco sensible en la detección de la perfusión en los tejidos y un valor normal de PAM no excluye la presencia de hipoperfusión (163, 164). En nuestra serie, los pacientes fallecidos presentaron en el día 1 $SvcO_2$ bajas ($66\pm 13\%$) concomitantes con valores de lactato superiores a 4 mmol/l. Todo ello sugiere la existencia de hipoperfusión tisular en los fallecidos. En la práctica clínica, la presencia de $SvcO_2 < 60\%$ en una población general de pacientes críticos se asocia a mayor mortalidad (165). En el día 3, la $SvcO_2$ fue superior al 70% en los fallecidos, lo que sugiere pobre utilización de O_2 tisular por shunt periférico, heterogeneidad de la perfusión tisular o fallo bioenergético celular, ya que persistían valores de lactato elevados (166).

Sin embargo, la $SvcO_2$ en los días 1 y 3 fue significativamente mayor en los supervivientes, con niveles de lactato arterial inferiores a 2 mmol/l que sugieren una mejor utilización de O_2 en los tejidos en estos pacientes. En cualquier caso, la relación de los cambios del GC y de la $SvcO_2$ no es lineal sino hiperbólica, de modo que un pequeño descenso de la SvO_2 puede representar un descenso comparativamente mayor del GC, motivo por lo que este parámetro no es un buen indicador del GC (167).

Desafortunadamente, no fue registrado el gap veno-arterial de PCO_2 , que con todas sus limitaciones, podría haber contribuido a clarificar esta paradoja de nuestros datos, los cuales reflejan con seguridad la gran dificultad de interpretación de los parámetros globales de perfusión, oxigenación y metabolismo tisular utilizados en la práctica clínica en el tratamiento de la sepsis.

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA

En el presente estudio se han estudiado los pacientes que cumplían criterios de SG y SS de forma global y se han analizado de forma independiente los hallazgos de las diferentes variables de la ETT según el diagnóstico al ingreso. Para ello es fundamental identificar no sólo a los más graves, sino también a los pacientes con SG que pueden presentar similar potencial en cuanto a existencia o aparición de disfunción miocárdica aunque no precisen vasopresores en su resucitación.

En el capítulo de introducción se expone la falta de consenso en lo que respecta a la definición de DMIS y a los diferentes tipos que se pueden presentar. El hecho de que no exista un criterio universal para establecer evaluaciones comparativas entre estudios, también exige que los datos deban interpretarse con cautela. Para evitar dificultades de interpretación, se han tomado las definiciones de las Guías internacionales para el diagnóstico de disfunción cardíaca de la población general (59), no de una cohorte de pacientes seleccionados. Por ello es fundamental su estudio con una descripción que englobe sus distintas variantes.

En la revisión bibliográfica realizada no se ha encontrado ningún estudio publicado que describa el espectro de la disfunción miocárdica en el paciente séptico realizado en las UCIs españolas. En nuestro conocimiento éste es además el primer estudio en este tipo de pacientes que analiza la función cardíaca biventricular en tres días diferentes durante la primera semana de evolución del proceso séptico.

La presencia de DMIS en nuestro estudio se documentó en la mitad de los pacientes en los días 1 y 3 (50% y 47% respectivamente) con una frecuencia menor, del 43%, en el día 7. Esta incidencia es más baja que la documentada en las primeras 24h de ingreso por el grupo de Pulido y cols en el año 2012 en La Clínica Mayo (64%) en una cohorte de pacientes con características epidemiológicas similares (54).

Disfunción diastólica de ventrículo izquierdo (DDVI)

Precisamente, al analizar la distribución del espectro de los diferentes tipos de DMIS, se observa que la disfunción miocárdica más frecuente es la DDVI presente en el 40% de los pacientes estudiados en todos los días de este trabajo. Al igual que en el estudio de Pulido y cols, ningún paciente presentó un patrón restrictivo (grado III) de disfunción diastólica en el día 1, con una frecuencia ligeramente superior del patrón pseudonormal (grado II) en nuestra serie. Esta característica es la primera diferencia que encontramos con otras patologías cardíacas como la cardiopatía isquémica, que presenta de forma frecuente disfunción diastólica con grados II y III. La incidencia y el espectro de DDVI muestra resultados similares al grupo de Brown y cols (87) que realizan estudios ecocardiográficos en el primer día de ingreso en UCI de pacientes sépticos. Aunque este tipo de disfunción fue más frecuente en los pacientes diagnosticados de SS, su frecuencia no fue significativamente diferente comparada con el grupo de pacientes con SG.

La presencia de DDVI se asoció a mayor mortalidad en UCI tanto en el global de pacientes como en el subgrupo de pacientes con SS. Su relación con la mortalidad no pudo ser demostrada en los dos estudios anteriores

mencionados (54, 87), aunque otros trabajos que no analizan los diferentes grados de disfunción diastólica, han demostrado una mayor mortalidad de los pacientes que presentan valores más bajos de la velocidad de la onda e', característica intrínseca de la disfunción diastólica (5). La velocidad de la onda e' ha demostrado ser un parámetro con poca dependencia de la precarga (168). Esta característica es relevante ya que en la sepsis las presiones de la AI y del VI pueden mostrar variaciones importantes en respuesta a la administración de fluidos. En nuestro estudio, los pacientes que fallecieron presentaron velocidades de la onda e' significativamente más bajas en todas las zonas analizadas por DTI (el lado septal, lateral y media del anillo mitral) en los días 1 y 3, tanto en el global de pacientes como en el subgrupo de SS. Valores más bajos de la velocidad de la onda e' han sido relacionados con mayor mortalidad en otras patologías cardiovasculares (36, 75, 76). También puede tener un valor pronóstico relacionado con la mortalidad en la sepsis.

Los diferentes grados de la DDVI no se relacionaron con la edad, ni con mayor gravedad evaluada a través de la escala APACHE-II.

Los pacientes que mostraron un patrón pseudonormal (DDVI grado II) en el primer ETT, correspondiente al día 1 (tiempo de evolución medio desde el ingreso en UCI de 16 horas), habían precisado una administración de fluidos mayor durante su resucitación inicial, pero sin diferencias significativas comparados con los pacientes sin disfunción diastólica o patrón de alteración de la relajación (grado I). Tampoco se observaron diferencias significativas en el balance hídrico en relación con el grado de disfunción diastólica ni con la presencia de ésta. Estos datos son relevantes, ya que el presente trabajo es el primero que analiza la relación entre la administración de líquidos y el balance acumulado con los grados de la función diastólica. El grupo de Pulido y cols (54) tampoco encontró relación entre la administración de fluidos y la presencia de DDVI que se ha asociado a una mala tolerancia a la expansión con fluidos (169). También es conocido que la administración excesiva de líquidos puede contribuir a la aparición con mayor frecuencia de otras

entidades como el SDRA, síndrome compartimental, coagulopatía y edema cerebral (170-173). En esta cohorte no se ha encontrado asociación entre la presencia de disfunción diastólica, ni de la gravedad de ésta en el día 1, con el volumen de fluidos administrado durante la resucitación, ni con el balance acumulado. Además el tratamiento vasopresor tampoco se asoció con la DDVI. En los pacientes con grados más severos de disfunción diastólica en el día 1 no fueron administradas dosis más altas de vasopresores. Estos hallazgos sugieren que la DDVI es independiente del tratamiento vasopresor y de la necesidad de fluidos administrados en su resucitación inicial.

En la tabla 45, se muestran siete estudios observacionales donde se analiza la función diastólica de VI con el DTI.

Tabla 45. Estudios observacionales en cohortes de pacientes sépticos que evalúan la función diastólica de VI mediante DTI.

	DDVI (%)	Pacientes (N)	Diagnóstico (parámetro utilizado)
Etchecopar- Chevreuil y cols, 2008 (71)	20	35	Onda e´lateral < 8.5 cm/s
Landesberg y cols*, 2012 (5)	50	106	Onda e´septal < 8 cm/s
Landesberg y cols*, 2014 (53)	54.6	262	Onda e´septal < 8 cm/s
Mokart y cols*, 2007 (174)	40	45	Onda e´lateral < 10 cm/s
Mourad y cols*, 2014 (51)	45.8	72	Onda e´lateral < 8 cm/s
Pulido y cols, 2012 (54)	36.8	106	Onda e´lateral < 10 cm/s
Sturgess y cols*, 2010 (49)	57.1	21	Onda e´septal < 8 cm/s

VI: ventrículo izquierdo; DTI: imagen de Doppler tisular; *: estudios donde la disfunción diastólica de VI se asoció con mayor mortalidad; DDVI: disfunción diastólica de VI; n: número de pacientes; (): cita bibliográfica

Aquellos estudios que diagnosticaron la DDVI mediante la velocidad de la onda e´ septal pueden presentar incidencias mayores que aquellos donde el diagnostico está basado en la onda e´ lateral o en la media del anillo ya que el septo interventricular puede mostrar velocidades más bajas en pacientes con movimiento paradójico del septo por sobrecarga de volumen, o por sobrecarga de presión (35). Por otra parte estos estudios fueron realizados sobre cohortes de pacientes sépticos en un alto porcentaje de ellos

conectados a ventilación mecánica invasiva (VMI) y los datos de las presiones respiratorias no han sido comunicadas en ninguno de los estudios analizados. En nuestro trabajo de tesis se diagnosticó la DDVI según las Guías de práctica clínica actuales (35) y utilizando los mismos valores de velocidades de la onda e' por DTI que el estudio de Pulido y cols en la Clínica Mayo, hallándose una incidencia similar (54).

Disfunción sistólica de ventrículo izquierdo (DSVI)

La DSVI en el día 1, se documentó en 17 pacientes (18%), y se asoció en más de la mitad de ellos (n=12) a DDVI. La asociación de ambas disfunciones del VI ha sido descrita tanto en pacientes con cardiopatía isquémica como sépticos (54). Al analizar los pacientes con DSVI en el día 1, la disfunción sistólica biventricular se presentó en el 59% (n=10), presentaron disfunción sistólica y diastólica de VI el 18% (n=3) y mostraron disfunción aislada de la función sistólica de VI el 23% (n=4). Las tres disfunciones (DSVI, DDVI y DSVD) se asociaron en el 50% (n=9) de los pacientes con disfunción sistólica de VI en el día 1.

A diferencia de la DDVI, la frecuencia de aparición de DSVI se modificó en relación con el día de su evaluación. En el día 3 se diagnosticó solamente en 8 pacientes (10%) y estaba resuelta en todos los individuos que habían sobrevivido a los siete días de ingreso en UCI. La incidencia de DSVI en nuestro trabajo es claramente inferior a la reportada en registros internacionales previos de los últimos años (54, 87, 90). La menor frecuencia de DSVI en el día 3, puede guardar relación con el uso de inotrópicos (dobutamina y/o levosimendan) iniciados tras la realización de la ETT en el día 1, si el médico responsable del paciente lo consideró necesario en su resucitación. Por este motivo, se discuten a continuación los hallazgos descritos en el día 1 en relación con los registros internacionales previos.

En nuestro trabajo, la presencia de DSVI se asoció a mayor mortalidad intraUCI en el global de los pacientes y en el grupo de shock séptico (SS). Durante varias décadas después del estudio seminal de Parker y cols (28) y

en consonancia con sus resultados, se pensó que la disminución de la FEVI era un mecanismo protector en la sepsis al asociarse a mayor supervivencia (19, 55, 68, 69). Este estudio inicial (28) se realizó en una pequeña cohorte de pacientes sépticos (n=20), y además el tratamiento de resucitación de la sepsis era muy diferente en aquella época con respecto al que se practica en el momento actual. Similares consideraciones pueden hacerse en relación a estudios posteriores. Hoy en día, tras la publicación de las Guías de la “*Campaña Sobrevivir a la Sepsis*” (16), el tratamiento vasopresor debe ser iniciado tras una administración previa con fluidos de al menos 20 ml/kg, se ha avanzado mucho en la detección temprana de la sepsis, en el tratamiento antibiótico precoz, el ajuste de volumen de fluidos y del uso de vasopresores durante la resucitación, junto a la comprensión y tratamiento de todas las alteraciones fisiopatológicas responsables del cuadro séptico. Un estudio actual realizado por Micek y cols (90) encuentra un aumento de la mortalidad en los individuos que presentan DSVI. Lo mismo sucede en nuestro trabajo, por lo que no podemos concluir que la DSVI sea un factor protector como se describió hace 30 años (28).

Al igual que en el reciente estudio de Micek y cols en 2013 (90), la presencia de DSVI en el día 1 no se asoció a mayor administración de fluidos, ni a un balance hídrico acumulado más positivo.

Al analizar el tipo de paciente que desarrolló DSVI, se observa que la incidencia es significativamente mayor en el grupo diagnosticado de SS, comparado con los diagnosticados de SG. Todos los pacientes con SS recibieron NA durante su resucitación y el diagnóstico de DSVI se asoció con dosis más altas del tratamiento vasopresor en el día 1. Es conocida la asociación de la DSVI y la postcarga del VI (175). La dosis del tratamiento vasopresor en los días 1 y 3 se asoció a mayor mortalidad en UCI en el global de pacientes.

La asociación de DSVI y el tratamiento vasopresor es coherente con la descripción de los trabajos de Vieillard-Baron y cols (19, 73, 169) que

señalaron que la incidencia de la DSVI podría tener relación con el momento de realización de la ETT a lo largo del episodio séptico. Según estos autores, la disfunción sistólica del VI sería un hecho universal en el shock séptico, pero quedaría enmascarada inicialmente en los pacientes más graves que cursarían con mayor vasodilatación periférica y en consecuencia con una menor postcarga ventricular izquierda. La influencia del uso de vasopresores en el periodo de resucitación inicial y durante el periodo de estabilización ejercerían un efecto de desenmascaramiento de la DSVI latente al incrementar la postcarga. Esta hipótesis permite conciliar los hallazgos del trabajo seminal de Parker (28) y otros más recientes (90). Este dato debe ser tenido en cuenta al comparar la incidencia de DSVI en los diferentes estudios.

Además es conocido que el análisis de la función ventricular izquierda mediante la determinación de la FEVI está influenciado por la postcarga y la precarga (175, 176). Vieillard-Baron y cols (19) realizaron análisis de la función sistólica del VI entre los tres y cinco días del comienzo del episodio séptico y encontraron una incidencia de DSVI de hasta 60%, muy superior a la nuestra (18% y 10% en los días 1 y 3 respectivamente). Sin embargo en sus trabajos no se refieren posibles factores de confusión como pueden ser la administración de fluidos, la dosis del tratamiento vasopresor, la incidencia DSVD, ni los parámetros de ventilación mecánica por lo que no es posible comparar estos resultados con los encontrados en nuestro trabajo.

Vieillard-Baron (104) describió dos características intrínsecas de la DSVI, por otra parte ya conocidas, que se han podido confirmar en este trabajo de tesis. La primera, es que es aguda y reversible en los primeros diez días de la sepsis. La realización de tres ecografías seriadas durante los primeros siete días de ingreso en UCI, indican su mayor frecuencia en el día 1 (primeras 16 h) encontrándose resuelta al final de la primera semana, donde persistió un único paciente con disfunción sistólica leve del total de los incluidos en el estudio. Hay que señalar sin embargo, que 10 pacientes habían fallecido al finalizar la primera semana de evolución, de los cuales cinco presentaban DSVI en el día 1.

La segunda característica, es que cursa con presiones de llenado de VI normales. La combinación del Doppler PW y DTI nos permite obtener la relación E/e' , que por el momento es considerada la mejor medida ecocardiográfica para estimar la PCP tanto en pacientes en respiración espontánea (84) como en ventilación mecánica (177). En sujetos normales las velocidades de la onda E y e' se incrementan proporcionalmente y el cociente E/e' no se modifica o se reduce. Sin embargo, en pacientes con alteración en la función diastólica, el aumento de las velocidades de la onda e' producido por situaciones de estrés, es menor que el aumento de la onda E mitral, con lo que el cociente E/e' se ve incrementado. El cálculo de la relación E/e' no mostró diferencias significativas entre los pacientes con y sin DSVI en el día 1 a pesar de que 12 pacientes de los 17 que tuvieron DSVI (70,6%) mostraron algún grado de disfunción diastólica concomitante. Se observó una ligera tendencia, no significativa, a relaciones E/e' septal más altas en los pacientes diagnosticados de DSVI. Algunos autores sugieren que la monitorización de la relación E/e' debería ser una guía para la administración de fluidos en los pacientes sépticos (20, 88, 178).

Vieillard-Baron (104) postula que la PCP podría ser normal en los pacientes con DSVI debido a la asociación de disfunción del VD. La ecocardiografía es una herramienta útil a pie de cama para el estudio de la función biventricular. En nuestro trabajo existe una fuerte relación de la función sistólica de ambos ventrículos, evaluada mediante el cálculo de la FEVI y TAPSE y parámetros independientes de precarga como la onda St y la onda S media. Todas las medidas empleadas en el análisis de la función sistólica biventricular han presentado una alta correlación entre sí. La relación de la FEVI con otras medidas de evaluación de la función sistólica del VD, como la fracción de acortamiento, se describió en 2008 (19). La DSVD y la discinesias del septo debida a sobrecargas de presión y/o volumen pueden presentar relaciones E/e' septal con valores más elevados en los pacientes con DSVI y relaciones E/e' lateral con valores normales. Por este motivo pensamos que el lado septal no debería ser evaluado de forma aislada para la estimación de la PCP de forma no invasiva en estos pacientes .

Podemos concluir que las características de la DSVI descritas hasta ahora en los pacientes sépticos han sido reproducidas en este trabajo.

Como se comentó en la Introducción, la FEVI es el parámetro más utilizado para cuantificar la función sistólica del VI. Sin embargo en los pacientes críticos tiene limitaciones ya que requiere la visualización del endocardio para su determinación y la ventana de imagen ecocardiográfica puede estar limitada por el uso de VMI, la PEEP elevada, tubos torácicos, drenajes y la posición del paciente que con frecuencia no puede girarse a decúbito lateral izquierdo con inclinación de 90° como en los gabinetes de ecocardiografía. Además no es un estimador útil de la función contráctil en situaciones que alteren la postcarga cardiaca (65).

En nuestro trabajo se ha encontrado una correlación alta entre la FEVI y la cuantificación de la función sistólica de VI con la onda S media del anillo evaluado por DTI. Un valor inferior de 7,75 cm/s mostro una alta sensibilidad del 87%, especificidad de 66% y un valor predictivo negativo de 96% de predecir FEVI baja. La onda S es una medida de fácil obtención, reproducible con poca variabilidad interobservador, independiente de precarga y sin necesidad de visualización de todos los bordes endocárdicos del VI. En nuestra serie la velocidad de la onda S no presentó correlación ($r=0.09$, $p=0.39$) con la dosis de vasopresores administrada. Este dato puede significar que la onda S es independiente de la postcarga del VI. No se encontraron diferencias en las velocidades de la onda S entre los supervivientes y fallecidos. La presencia de FEVI baja está influenciada por la dosis del tratamiento vasopresor y ésta puede ser la causa de su asociación con la mortalidad.

Los pacientes con función sistólica normal, mostraron valores de la integral velocidad-tiempo del tracto de salida de VI (IVT_{TSVI}) significativamente más elevados que los que presentaban DSVI. Como se ha mencionado, este parámetro es el único cálculo ecocardiográfico necesario para la estimación del índice cardiaco descrito por Evangelista y cols (108). Un IVT_{TSVI} menor de

16 cm arrojó un valor predictivo negativo de 95% de predecir DSVI. También es una medida de fácil obtención, reproducible con baja variabilidad intra e interobservador con mayor utilidad que la FEVI en los pacientes críticos. Además, en nuestra serie presentó una correlación baja con la dosis del tratamiento vasopresor ($r=-0.23$, $p=0.02$). En el día 1, los pacientes que fallecieron en UCI mostraron valores más bajos que los supervivientes de forma significativa, sin observarse diferencias en los días posteriores, presumiblemente debido a una corrección de la vasoplejía inicial con el tratamiento mediante fluidos y vasopresores. En los pacientes críticos, esta medida presenta más implicaciones clínicas que la FEVI, ya que al realizar una estimación no invasiva del gasto cardiaco, se pueden monitorizar los cambios en la administración de fluidos, y la respuesta al uso de inotrópicos de forma sencilla y reproducible.

Disfunción sistólica de ventrículo derecho (DSVD)

La incidencia de la DSVD en el día 1 fue del 21% y, como el resto de disfunciones, mostró una incidencia menor que la encontrada en otros registros internacionales descritos a lo largo de este trabajo (54, 67, 90). Su frecuencia evaluada mediante TAPSE fue mayor que con la onda St. Una explicación a este hallazgo es la influencia de la precarga y la postcarga en la medición del TAPSE. Se conoce que el VD tiene unas paredes más delgadas que las del VI y su respuesta al aumento en la postcarga es una dilatación aguda de la cavidad. Este puede ser un motivo por el que observamos una mayor frecuencia de disfunción ventricular derecha con el parámetro TAPSE que con la onda St, ya que esta última mide la velocidad de las fibras longitudinales miocárdicas y no el movimiento de la pared lateral del VD.

La incidencia de DSVD en nuestra serie fue diferente según el momento de su evaluación, siendo más frecuente en el día 1 (21%), con una incidencia posterior más baja del 18% y 10% en los días 3 y 7 respectivamente. En el día 1, en más de la mitad de los pacientes que presentaban DSVD, ésta se asoció con otra disfunción (DSVI o DDVI). Solo 5

pacientes presentaron disfunción sistólica aislada de VD. Se observó una mayor frecuencia de DSVD, aunque no significativa, en el grupo de individuos diagnosticados de SS en el momento del ingreso comparados con el grupo de SG.

La DSVD evaluada mediante TAPSE en los días 1 y 3 presentó un valor pronóstico relacionado con un aumento de la mortalidad en UCI en el total de los pacientes y en el grupo de SS. La evaluación de la función sistólica de VD con métodos diferentes a los empleados en la práctica médica actual también ha mostrado valor pronóstico en el estudio realizado en 68 pacientes por Vincent y cols (91). En nuestra serie los pacientes que fallecieron mostraron velocidades de la onda St más bajas que los supervivientes, aunque sin significación estadística. Estos hallazgos son similares a los descritos por Harmankaya y cols en 2013 (179).

A diferencia de los hallazgos encontrados en la DSVI y DDVI, los pacientes que presentaron DSVD evaluada mediante TAPSE sufrieron un incremento de peso y un balance de líquidos acumulado más positivo que el que los experimentaron los pacientes con función sistólica normal. Estos datos podrían explicarse por la mayor precarga-dependencia de la medida del TAPSE comparada con la onda St (95). Estos datos coinciden con los hallazgos descritos sobre los efectos que la sobrecarga de volumen produce en el VD, afectando a su remodelado y a la producción de discinesia del septo. En el estudio de la Clínica Mayo (54), no se estudió el balance acumulado, sino la administración de líquidos en las primeras 24h, y al igual que nuestro estudio, la DSVD no presentó relación con la administración de fluidos.

Uno de cada cinco pacientes de nuestra serie presentó DSVD en el día 1. Es conocido que en los pacientes que presentan DSVD se encuentra con frecuencia una patológica variación de presión de pulso (VPP) y ésta representa un signo falsamente positivo de precarga-dependencia. Por este motivo la monitorización no específica de la onda de pulso puede limitar su

uso en los pacientes con DSVD. En la mayoría de los casos la ecocardiografía puede identificar a esos pacientes no respondedores y evitar una sobrecarga de fluidos que se asocia a mayor morbi-mortalidad.

No conocemos ningún estudio que relacione la función sistólica de VD evaluada mediante TAPSE y onda St con los parámetros pautados de ventilación mecánica. A continuación se discuten los hallazgos de esta relación.

RELACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA Y LAS VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS.

La ventilación mecánica (VM) es un tratamiento necesario en la insuficiencia respiratoria del paciente crítico. Los diferentes modos de uso de la VM y la presión positiva intratorácica producen repercusiones cardiovasculares.

La insuflación mecánica del pulmón produce un incremento súbito en la presión distal de la vía aérea. Como resultado, la presión transpulmonar aumenta. Durante la inspiración el lecho capilar pulmonar se vacía y el llenado del VI aumenta. Al mismo tiempo, el aumento súbito en la presión transpulmonar incrementa la impedancia al flujo en la salida del VD.

Cuando la VM es usada juiciosamente en pacientes sin patologías cardiorrespiratorias previas, la presión intratorácica generada durante la insuflación del volumen corriente circulante, no tiene consecuencias hemodinámicas deletéreas. Sin embargo, la presencia de una enfermedad pulmonar que afecte al árbol bronquial distal, parénquima pulmonar, o ambos, puede inducir efectos hemodinámicos adversos, en especial cuando se requieren patrones respiratorios que utilizan altas presiones, hipercapnia permisiva o ambos y complicar su manejo ventilatorio.

En nuestro trabajo, dos de cada tres pacientes (67%) precisaron VM. El modo de ventilación más frecuentemente utilizado fue la ventilación asistida controlada por volumen (VC-CMV). Presentaron criterios de SDRA el

26,6% de los pacientes, siendo tratados con decúbito prono el 10%. El tratamiento inicial de la hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$) fue el decúbito prono y solamente se utilizó óxido nítrico en un paciente durante los primeros siete días de ingreso en UCI. En este trabajo no se analiza el efecto del decúbito prono a nivel cardíaco al ser un tratamiento empleado en solo 9 pacientes.

Los parámetros de VM fueron pautados por los médicos responsables de los pacientes. El protocolo de manejo ventilatorio incluye de manera general utilizar un volumen circulante igual o menor de 8 ml ajustado por el peso ideal (ml/kgi) y no sobrepasar una presión meseta inspiratoria de 30 cmH_2O . El análisis de los parámetros de VM muestra volúmenes corrientes más bajos en los pacientes ventilados en el día 7, comparados con los días 1 y 3, pero con valores medios de presiones *plateau* similares. Los niveles medios de PEEP pautada y PEEP total no presentaron diferencias a lo largo del estudio. La gasometría arterial muestra niveles de oxigenación similares todos los días del estudio con una PaCO_2 mayor en el día 7. Estos datos son reflejo de la evolución temporal de la patología respiratoria de los pacientes.

En términos generales, es conocido que en los primeros días de evolución de la sepsis, la distensibilidad pulmonar es mayor, no siendo precisa una reducción drástica de los volúmenes corrientes para mantener una presión meseta segura. Sin embargo la evolución de la enfermedad, incluye balance positivo de líquidos y en ocasiones daño alveolar difuso con microtrombosis a nivel capilar pulmonar, vasoconstricción hipóxica e hipercapnia, agravada a veces por el uso de ventilación protectora y empeoramiento de la distensibilidad del aparato respiratorio.

En nuestro estudio, los parámetros de VM pautados y las variables de monitorización no mostraron diferencias entre supervivientes y fallecidos en UCI al realizarse una pauta de ventilación protectora uniforme en el global de los pacientes. Sin embargo los no supervivientes presentaron mayor acidosis e hipoxemia con necesidades mayores de fracción inspirada de O_2 inhalada y

frecuencias respiratorias pautadas más elevadas. La acidosis inicial del día 1 fue corregida los días posteriores al incrementarse el volumen minuto, no presentando diferencias los supervivientes en sus valores de PCO_2 .

En condiciones normales, el VD bombea sangre a la circulación pulmonar, un circuito con baja presión, resistencias bajas y alta complianza. La función sistólica de VD es muy sensible al aumento de las resistencias vasculares pulmonares.

Desde el año 1977, se conoce que la hipertensión pulmonar (HTP) es un hecho universal en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). La HTP del SDRA es secundaria a vasoconstricción hipóxica, microtrombosis capilar, hipercapnia y compresión de los capilares alveolares producida por la presión positiva (133). Todos estos mecanismos generadores de HTP y de aumento de la postcarga de VD pueden conducir a un "*Cor Pulmonale Agudo*". En particular, la ventilación con presión positiva produce un incremento en la impedancia al flujo del VD y la PEEP puede incrementar la resistencia vascular pulmonar. Ambas producen un descenso de la precarga del VD, un incremento de su postcarga y un descenso de la postcarga del VI, proporcionales al aumento de la presión intratorácica.

Es conocido el efecto deletéreo que la VM con presiones respiratorias elevadas produce en el remodelado del VD. Se ha descrito una dilatación de su cavidad y cambios del septo interventricular, el cual se desvía hacia la izquierda al final de la diástole y al final de la sístole, lo que implica un movimiento paradójico del septo hacia el VI en la sístole. Estos cambios ecocardiográficos caracterizan el síndrome *Cor Pulmonale Agudo* que desde hace treinta años se relaciona con un aumento de la mortalidad en los pacientes sometidos a VM (180).

Jardin y cols (101) encontraron una relación de la incidencia del *Cor Pulmonale Agudo* con la Presión *Plateau*. En un estudio realizado con más de 350 pacientes, reportaron una incidencia del 30% de *Cor Pulmonale* en los pacientes que mostraban Presiones *Plateau* entre 27 y 35 cmH_2O que

aumentaba hasta el 60% en aquellos con Presiones *Plateau* superiores a 35 cmH₂O. Estos datos han sugerido para otros autores de su grupo, una pauta de VM protectora ajustada por la función sistólica del VD.

Autores franceses (181) han considerado que la evaluación de la función sistólica del VD debería realizarse de forma sencilla con ecocardiografía 2D valorando de forma cualitativa los cambios en el remodelado del VD descritos más arriba. Estos cambios en el remodelado han sido relacionados con parámetros ventilatorios. Estos autores proponen no sobrepasar una Presión *Plateau* de 27 cmH₂O para asegurar un buen funcionamiento del VD (103, 181).

En nuestro conocimiento no existe ningún estudio que relacione los parámetros ventilatorios de los pacientes críticos con la función sistólica de VD evaluada con las medidas cuantitativas recomendadas en la actualidad según las Guías de ecocardiografía para la evaluación del VD (95). Por este motivo se estudió la relación de los diferentes parámetros ventilatorios y gasométricos con la función del VD evaluada mediante TAPSE y onda St, en los pacientes conectados a VMI.

No hubo diferencias en los parámetros de VM pautados, ni en las presiones respiratorias, ni en las variables gasométricas en los días 1 y 3 entre los pacientes que presentaron DSVD evaluada por onda St o TAPSE y los pacientes con función sistólica de VD normal. En el día 7, sólo 2 pacientes del total de los conectados a VM, mostraron DSVD evaluada por ambos parámetros. En el día 7 la DSVD se relacionó con mayor acidosis, hipercapnia y presiones meseta más elevadas.

En este trabajo de tesis, estudiamos la relación de la Presión *Plateau* con la función sistólica de VD evaluada mediante TAPSE como se llevó a cabo en el estudio de Jardin (101). Se realizaron 147 estudios de pacientes en VMI. No se encontraron diferencias en el valor del TAPSE entre los pacientes con valores de presión *plateau* ≥ 27 cmH₂O y menores de 27 cmH₂O. Sin embargo los pacientes con presiones *plateau* con valores iguales

o superiores a 30 cmH₂O, presentaron valores significativamente inferiores de TAPSE que los pacientes con presiones inferiores a 30 cmH₂O. Hay que tener en cuenta que la incidencia de presión *plateau* \geq 30 cmH₂O de nuestra cohorte fue baja, solamente el 9% del total de los estudios realizados en pacientes ventilados.

Aunque en los pacientes sin patología pulmonar un aumento moderado del volumen corriente no produzca cambios importantes en la presión transpulmonar, en los pacientes con baja distensibilidad pulmonar un mínimo aumento en el volumen corriente puede producir grandes incrementos en la presión transpulmonar colapsando capilares alveolares y aumentando la postcarga del VD. En este caso, incrementos en el volumen corriente puede producir un aumento en la incidencia de la disfunción del VD, eso explica la fuerte relación entre la Presión *Plateau* utilizada para ventilar a nuestros pacientes y el desarrollo de *Cor Pulmonale* y DSVD. En nuestro trabajo la incidencia de DSVD fue baja probablemente influenciada por el uso de ventilación protectora en la mayoría de los pacientes.

Jardin y cols (182) describieron como el incremento de PEEP con valores superiores a 10 cmH₂O en pacientes con SDRA produce una disminución del gasto cardíaco relacionado con sobrecarga de VD con desplazamiento del septo interventricular. Para el estudio de la posible influencia de la PEEP en la función sistólica de VD, se clasificaron los pacientes en tres grupos: sin conexión a VM; con PEEP de 5-10 cmH₂O y PEEP mayor de 10 cmH₂O. Esta categorización arbitraria, refleja la realidad clínica de los pacientes sépticos, compuesta por un porcentaje de pacientes que no precisan conexión de VMI durante su resucitación y otros, probablemente los más graves, los conectados a VMI, utilizándose PEEP mayores de 10 cmH₂O en aquellos que presentan hipoxemias más severas. El análisis de estos tres grupos concluyó que ni el uso de PEEP ni su nivel se asociaron a mayor DSVD evaluada mediante el TAPSE, ni con la onda St en ninguno de los días analizados. La explicación de este hallazgo podría encontrarse en el hecho de que los niveles de PEEP medios utilizados no han

sido altos en la mayoría de los pacientes, así como en la probable adecuación de los niveles de PEEP al grado de colapso alveolar. Además el estudio de Jardin y cols (182) fue realizado cuando no se conocía la importancia de la reducción del volumen corriente y su efecto en la distensibilidad pulmonar, en esa época era característica la ventilación de estos pacientes con volúmenes superiores a 10 ml/kg, en los cuales ese volumen induce sobredistensión que se agrava al aumentar progresivamente la PEEP sin reducir el volumen corriente (183). En efecto, cuando el nivel de PEEP aplicado mantiene el reclutamiento alveolar producido durante la inspiración, la repercusión en la presión transpulmonar es mucho menor que si por el contrario induce sobredistensión e incremento significativo de la presión transpulmonar y no produce DSVD (184). Los resultados sugieren la aplicación de un nivel adecuado de PEEP.

En la Guía de ecocardiografía para la evaluación de la función diastólica (35), se aconseja, en los pacientes con patologías pulmonares, no utilizar los datos de las velocidades septales de forma aislada, debido al posible aumento de las presiones respiratorias. Se conoce que en los pacientes que presentan HTP secundaria a patología pulmonar, parenquimatosa o vascular, es decir con etiologías no cardíacas de HTP, la utilidad de la velocidad de la onda e' septal y de la relación E/e' septal es limitada, ya que la contribución del VD a las señales de velocidad septal puede causar una reducción de ésta (185). Por ello, se analizó la posible influencia de la PEEP en las velocidades de la onda protodiastólica del DTI en el lado lateral y septal.

Se analizaron los valores del DTI en los tres grupos de pacientes mencionados anteriormente para el análisis de la DSVD y su relación con la PEEP (sin PEEP, con PEEP 5-10 cmH₂O y con PEEP > 10 cmH₂O). Se observó una mayor velocidad de la onda e' lateral no significativa en el grupo de pacientes en VMI con PEEP > 10 cmH₂O. Esto podría explicarse por la reducción de la postcarga y los cambios en la precarga del VI que produce la PEEP, que disminuyen el trabajo del VI. Estos cambios producirían un

aumento en la velocidad de la onda e' lateral al presentar menos trabajo en el llenado del VI, mostrando una mejor relajación de las fibras longitudinales laterales del VI. Estudios clínicos realizados en pacientes con hipertensión pulmonar han demostrado un aumento de la velocidad de la onda e' lateral con cambios en la precarga (186, 187).

Cualquier tratamiento que induzca un descenso de la resistencia vascular pulmonar revierte el patrón de llenado del VI y las velocidades de la onda e' lateral aumentan, estos cambios han sido propuestos en las Guías de ecocardiografía para la evaluación de la función diastólica, para la monitorización en el tratamiento médico y quirúrgico de la hipertensión pulmonar (185).

Asumiendo que la VM de los pacientes críticos más graves, tiene efectos sobre el corazón y que la función del VD refleja el estado pulmonar del paciente, se debe monitorizar la función del VD tras realizar cambios en los parámetros del respirador (103).

En nuestro trabajo, una ventilación mecánica que utilizó en promedio volumen circulante no superior a 8 ml/kgi, intentando evitar la PEEP intrínseca y ajustando la PEEP al intercambio de gases y a la mecánica pulmonar, no sobrepasando una Presión *Plateau* de 30 cmH₂O es segura y no produce DSVD, que como se ha expresado más arriba mostró un valor pronóstico al asociarse con mayor mortalidad en nuestros pacientes.

RELACIÓN DE LA FUNCIÓN CARDIACA Y BIOMARCADORES: BNP Y Tnl.

Se discute el análisis de ambos biomarcadores cardiacos, BNP y Tnl de forma independiente.

Péptido natriurético cerebral : BNP

El BNP es un parámetro de sobrecarga ventricular. La disfunción cardiaca que más impacto ha tenido con los niveles plasmáticos de BNP ha sido la disfunción sistólica de VI. Para ello, se evaluó mediante el cálculo de la FEVI por el método de Simpson modificado según las recomendaciones actuales del año 2015 (59). Los pacientes que presentaron DSVI en los días 1 y 3 mostraron concentraciones plasmáticas significativamente mayores que aquellos con función sistólica de VI normal (938 vs 270 pg/ml en el día 1 y 1191 vs 222 pg/ml en el día 3).

Una concentración plasmática mayor de 400 pg/ml en el día 1 presenta una sensibilidad del 82%, especificidad del 68% y VPN del 95% para identificar DSVI en el día 1 y sensibilidad del 87%, especificidad del 67% y VPN del 98% para identificar DSVI en el día 3. Estos datos sugieren que el BNP podría ser un marcador útil y rápido en las primeras horas de evolución de la sepsis para excluir DSVI, y puede tener implicaciones terapéuticas.

La asociación de la DSVI con niveles plasmáticos más elevados de BNP en el SS fue descrito por Charpentier y cols en 2004 (4) tras evaluar en 34 pacientes la fracción de acortamiento del VI en los primeros cuatro días de evolución. Este método no está recomendado en el momento actual al no representar de forma correcta la función global del VI en algunos pacientes (59). Post y cols describieron en 2008 (127) la asociación entre la DSVI evaluada mediante la FEVI y la elevación de los niveles de BNP. En su estudio, al igual que en el presente trabajo la DSVI se asoció a mayor mortalidad. Estos autores realizaron los estudios ecocardiográficos entre los días 3 y 5 de ingreso en la UCI y no se tuvieron en cuenta posibles factores de confusión en la aparición de DSVI como la dosis del tratamiento

vasopresor, uso de inotrópicos, administración de fluidos durante la resucitación y la función del VD, todos ellos analizados en nuestro trabajo.

Además, desde la publicación de la *Campaña de Sobrevivir a la Sepsis*, los pacientes que presentan $SvcO_2$ baja tras realizar una resucitación con fluidos adecuada, se recomienda valorar el inicio de tratamiento inotrópico con dobutamina (16). Los estudios anteriores no reflejan el uso de inotrópicos y su posible relación con la concentración de BNP.

La presencia potencial de DSVI en el shock séptico ha sido reconocida indirectamente en las recomendaciones de la *Campaña Sobrevivir a la Sepsis* (16). Tras haber realizado una resucitación con fluidos adecuada, en los pacientes con $SvcO_2$ baja, se recomienda valorar el inicio de tratamiento inotrópico con dobutamina. Los estudios referidos no reflejan el uso de inotrópicos ni su posible relación con la concentración de BNP.

En nuestro trabajo sólo 10 pacientes recibieron inotrópicos. La DSVI fue conocida por el médico responsable del paciente tras la realización de la ETT y la decisión de su administración fue valorada de forma individual según su situación clínica independientemente y sin conocimiento de la concentración plasmática de BNP. El uso de inotrópicos se asoció a un descenso significativo de la concentración de BNP en respuesta a la disminución de la tensión de las fibras miocárdicas y a la normalización de la FEVI en la mayoría de los pacientes en el día 3. Sólo un paciente no mostró descenso de la concentración de BNP con el uso de inotrópicos, el cual presentaba una concentración plasmática inicial baja (215 pg/ml) en el día 1.

La concentración plasmática de BNP presenta una clara correlación con el tratamiento vasopresor empleado en el día 1. Adicionalmente, la dosis de noradrenalina administrada en este día mostró una correlación alta y significativa con la concentración plasmática de BNP en el día 3 ($r=0.62$). Este dato es importante y debe ser considerado en los estudios que analizan a los pacientes en los primeros días, porque la concentración de este biomarcador podría estar influenciada por el tratamiento vasopresor inicial y no sólo por el

grado de disfunción cardiaca. Esta relación no ha sido descrita anteriormente y puede haber sido relevante en alguno de los trabajos que han estudiado, los niveles de BNP en los pacientes durante los primeros cuatro días de evolución (4, 49, 127).

Sin embargo, la relación de la DSVI y el BNP no ha podido reproducirse con la disfunción del ventrículo derecho. Los pacientes que presentan valores de TAPSE inferiores a la normalidad muestran concentraciones plasmáticas más elevadas de BNP comparados con los que tienen un funcionamiento normal (525 vs 279 pg/ml) pero sin diferencias significativas. Se ha descrito un aumento en la concentración plasmática de péptidos natriuréticos segregados en las cavidades derechas del corazón en los pacientes con hipertensión pulmonar, la cual no excede de 500 pg/ml (131).

El biomarcador BNP no se asoció a los diferentes grados descritos de función diastólica de VI. La DDVI ha sido ampliamente estudiada en patologías diferentes a la sepsis, como la cardiopatía isquémica o la insuficiencia cardiaca y en ellas la concentración plasmática de BNP mayor de 200 pg/ml se ha relacionado con DDVI (188), incluso un valor inferior a 100 pg/ml descarta patología cardiaca aguda en los Servicios de Urgencias de los pacientes con disnea (119, 189, 190).

Nuestra cohorte de pacientes sépticos, al igual que el estudio de Pulido y cols (54) realizado en la Clínica Mayo, presenta grados leves de DDVI y ningún paciente mostró un patrón restrictivo (grado III). Es conocido que la concentración plasmática de los péptidos natriuréticos es mayor a medida que avanza el grado de afectación de DDVI (191), reflejo del aumento de la tensión telediastólica sobre la pared ventricular (114) y de la necesidad de contrarrestar la retención de sodio y el efecto antidiurético de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (192). Aunque la DDVI estuvo presente en el 40% de los pacientes, su incidencia corresponde a estadios no avanzados.

Además, hay que recordar que los pacientes con función diastólica normal presentan concentraciones plasmáticas de BNP elevadas, en rango similar a los individuos con algún grado de disfunción. Estos resultados se pueden deber a la complejidad del paciente crítico y a las disfunciones orgánicas que coexisten en ellos como se ha reportado en este trabajo (renal, hepática, cardiovascular).

En los pacientes críticos, la concentración plasmática de BNP puede verse afectada por la edad avanzada, el sexo femenino, el balance hídrico muy positivo y la alteración de la fracción de excreción glomerular (193). Este péptido presenta una vida media de 20 minutos y se metaboliza rápidamente por vía del receptor de péptido natriurético de tipo C, una endopeptidasa plasmática y por la excreción renal. Sin embargo el aclaramiento plasmático del NT-proBNP es más lento y puede incluso existir un nivel elevado en los pacientes críticos con ecocardiografía normal (194). Este marcador ha sido relacionado con la función diastólica en diferentes estudios (122, 195, 196) y a diferencia del BNP, permanece elevado en plasma durante mayor tiempo.

La estimación de las presiones de llenado del VI evaluadas mediante la relación E/e' no se asoció con las concentraciones plasmáticas de BNP, en ninguno de sus análisis (septal, lateral, ni media del anillo) a diferencia de otras cohortes diferentes (118). La relación E/e' ha demostrado ser el mejor parámetro no invasivo para estimar las presiones de llenado del VI.

En los pacientes críticos existe una pobre correlación entre los péptidos natriuréticos de tipo B y la PCP (123, 124). Esta podría explicar la falta de relación de la concentración plasmática de BNP con la variable E/e' en nuestros pacientes. En nuestro estudio, la incidencia de la relación E/e' elevada fue baja. Se debe tener presente que aunque la DDVI es una entidad frecuente en nuestra cohorte, la disfunción miocárdica descrita en la sepsis por Vieillard-Barón cursa con PCP normales (104). Los pacientes que mostraron una función diastólica normal presentaron concentraciones plasmáticas similares a los pacientes con DDVI. Existe una correlación de la

concentración de BNP con la presencia de fallo orgánico hepático y renal evaluado por la escala SOFA y dosis de noradrenalina en el global de la serie.

Finalmente, el BNP no fue factor independiente asociado a la mortalidad tras incluir las variables clínicas y ecocardiográficas relevantes en el análisis multivariante

Troponina I: TnI

La TnI es un marcador bioquímico considerado altamente específico de necrosis miocárdica cuando se acompaña de alteraciones segmentarias de la contractilidad (ASC). Cuando las ASC se relacionan con lesiones en las arterias coronarias se tipifican como Infarto Agudo de Miocardio (IAM) tipo 1(140). Sin embargo no se ha descrito en ningún estudio la relación de la concentración de la TnI con ASC en el IAM tipo 2. En nuestro laboratorio, un valor de TnI mayor de 0,5 mg/dl es diagnóstico de IAM. En nuestro estudio, los pacientes con ASC presentaron concentraciones plasmáticas de TnI significativamente superiores a 1 mg/dl en el día 1. Los que mostraron discinesia del septo por sobrecarga de presión y/o de volumen presentaron concentraciones ligeramente más elevadas que aquellos sin ASC.

El hallazgo de la elevación de las concentraciones plasmáticas de las troponinas en pacientes en ausencia de lesiones coronarias conocidas coincide con resultados similares en modelos animales, en los cuales se presentaba un aumento en la degradación de ellas en ausencia de isquemia del músculo cardíaco (197). Para otros autores, la elevación de las troponinas se produciría por la hipotensión (153).

La troponina I (TnI) también presentó relación con la presencia de DSVI y sus diferentes grados, mostrando concentraciones plasmáticas significativamente más elevadas en función de la gravedad en todos los días del estudio. Estos hallazgos son concordantes con los encontrados por ver Elst y cols (152).

Su concentración plasmática en el día 1, muestra una correlación alta y significativa con la dosis de noradrenalina empleada ($r=0.48$). Este hallazgo, aunque no había sido descrito en los pacientes sépticos, encaja perfectamente con la descripción del IAM tipo 2, de la Tercera Clasificación Internacional del IAM, en la se define éste como el desarrollado en los pacientes críticos, secundario a un aumento de catecolaminas endógenas y/o exógenas sin relación con lesiones en las arterias coronarias (140).

Los niveles de TnI no se asociaron con la función diastólica, ni con las presiones de llenado de VI calculadas mediante la relación E/e' .

Aunque en nuestro trabajo, la DDVI no se relacionó con la TnI, otros autores como Landesberg y cols encontraron una asociación de la TnT ultrasensible con la presencia de DDVI (53). Se debe tener en cuenta que la TnI es una proteína reguladora de la contractilidad presente exclusivamente en el músculo cardíaco, pero es menos sensible que la TnT ultrasensible para detectar alteraciones del miocardio. La rentabilidad diagnóstica es diferente en ambas Tn.

La TnI mostró concentraciones más altas en los fallecidos en UCI que en los supervivientes, pero sin significación estadística a diferencia de otros estudios que analizan la TnT ultrasensible (53).

Modelos predictivos de DSVI

En los pacientes críticos, las concentraciones plasmáticas de BNP pueden afectarse por factores no cardíacos, como edad avanzada, sexo femenino, balance hídrico muy positivo, dosis de vasopresores, administración de inotrópicos, y alteración de las funciones renal y hepática. Por ello se construyeron varios modelos multivariantes mediante regresión logística para ajustar la existencia de DSVI en el día 1 por todas las variables relevantes y evitar la posible influencia de la administración de inotrópicos. En los tres modelos descritos en este trabajo, la concentración plasmática de BNP se asoció fuertemente y de forma independiente con DSVI y con la

función sistólica de ventrículo derecho evaluada mediante TAPSE, tras ajustarse por los factores de confusión descritos. Este hallazgo señala al biomarcador BNP como una herramienta útil para la detección de DSVI en pacientes sépticos.

Los tres modelos que describimos constituyen un intento de ajustar un modelo predictivo de DSVI basado en variables fáciles de obtener y potencialmente extrapolable a ámbitos de trabajo con diferente experiencia en ecocardiografía. Aunque la ecocardiográfica es una técnica disponible en la mayoría de las UCIs españolas, no es frecuente la existencia de personal experto en esta técnica las 24 h del día. Los modelos pueden ser extrapolables a otros ámbitos ya que incluyen variables más sencillas de calcular y mucho más reproducibles que la FEVI medida por el método de Simpson.

El modelo 1, presenta un ABC-COR de 0.91 con una sensibilidad del 82% y especificidad del 88% para predecir DSVI en el día 1, con dos variables sencillas, fáciles y reproducibles (BNP y TAPSE). El TAPSE, es una medida de función sistólica de VD, fácil de obtener y reproducible con poca variabilidad interobservador que no precisa gran experiencia ecocardiográfica para su cuantificación.

En el modelo 2, el ABC-COR es de 0.94 con una sensibilidad del 82% y especificidad del 90%, para predecir DSVI en el día 1. Este modelo además de las variables anteriores, incluye la variable IVT_{TSVI} , que es una medida fácil y reproducible con poca variabilidad interobservador y que aporta información del gasto cardíaco de forma sencilla. Algunos autores como Evangelista y cols (108) validaron esta medida no invasiva con el cálculo del índice cardíaco mediante termodilución con catéter de Swan-Ganz en pacientes críticos con una correlación muy alta entre ambas medidas ($r=0.97$). Este es el modelo que mejor predice la DSVI e incluye tres medidas de fácil obtención.

El modelo 3, presenta un ABC-COR de 0.93 con una sensibilidad de 100% y especificidad del 83% para predecir DSVI en el día 1. Este modelo incluye el TAPSE y una concentración plasmática de BNP mayor de 400 pg/ml.

Es interesante señalar que los tres modelos demuestran que la disfunción sistólica en la sepsis es biventricular, al presentar una asociación independiente tras el ajuste por las variables de confusión relevantes. La asociación de las disfunciones ventriculares de VD y VI es coherente con los hallazgos de la literatura que describían una dilatación de la cavidad del VD sugerente de disfunción en los pacientes sépticos (52, 66, 67, 198).

ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP). RELACIÓN CON LA MORTALIDAD

En los últimos años se ha producido un descenso progresivo de la mortalidad en UCI de los pacientes sépticos. En el presente trabajo la mortalidad ha sido de 23%, una incidencia menor que en los registros internacionales previos (15, 161, 199, 200).

Varios estudios han asociado la disfunción miocárdica con un aumento de la mortalidad hasta en un 40% de los pacientes (4, 5). Sin embargo, en nuestro conocimiento, no existen estudios donde en el modelo de predicción de mortalidad se incluyan a priori la totalidad de las variables de función ventricular, combinadas con variables clínica y analíticamente significativas. El análisis de componentes principales permite hacerlo sin generar ningún impacto en la estabilidad del modelo predictivo al resumir toda la información relacionada con la mortalidad en muy pocas variables (factores) que son utilizadas para construir el modelo de regresión logística.

Debido al gran número de variables ecocardiográficas descritas en este trabajo y la fuerte correlación existente entre muchas de ellas, se realizó un análisis factorial, en el cual se obtuvo mediante unas componentes

principales dos nuevos factores (Factor 1 y Factor 2) que sintetizan la información recogida en la totalidad de las variables originales incluidas en el análisis. El análisis se aplicó sobre las variables originales estandarizadas ya que éstas se miden en escalas diferentes. Estos dos factores son combinaciones lineales de las variables originales y cada uno de ellos cuantifica una proporción de riesgo independiente del otro. Ambos factores mostraron relación con la mortalidad y resumen aspectos independientes de información. Para facilitar la interpretación de los valores en estas nuevas variables en pacientes individuales, las hemos definido en una escala estandarizada.

En nuestro trabajo, las diferentes variantes de disfunción miocárdica inducida por la sepsis (DMIS) se han asociado significativamente con la mortalidad.

Utilizando una regresión logística hemos estimado la pendiente de las rectas que mejor separan supervivientes y fallecidos.

Con este análisis que incluía variables epidemiológicas, balances de fluidos, variación de peso, tratamiento vasopresor, junto con variables analíticas y ecocardiográficas en el día 1 (16 h), se estimó un modelo predictivo con un poder de discriminación estimado por el área bajo la curva ROC de 0.85 para predecir mortalidad en UCI con una sensibilidad del 87% y especificidad del 84%.

Este modelo considera de forma global todas las variables ecocardiográficas y está basado en la información obtenida en primeras horas de ingreso en UCI, lo que aumenta su utilidad. La mayoría de los estudios previos, se centran en variables concentradas, especialmente en las variables de función diastólica de VI (5, 49).

Del análisis de este modelo se pueden extraer tres conclusiones:

a.- La primera componente principal (Factor 1) que está compuesta esencialmente por una combinación de variables de función diastólica del VI y por la edad, se relaciona independientemente con la mortalidad. Este primer factor, que hemos llamado “función diastólica” cuantifica el riesgo de muerte derivado de la información que recogen las variables de velocidad diastólica del Doppler tisular. Los pacientes que presentaron valores altos en este primer componente, tenían relaciones E/e’ más elevadas en el lado septal, lateral y media del anillo.

La mayoría de los estudios previos en su análisis de mortalidad (5, 49), no han estudiado un índice general sino variables concretas de forma independiente, como sucede en el estudio de Landesberg y cols (5) que encuentran un aumento de mortalidad en su serie en los pacientes con velocidades de la onda e’septal más bajas. Con este hallazgo estos autores relacionaron la disfunción diastólica con un aumento de la mortalidad en los pacientes sépticos. En nuestro análisis de componentes principales, el factor “función diastólica” recoge la información de la onda e’septal con un coeficiente de correlación negativo. En el trabajo realizado por Sturgess y cols (49) los pacientes que fallecieron durante su ingreso hospitalario mostraron valores más elevados de la relación E/e’ media, la cual discriminaba mejor a los supervivientes que los biomarcadores TnT y BNP. Nuestros resultados son coherentes con los hallazgos de Landesberg y cols (5) y Sturgess y cols (49).

b.- En segundo lugar, el modelo presenta plausibilidad biológica. En varios estudios realizados en pacientes sépticos, las variables incluidas en el Factor 2 (clínico y de ventrículo derecho) se han asociado con la mortalidad: la escala SOFA (15), la necesidad de VMI, la concentración plasmática de lactato el día 1 (201-203), la dosis del tratamiento vasopresor y la variación de peso el día 1 (90). Todas ellas han sido incluidas en el Factor 2, que mostró una mayor asociación con la mortalidad que el factor de función diastólica.

c.- Por último la mayoría de los pacientes fallecidos presenta valores más altos de ambos factores. Como se puede observar en el diagrama de dispersión de los valores de los factores en cada paciente (Figura 48) la nube de puntos muestra una distribución conjunta en la que una línea imaginaria separa supervivientes y fallecidos en UCI, lo que refleja la bondad de la información sobre la mortalidad contenida en los factores.

En nuestro conocimiento este trabajo constituye el primer intento de desarrollar un modelo predictivo basado en factores de riesgo clínico y ecocardiográfico, fáciles de obtener e independientes de la precarga, lo que incrementa la validez externa del modelo.

Adicionalmente es preciso señalar que el ACP, se ha realizado con la misma muestra con la que se ha generado el modelo de regresión logística. Es necesaria una validación en otras poblaciones de enfermos críticos, sépticos y no sépticos, con incidencias de disfunciones ventriculares y protocolos de resucitación y de ventilación mecánica diferentes a los de la UCI donde ha sido desarrollado este modelo.

LIMITACIONES Y POSIBLES ANOTACIONES

El presente estudio tiene varias limitaciones. La primera es la ausencia de evaluación hemodinámica mediante CAP; no obstante, la utilización y seguridad del CAP ha sido cuestionada en los últimos años y la correlación entre la relación ecocardiográfica E/e' y la PCP ha sido demostrada en varios estudios (84, 204).

Una segunda limitación es el pequeño tamaño de la muestra. El pequeño número en términos absolutos, de pacientes fallecidos ha podido influir en el resultado del análisis multivariante.

Finalmente, dado que el presente estudio se ha realizado en un sólo centro, la importancia de los resultados en la toma de decisiones puede diferir sustancialmente en otros ámbitos clínicos, dependiendo de la tipología de los pacientes y de la práctica clínica in situ.

A pesar de ello con este trabajo se ha realizado una primera aproximación sistemática a la situación actual de la disfunción miocárdica en la sepsis en los pacientes críticos. Como se ha referido a lo largo del trabajo, no existen estudios similares en nuestro entorno. Así mismo, creemos que nuestro proyecto aporta datos de interés clínico e introduce unas nuevas variables ecocardiográficas más sencillas de obtener y reproducibles para la valoración de los pacientes críticos en el entorno de UCI, donde la posición del paciente y las pautas de tratamiento pueden influir en la adquisición de las imágenes ecocardiográficas, con parámetros de mayor reproducibilidad que los de la ecocardiografía de gabinete.

Para finalizar, este trabajo abre un campo de investigación donde poder continuar profundizando en el conocimiento de la función miocárdica de los pacientes críticos.

7. CONCLUSIONES

1. Este es el único trabajo descriptivo de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis (DMIS) en una cohorte de pacientes sépticos en una UCI española.
2. El 50% de los pacientes sépticos presentan algún tipo de disfunción miocárdica. En nuestra serie, la incidencia de las diferentes variantes de DMIS ha sido inferior a la descrita en estudios internacionales previos.
3. La disfunción diastólica de ventrículo izquierdo (DSVI) es un factor pronóstico en el paciente séptico y se asocia independientemente con la mortalidad en UCI.
4. La ventilación mecánica protectora utilizada en esta serie guiada por protocolo, con volúmenes corrientes no superiores a 8 ml/kgi, limitando la presión alveolar a un máximo de 30 cmH₂O, ajuste de la PEEP al intercambio de gases y a la mecánica pulmonar, y minimizando la hipercapnia, es segura y no produce disfunción sistólica de VD (DSVD) evaluada mediante TAPSE y onda St.
5. El BNP es una herramienta útil para excluir de manera rápida DSVI. Una concentración plasmática de BNP menor de 400 pg/ml en el día 1 de evolución (16 h) presenta un valor predictivo negativo del 95% y 98% para descartar DSVI en los días 1 y 3 respectivamente.
6. El BNP, la función sistólica de VD evaluada mediante TAPSE y la integral velocidad-tiempo del tracto de salida de VI (IVT_{TSVI}) se asocian independientemente con DSVI.
7. La DSVI evaluada mediante FEVI se asoció con valores significativamente más bajos de onda S del DTI y de IVT_{TSVI}, medidas más reproducibles e independientes de la postcarga.
8. Ninguna de las variantes de DMIS se asoció con la administración de fluidos durante la resucitación en el día 1. La única variante que presentó asociación con un balance de fluidos más positivo fue la presencia de DSVD.
9. Las alteraciones segmentarias de la contractilidad se asociaron con niveles significativamente más altos de Tnl en el día 1. Esta asociación podría sugerir la existencia de IAM tipo 2.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Giuliano KK, Lecardo M, Staul L. Impact of protocol watch on compliance with the surviving sepsis campaign. *Am J Crit Care*. 2011;20(4):313-21.
2. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(2):367-74.
3. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19):2294-303.
4. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32(3):660-5.
5. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 2012;33(7):895-903.
6. Ayuela Azcarate JM, Clau-Terre F, Vicho Pereira R, Guerrero de Mier M, Carrillo Lopez A, Ochagavia A, et al. [Consensus document on ultrasound training in Intensive Care Medicine. Care process, use of the technique and acquisition of professional skills]. *Med Intensiva*. 2014;38(1):33-40.
7. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(3):526-35.
8. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
10. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.
11. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625-31.

12. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Penuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med*. 2007;35(5):1284-9.
14. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
15. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158.
16. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858-73.
17. Inigo J, Sendra JM, Diaz R, Bouza C, Sarria-Santamera A. [Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study]. *Med Intensiva*. 2006;30(5):197-203.
18. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012;40(3):754-61.
19. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1701-6.
20. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(3):163-83.
21. Clowes GH, Jr., Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis: clinical analysis of 25 cases. *Ann Surg*. 1966;163(6):866-85.
22. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man--a detailed study of 56 patients. *Ann Surg*. 1967;166(4):543-62.
23. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief

- coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest.* 1975;56(4):978-85.
24. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg.* 1977;133(4):512-21.
 25. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med.* 2006;32(6):799-807.
 26. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med.* 2003;31(3):946-55.
 27. Abraham E, Shoemaker WC, Bland RD, Cobo JC. Sequential cardiorespiratory patterns in septic shock. *Crit Care Med.* 1983;11(10):799-803.
 28. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):483-90.
 29. Ruiz Bailen M. Reversible myocardial dysfunction in critically ill, noncardiac patients: a review. *Crit Care Med.* 2002;30(6):1280-90.
 30. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002;6(6):500-8.
 31. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation.* 1986;73(4):637-44.
 32. Dhainaut JF, Brunet F. Phasic changes of right ventricular ejection fraction in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med.* 1987;13(3):214-5.
 33. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta S. Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care.* 2014;29(4):500-11.
 34. Ayuela Azcarate JM, Clau Terre F, Ochagavia A, Vicho Pereira R. [Role of echocardiography in the hemodynamic monitorization of critical patients]. *Med Intensiva.* 2012;36(3):220-32.
 35. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10(2):165-93.

36. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(3):360-7.
37. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Color M-mode and pulsed wave tissue Doppler echocardiography: powerful predictors of cardiac events after first myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001;14(8):757-63.
38. Troughton RW, Prior DL, Frampton CM, Nash PJ, Pereira JJ, Martin M, et al. Usefulness of tissue doppler and color M-mode indexes of left ventricular diastolic function in predicting outcomes in systolic left ventricular heart failure (from the ADEPT study). *Am J Cardiol.* 2005;96(2):257-62.
39. Olson JM, Samad BA, Alam M. Prognostic value of pulse-wave tissue Doppler parameters in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol.* 2008;102(6):722-5.
40. Dini FL, Conti U, Fontanive P, Andreini D, Panicucci E, De Tommasi SM. Prognostic value of N-terminal pro-type-B natriuretic peptide and Doppler left ventricular diastolic variables in patients with chronic systolic heart failure stabilized by therapy. *Am J Cardiol.* 2008;102(4):463-8.
41. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Ambriz E, Patel R, Quinones MA, et al. Incremental predictive power of B-type natriuretic peptide and tissue Doppler echocardiography in the prognosis of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1223-6.
42. Okura H, Takada Y, Kubo T, Iwata K, Mizoguchi S, Taguchi H, et al. Tissue Doppler-derived index of left ventricular filling pressure, E/E', predicts survival of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart.* 2006;92(9):1248-52.
43. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens.* 2005;23(1):183-91.
44. Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Zhang Y, Sanderson JE. Left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with end-stage renal disease. *Hypertension.* 2008;52(1):107-14.
45. Landesberg G, Levin PD, Gilon D, Goodman S, Georgieva M, Weissman C, et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock - no

- correlation with inflammatory cytokines in real-life clinical setting. *Chest*. 2015.
46. Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1829-33.
 47. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med*. 1997;23(5):553-60.
 48. Jafri SM, Lavine S, Field BE, Bahorozian MT, Carlson RW. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med*. 1990;18(7):709-14.
 49. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care*. 2010;14(2):R44.
 50. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med*. 2009;37(2):441-7.
 51. Mourad M, Chow-Chine L, Faucher M, Sannini A, Brun JP, de Guibert JM, 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.
 52. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest*. 1990;97(1):126-31.
 53. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation*. *Crit Care Med*. 2014;42(4):790-800.
 54. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, et al. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(7):620-8.
 55. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999;116(5):1354-9.

56. Jardin F. [Myocardial dysfunctions in septic shock]. *Rev Prat*. 1993;43(1):31-4.
57. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Jr., Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425.
58. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail*. 2008;10(10):933-89.
59. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, 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):1-39 e14.
60. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440-63.
61. Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol*. 2005;101(2):209-12.
62. Melamed R, Sprenkle MD, Ulstad VK, Herzog CA, Leatherman JW. Assessment of left ventricular function by intensivists using hand-held echocardiography. *Chest*. 2009;135(6):1416-20.
63. Vieillard-Baron A, Charron C, Chergui K, Peyrouset O, Jardin F. Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1547-52.

64. Furian T, Aguiar C, Prado K, Ribeiro RV, Becker L, Martinelli N, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care.* 2012;27(3):319 e9-15.
65. Ochagavia A, Zapata L, Carrillo A, Rodriguez A, Guerrero M, Ayuela JM. [Evaluation of contractility and postloading in the intensive care unit]. *Med Intensiva.* 2012;36(5):365-74.
66. Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, et al. Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology.* 2001;94(3):400-6.
67. Kimchi A, Ellrodt AG, Berman DS, Riedinger MS, Swan HJ, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(5):945-51.
68. Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, Laurent I, Vinsonneau C, Chiche JD, et al. Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med.* 2008;34(5):917-22.
69. Weng L, Liu YT, Du B, Zhou JF, Guo XX, Peng JM, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care.* 2012;16(3):R71.
70. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35(4):1019-26.
71. Etchecopar-Chevreuril C, Francois B, Clavel M, Pichon N, Gastinne H, Vignon P. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):250-6.
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. Repesse X, Charron C, Vieillard-Baron A. Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit Care.* 2013;17(4):164.
74. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care.* 2013;17(3):R96.

75. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med.* 2006;355(3):260-9.
76. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-9.
77. Vignon P. Hemodynamic assessment of critically ill patients using echocardiography Doppler. *Curr Opin Crit Care.* 2005;11(3):227-34.
78. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Jr., Tajik AJ. Noninvasive doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(5):1226-33.
79. Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J, 3rd. Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1996;77(11):979-84.
80. Khouri SJ, Maly GT, Suh DD, Walsh TE. A practical approach to the echocardiographic evaluation of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17(3):290-7.
81. Pozzoli M, Traversi E, Roelandt JR. Non-invasive estimation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2002;3(1):75-9.
82. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(7):1972-82.
83. Vanoverschelde JL, Robert AR, Gerbaux A, Michel X, Hanet C, Wijns W. Noninvasive estimation of pulmonary arterial wedge pressure with Doppler transmitral flow velocity pattern in patients with known heart disease. *Am J Cardiol.* 1995;75(5):383-9.
84. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. 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.

85. D'Souza KA, Mooney DJ, Russell AE, MacIsaac AI, Aylward PE, Prior DL. Abnormal septal motion affects early diastolic velocities at the septal and lateral mitral annulus, and impacts on estimation of the pulmonary capillary wedge pressure. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(5):445-53.
86. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *Am J Cardiol.* 2003;91(6):780-4.
87. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, 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.
88. Mahjoub Y, Benoit-Fallet H, Airapetian N, Lorne E, Levrard M, Seydi AA, et al. Improvement of left ventricular relaxation as assessed by tissue Doppler imaging in fluid-responsive critically ill septic patients. *Intensive Care Med.* 2012;38(9):1461-70.
89. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
90. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef MH. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care.* 2013;17(5):R246.
91. Vincent JL, Gris P, Coffernils M, Leon M, Pinsky M, Reuse C, et al. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery.* 1992;111(6):660-7.
92. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1850-8.
93. Fougères E, Teboul JL, Richard C, Osman D, Chemla D, Monnet X. Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med.* 2010;38(3):802-7.

94. Brown SM, Pittman J, Miller Iii RR, Horton KD, Markewitz B, Hirshberg E, et al. Right and left heart failure in severe H1N1 influenza A infection. *Eur Respir J*. 2011;37(1):112-8.
95. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(7):685-713; quiz 86-8.
96. Dhainaut JF, Lanore JJ, de Gournay JM, Huyghebaert MF, Brunet F, Villemant D, et al. Right ventricular dysfunction in patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 1988;14 Suppl 2:488-91.
97. Hoffman MJ, Greenfield LJ, Sugerman HJ, Tatum JL. Unsuspected right ventricular dysfunction in shock and sepsis. *Ann Surg*. 1983;198(3):307-19.
98. Schneider AJ, Teule GJ, Groeneveld AB, Nauta J, Heidendal GA, Thijs LG. 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(1 Pt 1):103-12.
99. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
100. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1310-9.
101. Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med*. 2007;33(3):444-7.
102. Vieillard-Baron A, Charron C, Jardin F. Lung "recruitment" or lung overinflation maneuvers? *Intensive Care Med*. 2006;32(1):177-8.
103. Repesse X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest*. 2015;147(1):259-65.
104. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):6.

105. Landesberg G, Weissman C, Levin PD. Echocardiographic estimation of left ventricular filling pressures in critically ill patients: how accurate is it?*. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2633-4.
106. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint. *Circulation.* 2009;119(1):147-52.
107. A EM. *Manual de Ecocardiografía clínica*; 2009.
108. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(3):710-6.
109. Phua J, Lim TK, Lee KH. B-type natriuretic peptide: issues for the intensivist and pulmonologist. *Crit Care Med.* 2005;33(9):2094-13.
110. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 1981;28(1):89-94.
111. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature.* 1988;332(6159):78-81.
112. Mair J, Falkensammer G, Poelzl G, Hammerer-Lercher A, Griesmacher A, Pachinger O. B-type natriuretic peptide (BNP) is more sensitive to rapid hemodynamic changes in acute heart failure than N-terminal proBNP. *Clin Chim Acta.* 2007;379(1-2):163-6.
113. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31(11):2611-8.
114. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(4):742-8.
115. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(3):161-7.

116. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(1):82-91.
117. ten Wolde M, Tulevski, II, Mulder JW, Sohne M, Boomsma F, Mulder BJ, et al. Brain natriuretic peptide as a predictor of adverse outcome in patients with pulmonary embolism. *Circulation*. 2003;107(16):2082-4.
118. Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I, Ordonez-Llanos J, Betbese AJ. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med*. 2011;37(3):477-85.
119. Tang WH, Girod JP, Lee MJ, Starling RC, Young JB, Van Lente F, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation*. 2003;108(24):2964-6.
120. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Goncalves F, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):1059-66.
121. Castillo JR, Zagler A, Carrillo-Jimenez R, Hennekens CH. Brain natriuretic peptide: a potential marker for mortality in septic shock. *Int J Infect Dis*. 2004;8(5):271-4.
122. Ikonomidis I, Nikolaou M, Dimopoulou I, Paraskevaidis I, Lekakis J, Mavrou 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(2):141-8.
123. Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, et al. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures: a comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation*. 2004;109(20):2432-9.
124. Forfia PR, Watkins SP, Rame JE, Stewart KJ, Shapiro EP. Relationship between B-type natriuretic peptides and pulmonary capillary wedge pressure in the intensive care unit. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1667-71.

125. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakyntinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care*. 2014;18(3):R94.
126. Witthaut R. Science review: natriuretic peptides in critical illness. *Crit Care*. 2004;8(5):342-9.
127. Post F, Weilemann LS, Messow CM, Sinning C, Munzel T. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3030-7.
128. Wang F, Wu Y, Tang L, Zhu W, Chen F, Xu T, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012;16(3):R74.
129. Paize F, Makwana N, Baines PB, Sarginson R, Kitchener DJ, Michaels H, et al. Diastolic dysfunction and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1501-2.
130. Tung RH, Garcia C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1643-7.
131. Doyama K, Fukumoto M, Takemura G, Tanaka M, Oda T, Hasegawa K, et al. Expression and distribution of brain natriuretic peptide in human right atria. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(7):1832-8.
132. Cargill RI, Lipworth BJ. Atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in cor pulmonale. Hemodynamic and endocrine effects. *Chest*. 1996;110(5):1220-5.
133. Zapol WM, Kobayashi K, Snider MT, Greene R, Laver MB. Vascular obstruction causes pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *Chest*. 1977;71(2 suppl):306-7.
134. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, Polonsky T, Malhotra A, Talmor D, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest*. 2007;131(4):964-71.
135. Ostermann M, Lo J, Toolan M, Tuddenham E, Sanderson B, Lei K, et al. A prospective study of the impact of serial troponin measurements on the

- diagnosis of myocardial infarction and hospital and six-month mortality in patients admitted to ICU with non-cardiac diagnoses. *Crit Care*. 2014;18(2):R62.
136. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2000;21(18):1502-13.
 137. Agewall S, Giannitsis E, Jernberg T, Katus H. Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *Eur Heart J*. 2011;32(4):404-11.
 138. Bardaji A, Cediél G, Carrasquer A, de Castro R, Sanchez R, Boque C. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(6):469-76.
 139. Hamilton MA, Toner A, Cecconi M. Troponin in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(9):1039-45.
 140. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012;126(16):2020-35.
 141. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*. 1995;273(24):1945-9.
 142. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol*. 2004;95(1):13-7.
 143. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2004-9.
 144. Spies C, Haude V, Fitzner R, Schroder K, Overbeck M, Runkel N, et al. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest*. 1998;113(4):1055-63.
 145. Innocenti F, Bianchi S, Guerrini E, Vicidomini S, Conti A, Zanobetti M, et al. Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit. *Eur J Emerg Med*. 2014;21(4):254-9.

146. Tiruvoipati R, Sultana N, Lewis D. Cardiac troponin I does not independently predict mortality in critically ill patients with severe sepsis. *Emerg Med Australas.* 2012;24(2):151-8.
147. Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1181-9.
148. Sheyin O, Davies O, Duan W, Perez X. The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Heart Lung.* 2015;44(1):75-81.
149. Morrow DA, Antman EM, Tanasijevic M, Rifai N, de Lemos JA, McCabe CH, et al. Cardiac troponin I for stratification of early outcomes and the efficacy of enoxaparin in unstable angina: a TIMI-11B substudy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(6):1812-7.
150. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327(3):146-50.
151. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):478-85.
152. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000;46(5):650-7.
153. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M, et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2000;26(1):31-7.
154. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med.* 1999;27(9):1775-80.
155. Dubois D. DEF. a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* . 1916;17:863-71
156. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

157. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
158. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
159. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
160. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2012;12(12):919-24.
161. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med.* 2010;38(4):1036-43.
162. Barmparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):936-41.
163. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med.* 2007;33(11):1892-9.
164. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, Masip J, Baigorri F. [Objectives of hemodynamic resuscitation]. *Med Intensiva.* 2011;35(8):499-508.
165. Bracht H, Hanggi M, Jeker B, Wegmuller N, Porta F, Tuller D, et al. Incidence of low central venous oxygen saturation during unplanned admissions in a multidisciplinary intensive care unit: an observational study. *Crit Care.* 2007;11(1):R2.
166. Textoris J, Fouche L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, et al. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care.* 2011;15(4):R176.

167. Mesquida J, Gruartmoner G, Martinez ML, Masip J, Sabatier C, Espinal C, et al. Thenar oxygen saturation and invasive oxygen delivery measurements in critically ill patients in early septic shock. *Shock*. 2011;35(5):456-9.
168. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation*. 2006;113(10):e396-8.
169. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Med*. 2014;40(10):1560-3.
170. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
171. Balogh Z, Moore FA, Moore EE, Biffl WL. Secondary abdominal compartment syndrome: a potential threat for all trauma clinicians. *Injury*. 2007;38(3):272-9.
172. Coats TJ, Brazil E, Heron M, MacCallum PK. Impairment of coagulation by commonly used resuscitation fluids in human volunteers. *Emerg Med J*. 2006;23(11):846-9.
173. Krausz MM. Initial resuscitation of hemorrhagic shock. *World J Emerg Surg*. 2006;1:14.
174. Mokart D, Sannini A, Brun JP, Faucher M, Blaise D, Blache JL, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Crit Care*. 2007;11(2):R37.
175. Robotham JL, Takata M, Berman M, Harasawa Y. Ejection fraction revisited. *Anesthesiology*. 1991;74(1):172-83.
176. Ochagavia A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrandiz A, Garcia X, et al. [Hemodynamic monitoring in the critically patient. Recommendations of the Cardiological Intensive Care and CPR Working Group of the Spanish Society of Intensive Care and Coronary Units]. *Med Intensiva*. 2014;38(3):154-69.
177. Combes A, Arnoult F, Trouillet JL. Tissue Doppler imaging estimation of pulmonary artery occlusion pressure in ICU patients. *Intensive Care Med*. 2004;30(1):75-81.
178. Allyn J, Allou N, Dib M, Tashk P, Desmard M, Dufour G, et al. Echocardiography to predict tolerance to negative fluid balance in acute

- respiratory distress syndrome/acute lung injury. *J Crit Care.* 2013;28(6):1006-10.
179. Harmankaya A, Akilli H, Gul M, Akilli NB, Ergin M, Aribas A, et al. Assessment of right ventricular functions in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock and its prognostic importance: a tissue Doppler study. *J Crit Care.* 2013;28(6):1111 e7- e11.
 180. Jardin F, Gueret P, Dubourg O, Farcot JC, Margairaz A, Bourdarias JP. Two-dimensional echocardiographic evaluation of right ventricular size and contractility in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 1985;13(11):952-6.
 181. Repesse X, Charron C, Vieillard-Baron A. Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(8):941-8.
 182. Jardin F, Farcot JC, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias JP. Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med.* 1981;304(7):387-92.
 183. Gordo-Vidal F, Enciso-Calderon V. [Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation and right ventricular function]. *Med Intensiva.* 2012;36(2):138-42.
 184. Bouferrache K, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, and right ventricular function. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):30-5.
 185. Ruan Q, Nagueh SF. Clinical application of tissue Doppler imaging in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest.* 2007;131(2):395-401.
 186. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(1):278-85.
 187. Caiani EG, Weinert L, Takeuchi M, Veronesi F, Sugeng L, Corsi C, et al. Evaluation of alterations on mitral annulus velocities, strain, and strain rates due to abrupt changes in preload elicited by parabolic flight. *J Appl Physiol (1985).* 2007;103(1):80-7.
 188. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction:

- comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation*. 2002;105(5):595-601.
189. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
 190. Satchithananda DK, Patwala A, Barker D, Dwivedi G, Mamas M. Concerns about latest NICE guidelines on acute heart failure. *BMJ*. 2014;349:g6707.
 191. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J*. 2004;148(5):895-902.
 192. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(25):2357-68.
 193. Bosseau C, Galli E, Donal E. Prognostic value of BNP in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Heart*. 2015.
 194. Zapata L, Betbese AJ, Roglan A, Ordonez-Llanos J. Use of B-type natriuretic peptides to detect the existence and severity of diastolic dysfunction in non-cardiac critically ill patients: a pilot study. *Minerva Anestesiol*. 2014;80(2):194-203.
 195. Fried I, Bar-Oz B, Algur N, Fried E, Gavri S, Yatsiv I, et al. Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1165-8.
 196. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med*. 2006;34(8):2140-4.
 197. Feng J, Schaus BJ, Fallavollita JA, Lee TC, Canty JM, Jr. Preload induces troponin I degradation independently of myocardial ischemia. *Circulation*. 2001;103(16):2035-7.
 198. Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempre B, Kahn RJ. Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right

- ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989;33(1):34-8.
199. Azkarate I, Sebastian R, Cabarcos E, Choperena G, Pascal M, Salas E. [A prospective, observational severe sepsis/septic shock registry in a tertiary hospital in the province of Guipuzcoa (Spain)]. *Med Intensiva.* 2012;36(4):250-6.
200. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.
201. Chertoff J, Chisum M, Garcia B, Lascano J. Lactate kinetics in sepsis and septic shock: a review of the literature and rationale for further research. *J Intensive Care.* 2015;3:39.
202. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet.* 1999;354(9177):505-8.
203. Thomas-Rueddel DO, Poidinger B, Weiss M, Bach F, Dey K, Haberle H, et al. Hyperlactatemia is an independent predictor of mortality and denotes distinct subtypes of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* 2015;30(2):439 e1-6.
204. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue doppler imaging. *Circulation.* 1998;98(16):1644-50.

9. ANEXOS

Anexo 1. Formulario de recogida de datos.

FORMULARIO PROVISIONAL DE RECOGIDA DE DATOS

INDICE

Datos del paciente	Página 2
Datos demográficos	Página 2
Características del paciente	Página 2
APACHE	Página 3
Índice de Charlson	Página 3
Datos del episodio de sepsis grave	Página 4
Fecha y Hora del diagnóstico	Página 4
Tipo de Infección	Página 4
Modo de Adquisición	Página 4
Lugar de la Infección	Página 4
Diagnóstico Clínico del episodio	Página 4
Procedimientos utilizados durante el episodio	Página 5
Documentación de LPA/SDRA.	Página 6
SOFA Día 0 y SOFA Día 1.	Página 7
SOFA Día 3 y SOFA Día 7	Página 8
Datos analíticos y clínicos Dia 1.	Página 9
ECO 1.	Página 10.
Datos analíticos y clínicos Dia 3.	Página 12.
ECO 3.	Página 13.
Datos analíticos y clínicos Dia 7.	Página 15.
ECO 7.	Página 16.
APENDICES	
Fórmulas para el cálculo del peso ideal	Página 20.
Fórmula para el cálculo de la superficie corporal	Página 20.

DATOS PACIENTE (una hoja por paciente)

PACIENTE N° _____ INICIALES _____ N° Ha _____

DATOS DEMOGRAFICOS

Sexo	M	F	
Edad	_____		
Fecha ingreso hospital	__/__/__		(dd/mm/aaaa)
Fecha de ingreso en UCI	__/__/__		(dd/mm/aaaa)
Fecha alta UCI	__/__/__		(dd/mm/aaaa)
Estado al alta UCI	vivo	muerto	
Fecha del alta hospitalaria	__/__/__		(dd/mm/aaaa)
Estado al alta hospitalaria	vivo	muerto	
Fecha de la muerte	__/__/__		(dd/mm/aaaa)
Peso real: _____ kg			
Peso ideal: _____ kg.			
Talla: _____ cm			
ASC: _____ m2.			
Ventilación Mecánica:	si	no	Días: _____
Fecha de inicio de VM: _____.			
Fecha de retirada de VM: _____.			
Necesidad de vasoactivos:	si	no	Días: _____.
Necesidad de inotrópicos:	si	no	Días: _____.
Limitación terapéutica	si	no	
Especificar _____			
Retirada tratamiento		si	no
Especificar _____			

CARACTERISTICAS DEL PACIENTE**Categoría** (Señalar sólo una)

Médico Cirugía urgente Cirugía programada Traumatológico

Origen (Señalar sólo uno)Planta médica Planta quirúrgica Quirófano Urgencias Otra UCI
Otro**Comorbilidades** (Señalar todas las que proceda)

SIDA Inmunodepresión Cáncer metastásico

Insuficiencia cardiaca crónica Insuficiencia renal crónica

Insuficiencia respiratoria crónica Insuficiencia hepática crónica

Diabetes Mellitus HTA Fibrilación auricular

Cardiopatía isquémica Arritmias

APACHE: _____ Enfermedad crónica según modelo APACHE II:

Hígado Cardiovascular Respiratorio Renal

Inmunodepresión

Índice de Charlson: _____Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglucemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

DATOS DEL EPISODIO DE SEPSIS GRAVE (uno por episodio)

PACIENTE N°

EPISODIO N°

Fecha diagnostico sepsis severa __/__/__(dd/mm/aaaa) Hora __:__(hh:mm)

Tipo de infección (señalar solamente uno)

Sospechada

Documentada clínicamente

Clínica más prueba de imagen

Clínica más cirugía

Documentada microbiológicamente

Bacilo Gram negativo Especificar _____

Lugar aislamiento _____

Cocos Gram positivos Especificar _____

Lugar aislamiento _____

Hongos Especificar _____

Lugar aislamiento _____

Otros Especificar _____

Tratamiento antibiótico inicial correcto si no
no procede (si cultivos negativos)**Modo de adquisición (señalar solamente uno)**

Comunitaria

Hospital

UCI

Lugar de la infección (señalar solamente uno)

Pulmonar

Abdominal

Asociada a catéter

Bacteriemia primaria

Herida quirúrgica

Sistema urinario

Endovascular/cardiaca

Partes blandas

Hueso/articulación

SNC

Lugares múltiples

Diagnóstico Clínico del episodio (reseñar uno solamente) _____

DOCUMENTACION DE LPA/SDRA**Peso ideal (Kg)** _____ Kg**Desarrollado el paciente LPA/SDRA**

Sí No Numero de días de inicio de sepsis grave:_____.

Documentar en el momento más próximo a la realización de la ECO de cada día del estudio.**Día 1 (desde el diagnóstico de la sepsis severa):** Fecha ____/____/____

Ventilación mecánica Sí No Modo de ventilación _____

Volumen corriente (ml)_____ Vol ml/kg _____ Frecuencia respiratoria _____

FiO2_____ PEEP aplicada _____ PEEP total: _____

Presión máxima _____ Presión media _____ Presión
meseta _____

En sangre arterial: pH _____ pO2 _____ pCO2 _____

Prono Sí No Uso de relajantes musculares Sí No

Oxido Nítrico Sí No Uso de esteroides Sí No

Día 3 (desde el diagnóstico de la sepsis severa): Fecha ____/____/____

Ventilación mecánica Sí No Modo de ventilación _____

Volumen corriente (ml)_____ Vol ml/kg _____ Frecuencia respiratoria _____

FiO2_____ PEEP aplicada _____ PEEP total _____

Presión máxima _____ Presión media _____ Presión
meseta _____

En sangre arterial: pH _____ pO2 _____ pCO2 _____

Prono Sí No Uso de relajantes musculares Sí No

Oxido Nítrico Sí No Uso de esteroides Sí No

Día 7 (desde el diagnóstico de la sepsis severa): Fecha ____/____/____

Ventilación mecánica Sí No Modo de ventilación _____

Volumen corriente (ml)_____ Vol ml/kg _____ Frecuencia respiratoria _____

FiO2_____ PEEP aplicada _____ PEEP total _____

Presión máxima _____ Presión media _____ Presión
meseta _____

En sangre arterial: pH _____ pO2 _____ pCO2 _____

Prono Sí No Uso de relajantes musculares Sí No

Oxido Nítrico Sí No Uso de esteroides Sí No

SOFA en el día 1 (D1) de la sepsis severa

Fecha ___/___/___ hora ___ Paciente n° _____ Episodio n° _____

Rodear con un círculo el peor valor (que asigna mayor puntuación) para cada órgano en las últimas 24 horas

Puntos de las variables	1	2	3	4
Neurrológico				
Puntos en escala de Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Pulmón				
PaO ₂ mm Hg / FiO ₂ en	<400	<300	<200	<100
			con soporte respiratorio	con soporte respiratorio
Corazón				
Presión arterial sistólica media mm Hg	< 70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina > 5 o Adrenalina ≤ 0,1 o Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 5 o Adrenalina > 0,1 o Noradrenalina > 0,1
Riñón				
Creat mg/dl (µmol/l)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9(300-400)	>5,0 (>400)
O			O	O
Duñesis ml/d			<500	<200
Hematología				
Plaquetas • 10 ⁹ /L	<150	<100	<50	<20
Hígado				
Bilirrubina mg/dl (µmol/l)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)

Dopamina, Noradrenalina y Dobutamina administrados durante al menos 1 h (dosis en µg/Kg/m)

Puntuación total: _____

SOFA en el día 1 (D1) de la sepsis severa

Fecha ___/___/___ hora ___ Paciente n° _____ Episodio n° _____

Rodear con un círculo el peor valor (que asigna mayor puntuación) para cada órgano en las últimas 24 horas

Puntos de las variables	1	2	3	4
Neurrológico				
Puntos en escala de Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Pulmón				
PaO ₂ mm Hg / FiO ₂ en	<400	<300	<200	<100
			con soporte respiratorio	con soporte respiratorio
Corazón				
Presión arterial sistólica media mm Hg	< 70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina > 5 o Adrenalina ≤ 0,1 o Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 5 o Adrenalina > 0,1 o Noradrenalina > 0,1
Riñón				
Creat mg/dl (µmol/l)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9(300-400)	>5,0 (>400)
O			O	O
Duñesis ml/d			<500	<200
Hematología				
Plaquetas • 10 ⁹ /L	<150	<100	<50	<20
Hígado				
Bilirrubina mg/dl (µmol/l)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)

Dopamina, Noradrenalina y Dobutamina administrados durante al menos 1 h (dosis en µg/Kg/m)

Puntuación total: _____

SOFA en el día 1 (D1) de la sepsis severa

Fecha ___/___/___ hora ___ Paciente n° ___ Episodio n° ___

Rodear con un círculo el peor valor (que asigna mayor puntuación) para cada órgano en las últimas 24 horas

Puntos de las variables	1	2	3	4
Neurrológico				
Puntos en escala de Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Pulmón				
PaO ₂ mm Hg / FiO ₂ en	<400	<300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Corazón				
Presión arterial sistólica media mm Hg	< 70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina > 5 o Adrenalina ≤ 0,1 o Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 5 o Adrenalina > 0,1 o Noradrenalina > 0,1
Riñón				
Creat mg/dl (μmol/l)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9(300-400)	>5,0 (>400)
O			O	O
Duressis ml/d			<500	<200
Hematología				
Plaquetas • 10 ⁹ /L	<150	<100	<50	<20
Hígado				
Bilirrubina mg/dl (μmol/l)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)

Dopamina, Noradrenalina y Dobutamina administrados durante al menos 1 h (dosis en μg/Kg/m)

Puntuación total: _____

SOFA en el día 7 (D7) de la sepsis severa

Fecha ___/___/___ hora ___ Paciente n° ___ Episodio n° ___

Rodear con un círculo el peor valor (que asigna mayor puntuación) para cada órgano en las últimas 24 horas

Puntos de las variables	1	2	3	4
Neurrológico				
Puntos en escala de Glasgow	13-14	10-12	6-9	<6
Pulmón				
PaO ₂ mm Hg / FiO ₂ en	<400	<300	<200 con soporte respiratorio	<100 con soporte respiratorio
Corazón				
Presión arterial sistólica media mm Hg	< 70	Dopamina ≤ 5 o Dobutamina a cualquier dosis	Dopamina > 5 o Adrenalina ≤ 0,1 o Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 5 o Adrenalina > 0,1 o Noradrenalina > 0,1
Riñón				
Creat mg/dl (μmol/l)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9(300-400)	>5,0 (>400)
O			O	O
Duressis ml/d			<500	<200
Hematología				
Plaquetas • 10 ⁹ /L	<150	<100	<50	<20
Hígado				
Bilirrubina mg/dl (μmol/l)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	>12,0 (>204)

Dopamina, Noradrenalina y Dobutamina administrados durante al menos 1 h (dosis en μg/Kg/m)

Puntuación total: _____

DATOS ANALITICOS DIA 1. (próximos a las 8:00)

- Procalcitonina: ____ng/ml.
- BNP:____pg/ml
- Troponina I:____ng/ml
- Láctico:____mmol/l.
- PH:____
- Urea, creatinina:____/____mg/dl.
- Aclaramiento de creatinina:____ml/min
- PO2/FiO2:____
- Leucocitos: _____
- Hg:_____

DATOS CLINICOS DIA 1.

- Hora de realización de la ECO 1 desde hora 0:_____.
- Volumen administrado (0h hasta realización de ECO 1):_____.
- Diuresis :_____ ml .
- Balance hidrico: ____ml.
- PEEP en el momento de ECO 1:_____
- FiO:
- SVcentral durante la ECO:_____
- FC:_____lat/min
- PAM:_____mmHg.
- PVC:_____MMhg.
- Noradrenalina, dosis:_____mcg/kg/min

DATOS ECOCARDIOGRAFICOS. (ECO 1):**▪ Ventrículo izdo****1. Parámetros sistólicos:**

- FEVI paraesternal:
- FEVI biplano:

- Pico de onda S lateral:_____ cm/s.
- Pico de onda S medial:_____cm/s.
- Pico de onda S del anillo mitral:_____cm/s.
- IVT de TSVI:_____cm.
- IVT VAo: _____cm.
- IVT TSVI/ IVT VAo: _____

2. **Parámetros diastólicos:**

- Aurícula izda (AI) diámetro:_____ mm
- Aurícula izda (AI) volumen: _____cc.
- Onda E, velocidad pico:_____cm/s
- Onda A, velocidad pico:_____cm/s
- E/A:_____
- T Deceleracion de onda E:_____ms.
- TDI septal:
 - o e´ septal:_____cm/s
 - o a´ septal:_____cm/s
- TDI lateral:
 - o e´ lateral:_____cm/s.
 - o a´ lateral: _____cm/s
- velocidad pico de onda e´media del anillo mitral:_____cm/s.
- E/e´:_____
 - **Ventrículo derecho:**
- Gradiente de insuficiencia tricuspidea:_____mmHG.
- TAPSE:_____mm.
- Onda S de anillo tricuspideo:_____cm/s.
- Diámetro de VD segmento medio:_____mm.
- Ratio VD/VI:_____.
- VCI, tamaño:_____mm.
- VCI colapso:_____

DATOS ANALITICOS DIA 3. (próximos a las 8:00)

- Procalcitonina: ____ng/ml.
- BNP:____pg/ml.
- Troponina I:____ng/ml.
- Láctico:____mmol/l.
- PH:____
- Urea, creatinina:____/____mg/dl.
- Aclaramiento de creatinina:____ml/min
- PO2/FiO2:____
- Leucocitos: _____.
- HG:_____.

DATOS CLINICOS DIA 3.

- Hora de realización de la ECO 3 desde hora 0:_____.
- Volumen administrado (0h hasta realización de ECO 3):_____.
- Volumen administrado desde ECO 1 a ECO 3:_____.
- Balance hídrico: ____ml.
- SVcentral durante la ECO 3:_____
- FC:_____lat/min.
- PAM:____mmHg.
- PVC:____mmHg.
- Noradrenalina, dosis:_____mcg/kg/min.

DATOS ECOCARDIOGRAFICOS. (ECO 3):**▪ Ventrículo izdo****1. Parámetros sistólicos:**

- FEVI paraesternal:
- FEVI biplano:
- Pico de onda S lateral:_____ cm/s.
- Pico de onda S medial:_____ cm/s.
- Pico de onda S del anillo mitral:_____cm/s.

- IVT de TSVI: ____ cm.
- IVT de VAo: ____ cm.
- IVT de TSVI/ IVT VAo: _____

2. **Parámetros diastólicos:**

- Aurícula izda (AI) diámetro: _____ mm
- Aurícula izda (AI) volumen: ____ cc.
- Onda E pico: ____ cm/s
- Onda A: ____ cm/s
- E/A: _____
- T Deceleracion de onda E: ____ ms.
- TDI septal:
 - o e´ septal: ____ cm/s
 - o a´ septal: ____ cm/s
- TDI lateral:
 - o e´ lateral: ____ cm/s.
 - o a´ lateral: ____ cm/s
- velocidad pico de onda e´ media del anillo mitral: ____ cm/s.
- E/e´: _____

▪ **Ventrículo derecho:**

- Gradiente de insuficiencia tricuspidea: ____ mmHG.
- TAPSE: _____ mm.
- Onda S de anillo tricuspideo: ____ cm/s.
- Diámetro de VD segmento medio: _____ mm.
- Ratio VD/VI: _____.
- VCI, tamaño: ____ mm.
- VCI colapso: _____

DATOS ANALITICOS DIA 7. (próximos a las 8:00)

- Procalcitonina: ___ng/ml
- BNP:___pg/ml.
- Troponina I:___ng/ml.
- Láctico:___mmol/l.
- PH:___
- Urea, creatinina:___/___mg/dl.
- Aclaramiento de creatinina:___ ml/min
- PO2/FiO2:_____
- Leucocitos: _____.
- Hg: _____

DATOS CLINICOS DIA 7.

- Hora de realización de la ECO 7 desde hora 0:_____.
- Volumen administrado (0h hasta realización de ECO 7):_____.
- Volumen administrado desde ECO 3 a ECO7:_____ml .
- Balance hídrico: _____ml.
- SVcentral durante la ECO 7:_____
- FC:_____lat/min
- PAM:_____mmHg.
- PVC:_____MMhg.
- Noradrenalina, dosis:_____mcg/kg/min.

DATOS ECOCARDIOGRAFICOS. (ECO 7):**▪ Ventrículo izdo****1. Parámetros sistólicos:**

- FEVI paraesternal:
- FEVI biplano:
- Pico de onda S lateral:_____ cm/s.
- Pico de onda S medial:_____cm/s.
- Pico de onda S del anillo mitral:_____cm/s.

- IVT de TSVI: ____ cm.
- IVT de VAo: ____ cm.
- IVT TSVI/ IVT VAo: _____

2. Parámetros diastólicos:

- Aurícula izda (AI) diámetro: . _____ mm
- Aurícula izda (AI) volumen: ____ cc.
- Onda E pico: ____ cm/s
- Onda A: ____ cm/s
- E/A: _____
- T Deceleracion de onda E: _____ ms.
- TDI septal:
 - o e´ septal: ____ cm/s
 - o a´ septal: ____ cm/s
- TDI lateral:
 - o e´ lateral: ____ cm/s.
 - o a´ lateral: ____ cm/s
- velocidad pico de onda e´ media del anillo mitral: ____ cm/s.
- E/e´: _____

▪ Ventrículo derecho:

- Gradiente de insuficiencia tricuspidea: ____ mmHG.
- TAPSE: _____ mm.
- Onda S de anillo tricuspideo: ____ cm/s.
- Diámetro de VD segmento medio: ____ mm.
- Ratio VD/VI: _____.
- VCI, tamaño: ____ mm.
- VCI colapso: _____

Anexo 2. Microorganismos aislados en el laboratorio.

Microorganismos aislados	N (%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	2 (2.9)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1 (1.4)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1.4)
<i>Clostridium difficile</i>	1 (1.4)
<i>Clostrium perfringens</i>	1 (1.4)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1 (1.4)
<i>Escherichia coli</i>	20 (29)
<i>E.coli</i> y <i>Candida glabrata</i>	1 (1.4)
<i>E.coli</i> y <i>E. faecium</i>	2 (2.9)
<i>E.coli</i> y <i>C.sporogenes</i>	1 (1.4)
<i>E.coli</i> y <i>E. faecalis</i>	1 (1.4)
<i>E.coli</i> y <i>K.oxytoca</i>	1 (1.4)
<i>Enterobacter asburiae</i>	1 (1.4)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1.4)
<i>E.faecalis</i> y <i>St.mitis</i>	1 (1.4)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (4.3)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1.4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (1.4)
<i>Morganella morganii</i>	1 (1.4)
<i>Parvimonas micra</i>	1 (1.4)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	2 (2.9)
<i>Pneumocistis</i> y <i>Citomegalovirus</i>	1 (1.4)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (2.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>S. aureus</i>	1 (1.4)
<i>Salmonella enteritidis</i>	1 (1.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Listeria monocytogenes</i>	1 (1.4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1.4)
<i>Streptococcus constelatus</i>	1 (1.4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7 (10.1)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (1.4)
<i>Streptococcus viridans</i>	2 (2.9)
Virus, <i>Influenzavirus A H1N1</i>	5 (7.2)
Virus <i>herpes simplex</i> tipo 1	1 (1.4)

Anexo 3. Calidad de ventana y Ritmo auricular de ETT.

	Día 1 N= 94	Día 3 N=78	Día 7 N=49
Calidad de ventana			
Buena, n (%)	78 (83)	61 (78)	42 (86)
Regular, n (%)	14 (15)	16 (21)	5 (10)
Mala, n (%)	2 (2)	1 (1)	2 (4)
Ritmo cardiaco			
Sinusal, n (%)	85 (90)	72 (92)	44 (90)
F.auricular, n (%)	9 (10)	6 (8)	5 (10)

Anexo 4. Matriz de correlaciones de BNP y Tnl en los días 1 y 3 con medidas ecocardiográficas.

Variable		Tnl D1	Tnl D3	BNP D1	BNP D3
IVT D1	Rho	-0,07949821	-0,06955772	-0,01059889	-0,043859
	p valor	0,4462644	0,54776548	0,9196835	0,70299407
IVT D3	Rho	0,03182173	-0,03669555	-0,0998993	0,01007493
	p valor	0,78494021	0,75461464	0,39379338	0,93116614
TAPSE D1	Rho	0,03410878	-0,10751307	-0,21852094	-0,06831329
	p valor	0,74960974	0,3585577	0,03965602	0,55763561
TAPSE D3	Rho	-0,10724156	-0,19930277	-0,24311414	-0,13417283
	p valor	0,36649105	0,09326376	0,03961203	0,25775508
Onda St D1	Rho	0,27117843	0,03052665	0,09473136	0,33700331
	p valor	0,01015562	0,79906821	0,37998215	0,00355164
Onda St D3	Rho	0,18883087	-0,04200671	-0,07996937	0,05114354
	p valor	0,12592672	0,73770685	0,52328841	0,68105865
E/e' lateral D1	Rho	-0,02610327	-0,03279276	0,01899806	0,00636736
	p valor	0,81255023	0,78908988	0,86380978	0,95827816
E/e' lateral D3	Rho	-0,14686105	0,0194054	0,05209492	0,02025857
	p valor	0,22852195	0,87519046	0,67309217	0,86876852
E/e' septal D1	Rho	0,25601023	0,13049767	0,26994196	0,15965691
	p valor	0,02025913	0,29253503	0,01480377	0,19342418
E/e' septal D3	Rho	0,03411204	0,17092392	0,35365999	0,14043287
	p valor	0,78568997	0,17340749	0,0038524	0,26072988
E/e' media D1	Rho	0,13219691	0,0638175	0,11119219	0,07909738
	p valor	0,24243008	0,61352706	0,32927536	0,52784264
E/e' media D3	Rho	-0,09282493	0,13240974	0,23468314	0,11273604
	p valor	0,46206695	0,29694768	0,06195419	0,37125432

Rho: Coeficiente de correlación de Spearman; Tnl: Troponina I; BNP: péptido natriurético cerebral; IVT: integral velocidad-tiempo del tracto de salida de ventrículo izquierdo; TAPSE: Desplazamiento sistólico anterior del plano del anillo tricuspídeo.

Anexo 5. Matriz de correlaciones de BNP y Tnl con SOFA Y dosis de noradrenalina en los días 1 y 3.

Variable		Tnl D1	Tnl D3	BNP D1	BNP D3
SOFA Renal D1	Rho	0,14609985	0,13605286	0,14139168	0,27350282
	p valor	0,15999457	0,23806896	0,17640953	0,015397
SOFA Renal D3	Rho	0,14634323	0,15566337	0,13579552	0,30875773
	p valor	0,19521015	0,17642159	0,23276151	0,00595237
SOFA Hepático D1	Rho	0,10175197	-0,01162425	0,24874968	0,3824905
	p valor	0,32913483	0,9200765	0,01620201	0,0005484
SOFA Hepático D3	Rho	0,08731864	-0,03572901	0,31034429	0,45134145
	p valor	0,44119161	0,75770858	0,00537731	3,36E-05
Dosis en D1 noradrenalina	Rho	0,48208537	0,32517693	0,24272331	0,6228976
	p valor	8,66E-07	0,00390658	0,01906522	1,13E-09
Dosis en D3 noradrenalina	Rho	0,31589259	0,21577074	0,24285168	0,3007388
	p valor	0,00192517	0,05947335	0,01899997	0,00746379

En negrita se muestra los coeficientes significativos. Rho: Coeficiente de correlación de Spearman; Tnl: Troponina I; BNP: péptido natriurético cerebral; SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment score*

Anexo 6. Matriz de correlaciones de Spearman (rho) variables ecocardiográficas en los días 1, 3 y 7.

		TAPSE D1	Onda St D1	Onda e'septal D1	Onda e'lateral D1	TAPSE D3	Onda St D3	Onda e'septal D3	Onda e'lateral D3	TAPSE D7	Onda St D7	Onda e'septal D7	Onda e'lateral D7
TAPSE D1	Rho	1	0,54183	0,36486	0,3379	0,41611	0,23835	0,32771	0,04297	0,23644	-0,01646	-0,01057	0,05864
	p		<,0001	0,0006	0,0015	0,0003	0,054	0,006	0,7181	0,1317	0,9208	0,9463	0,6987
Onda St D1	Rho	0,54183	1	0,409	0,42759	0,07109	0,3165	0,33196	0,21079	0,03673	-0,05403	0,03209	0,24593
	p	<,0001		0,0001	<,0001	0,5587	0,0108	0,0061	0,0821	0,8196	0,7439	0,8401	0,1076
Onda e'septal D1	Rho	0,36486	0,409	1	0,6674	0,21306	0,36708	0,66535	0,3638	0,30363	0,4532	0,6071	0,53717
	p	0,0006	0,0001		<,0001	0,0811	0,0033	<,0001	0,002	0,0536	0,0043	<,0001	0,0001
Onda e'lateral D1	Rho	0,3379	0,42759	0,6674	1	0,28568	0,45466	0,62088	0,6374	0,22418	0,18865	0,38738	0,45339
	p	0,0015	<,0001	<,0001		0,0165	0,0002	<,0001	<,0001	0,1588	0,2567	0,0094	0,0018
TAPSE D3	Rho	0,41611	0,07109	0,21306	0,28568	1	0,33581	0,37693	0,15463	0,58647	0,33236	-0,14924	0,10745
	p	0,0003	0,5587	0,0811	0,0165		0,0058	0,0015	0,1979	<,0001	0,0415	0,3517	0,4928
Onda St D3	Rho	0,23835	0,3165	0,36708	0,45466	0,33581	1	0,40004	0,26621	0,0719	0,31704	0,03585	0,07978
	p	0,054	0,0108	0,0033	0,0002	0,0058		0,0012	0,0321	0,6724	0,0635	0,8308	0,6246
Onda e'septal D3	Rho	0,32771	0,33196	0,66535	0,62088	0,37693	0,40004	1	0,59961	0,40497	0,15163	0,56212	0,55075
	p	0,006	0,0061	<,0001	<,0001	0,0015	0,0012		<,0001	0,0105	0,3703	0,0001	0,0002
Onda E'lateral D3	Rho	0,04297	0,21079	0,3638	0,6374	0,15463	0,26621	0,59961	1	0,22498	0,16928	0,38808	0,46032
	p	0,7181	0,0821	0,002	<,0001	0,1979	0,0321	<,0001		0,1573	0,3096	0,0101	0,0015
TAPSE D7	Rho	0,23644	0,03673	0,30363	0,22418	0,58647	0,0719	0,40497	0,22498	1	0,3786	-0,01097	0,40255
	p	0,1317	0,8196	0,0536	0,1588	<,0001	0,6724	0,0105	0,1573		0,0191	0,9464	0,0074
Onda St D7	Rho	-0,01646	0,05403	0,4532	0,18865	0,33236	0,31704	0,15163	0,16928	0,3786	1	0,23894	0,16883
	p	0,9208	0,7439	0,0043	0,2567	0,0415	0,0635	0,3703	0,3096	0,0191		0,1544	0,2977
Onda e'septal D7	Rho	-0,01057	0,03209	0,6071	0,38738	-0,14924	0,03585	0,56212	0,38808	-0,01097	0,23894	1	0,513
	p	0,9463	0,8401	<,0001	0,0094	0,3517	0,8308	0,0001	0,0101	0,9464	0,1544		0,0004
Onda e'lateral D7	Rho	0,05864	0,24593	0,53717	0,45339	-0,10745	0,07978	0,55075	0,46032	0,40255	0,16883	0,513	1
	p	0,6987	0,1076	0,0001	0,0018	0,4928	0,6246	0,0002	0,0015	0,0074	0,2977	0,0004	

En Negrita se muestra la correlación de Spearman (Rho) significativa mayor de 0,5.

Anexo 7. Matriz de correlaciones de Spearman (rho) variables ecocardiográficas en el día 1.

		IVT	e´septal	e´lateral	E/e´septal	E/e´lateral	E/e´ media	e´media	TAPSE	Onda St	Onda S lateral	Onda S septal	Onda S media	E/A
IVT	Rho	1	0,32061	0,24329	-0,06507	0,14054	0,0116	0,32813	0,53633	0,33725	0,1439	0,25477	0,22735	0,2603
	p		0,0025	0,0209	0,5614	0,1995	0,9186	0,0014	<,0001	0,0012	0,176	0,016	0,0342	0,0205
e´septal	Rho	0,32061	1	0,6674	-0,75053	-0,28365	-0,5793	0,90995	0,36486	0,409	0,278	0,36368	0,35468	0,4599
	p	0,0025		<,0001	<,0001	0,0108	<,0001	<,0001	0,0006	0,0001	0,01	0,0005	0,0009	<,0001
e´lateral	Rho	0,24329	0,6674	1	-0,54679	-0,68697	-0,71633	0,88464	0,3379	0,42759	0,3527	0,3469	0,37938	0,48394
	p	0,0209	<,0001		<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	0,0015	<,0001	0,0007	0,0011	0,0003	<,0001
E/e´septal	Rho	-0,06507	-0,75053	-0,54679	1	0,62801	0,88472	-0,71193	-0,21177	-0,32387	-0,31615	-0,40529	-0,39359	-0,18474
	p	0,5614	<,0001	<,0001		<,0001	<,0001	<,0001	0,061	0,0041	0,0043	0,0002	0,0003	0,1101
E/e´lateral	Rho	0,14054	-0,28365	-0,68697	0,62801	1	0,92171	-0,52012	-0,07189	-0,21179	-0,32453	-0,30829	-0,35068	-0,06793
	p	0,1995	0,0108	<,0001	<,0001		<,0001	<,0001	0,5236	0,0561	0,0026	0,0051	0,0013	0,5572
E/e´ media	Rho	0,0116	-0,5793	-0,71633	0,88472	0,92171	1	-0,70976	-0,17949	-0,29538	-0,33893	-0,38949	-0,3931	-0,17382
	p	0,9186	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001		<,0001	0,1183	0,0091	0,0021	0,0004	0,0003	0,1386
e´media	Rho	0,32813	0,90995	0,88464	-0,71193	-0,52012	-0,70976	1	0,38998	0,47247	0,35969	0,37519	0,41493	0,51293
	p	0,0014	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001	<,0001		0,0002	<,0001	0,0005	0,0003	<,0001	<,0001
TAPSE	Rho	0,53633	0,36486	0,3379	-0,21177	-0,07189	-0,17949	0,38998	1	0,54183	0,16931	0,28284	0,21914	0,3525
	p	<,0001	0,0006	0,0015	0,061	0,5236	0,1183	0,0002		<,0001	0,1191	0,0083	0,0452	0,0017
Onda St	Rho	0,33725	0,409	0,42759	-0,32387	-0,21179	-0,29538	0,47247	0,54183	1	0,51576	0,66404	0,57375	0,07571
	p	0,0012	0,0001	<,0001	0,0041	0,0561	0,0091	<,0001	<,0001		<,0001	<,0001	<,0001	0,5214
Onda S lateral	Rho	0,1439	0,278	0,3527	-0,31615	-0,32453	-0,33893	0,35969	0,16931	0,51576	1	0,64646	0,94061	0,09558
	p	0,176	0,01	0,0007	0,0043	0,0026	0,0021	0,0005	0,1191	<,0001		<,0001	<,0001	0,4115
Onda S septal	Rho	0,25477	0,36368	0,3469	-0,40529	-0,30829	-0,38949	0,37519	0,28284	0,55094	0,64646	1	0,876	-0,06971
	p	0,016	0,0005	0,0011	0,0002	0,0051	0,0004	0,0003	0,0083	<,0001	<,0001		<,0001	0,5496
Onda S media	Rho	0,22735	0,35468	0,37938	-0,39359	-0,35068	-0,3931	0,41493	0,21914	0,66404	0,94061	0,876	1	0,00682
	p	0,0342	0,0009	0,0003	0,0003	0,0013	0,0003	<,0001	0,0452	<,0001	<,0001	<,0001		0,954
E/A	Rho	0,2603	0,4599	0,48394	-0,18474	-0,06793	-0,17382	0,51293	0,3525	0,07571	0,09558	-0,06971	0,00682	1
	P	0,0205	<,0001	<,0001	0,1101	0,5572	0,1386	<,0001	0,0017	0,5214	0,4115	0,5496	0,954	

Anexo 8. Listado de Imágenes.

1. Plano apical cuatro cámaras en diástole y sístole.....	pag 13
2. Representación de las 4 fases de la diástole en relación a las presiones de ventrículo izquierdo y aurícula izquierda	pag 18
3. Registro de Doppler pulsado de las velocidades del flujo de llenado ventricular.....	pag 21
4. Registro de Doppler tisular pulsado a nivel septal del anillo mitral.....	pag 23
5. Algoritmo diagnóstico de la función diastólica de VI.....	pag 26
6. Algoritmo diagnóstico para la estimación de las presiones de llenado del VI en pacientes con FEVI disminuida.....	pag 29
7. Algoritmo diagnóstico para la estimación de las presiones de llenado del VI en pacientes con FEVI normal.....	pag 30
8. Imagen de la excursión sistólica del plano de anillo tricuspideo.....	pag 35
9. Imagen de Doppler tisular pulsado a nivel de válvula tricuspídea.....	pag 36
10. Cálculo del diámetro del tracto de salida de VI.....	pag 42
11. Cálculo del IVT del tracto de salida de VI.....	pag 42
12. Secreción y degradación de los péptidos natriuréticos de tipo-B y de tipo A.....	pag 45
13. Complejo de troponina en el aparato contráctil del miocito.....	pag 51
14. Causas de elevación de troponinas.....	pag 53
15. Gráfico de distribución de la edad de los pacientes.....	pag 73
16. Gráfico de comorbilidades de los pacientes.....	pag 73
17. Gráfico de foco de infección.....	pag 76
18. Disfunciones de ambos ventrículos en el día 1.....	pag 85
19. Disfunciones de ambos ventrículos en el día 3.....	pag 86
20. Disfunciones de ambos ventrículos en el día 7.....	pag 86
21. Relación de los niveles de BNP y función sistólica de VI en el día 1.....	pag 104
22. Relación de los niveles de BNP y los cambios de la función sistólica de VI en los días 1 y 3.....	pag 105
23. Relación de los niveles de BNP y función diastólica de VI en el día 1.....	pag 106
24. Relación de los niveles de BNP y función diastólica de VI en el día 3.....	pag 107
25. Relación de los niveles de BNP y función diastólica de VI en el día 7.....	pag 107
26. Relación de los niveles de BNP y E/e' lateral en el día 1.....	pag 108
27. Relación de los niveles de BNP y E/e' media en el día 1.....	pag 109
28. Relación de los niveles de BNP y E/e' septal en el día 1.....	pag 109
29. Relación del Δ BNP D1-D3 con el uso de inotrópicos	pag 110
30. Relación de los niveles de BNP con el uso de inotrópicos.....	pag 111
31. Relación de la dosis de NA en día 1 con los niveles de BNP en el día 3.....	pag 111
32. Curvas ROC de los modelos 1, 2 y 3 para predecir DSVI en el día 1... ..	pag 114

33. Relación de los niveles de Tnl con la función sistólica de VI en día 1.....pag 116
34. Relación de los niveles de Tnl con la función sistólica de VI en día 3.....pag 116
35. Relación de Tnl con la E/e' lateral del anillo mitral en día 1.....pag 118
36. Relación de Tnl con la E/e' septal del anillo mitral en día 1.....pag 118
37. Relación de las alteraciones de la contractilidad segmentaria con la concentración plasmática de Tnl en día 1.....pag 120
38. Diagrama de cajas para relación de TAPSE y grados de función sistólica de VI.....pag 121
39. Diagrama de cajas para relación de la onda St y grados de función sistólica de VI en el día 1.....pag 122
40. Gráfico de relación de la función sistólica de ambos ventrículos calculo mediante DTI en dia 1.....pag 123
41. Diagrama de cajas para la relación de la función sistólica de VI calculada mediante FEVI y DTI en día 1.....pag 124
42. Gráfico de relación de la función sistólica de VD calculada mediante TAPSE y DTI en el día 1.....pag 125
43. Diagrama de cajas de relación del IVT_{TSVI} con la FEVI en día 1pag 126
44. Relación de la onda S media con onda S' lateral en día 1.....pag 127
45. Relación de la onda e' media con la onda e' lateral en día 1.....pag 128
46. Relación de la E/e' del anillo con E/e' del lado lateral en día 1.pag 128
47. Curva de distribución normal.....pag 132
48. Diagrama de puntos de los pacientes en el día 1 en relación con la mortalidad en UCI según su valor del ACP.....pag 133
49. Curva ROC de los factores de ACP para predecir mortalidad...pag 134

Anexo 9. Listado de Tablas

1. Clasificación de la función sistólica del VI medido con la FEVI según el sexo.....pag 12
2. Clasificación de la función diastólica del VI.....pag 24
3. Características clínicas y demográficas de los pacientes.....pag 74
4. Evaluación de la escala SOFA durante la estancia en UCI.....pag 75
5. Características microbiológicas de los pacientes.....pag 77
6. Comparación univariante de variables demográficas, clínicas, microbiológicas y nivel de gravedad en supervivientes y fallecidos.....pag 78
7. Variables hemodinámicas, vasopresores y balances.....pag 79
8. Vasopresores, inotrópicos fluidos y variación de peso en supervivientes y fallecidos en UCI.....pag 80
9. Variables analíticas.....pag 81
10. Valores analíticos en relación con la mortalidad en UCI.....pag 82
11. Clasificación de la función biventricular durante estancia en la UCI.....pag 84
12. Comparación univariante de las disfunciones ventriculares en relación con el tipo de episodiopag 87
13. Comparación univariante de las disfunciones ventriculares y relación en supervivientes y fallecidos en UCIpag 88
14. Disfunciones ventriculares en los pacientes con shock séptico. Comparación univariante de los supervivientes y fallecidos en UCIpag 89
15. Datos ecocardiográficos en el día 1. Comparación supervivientes y fallecidos según estado alta de UCI.....pag 90
16. Datos ecocardiográficos en el día 3. Comparación supervivientes y fallecidos según estado alta de UCI.....pag 91
17. Datos ecocardiográficos en el día 7. Comparación supervivientes y fallecidos según estado alta de UCI.....pag 92
18. Datos ecocardiográficos en los individuos con shock séptico. Comparación supervivientes y fallecidos en UCIpag 93
19. Modo de ventilación mecánica.....pag 94
20. Parámetros de ventilación mecánica y gasometría arterial.....pag 95
21. Parámetros de ventilación mecánica invasiva y gasometría arterial. Valores globales y comparación de supervivientes y fallecidos en UCI.....pag 96
22. Comparación de parámetros ventilatorios y gasometría con la función sistólica de VD evaluada mediante TAPSE en los pacientes en VMIpag 97
23. Comparación de parámetros ventilatorios y gasometría con la función sistólica de VD evaluada mediante onda St en los pacientes en VMIpag 98
24. Función ventricular derecha y Presión *Plateau*.....pag 99
25. Variables ecocardiográficas y relación con la PEEP.....pag 100
26. Comparación de balance hídrico e incremento de peso en relación con la función sistólica de VD durante su estancia en UCI.....pag 101

27. Características clínicas de los diferentes grados de la función diastólica en el día 1.....	pag 102
28. Relación de los niveles de BNP y función sistólica de VI	pag 103
29. Relación de los niveles de BNP y función sistólica de VD.....	pag 105
30. Relación de los niveles de BNP y uso de inotrópicos.....	pag 110
31. Modelo 1 para detectar DSVI en el día 1.....	pag 112
32. Modelo 2 para detectar DSVI en el día 1.....	pag 112
33. Valor diagnóstico de un punto de BNP mayor de 400 pg/ml para identificar DSVI en el día 1.....	pag 113
34. Relación univariante de BNP > 400 pg/ml con vasosopresores y balance hídrico.....	pag 113
35. Modelo 3 multivariante para detectar DSVI en el día 1.....	pag 114
36. Comparación de la función sistólica de VI con la concentración de Tnl	pag 115
37. Relación de la FEVI cualitativa con la concentración de Tnl.....	pag 115
38. Relación de la concentración plasmática de Tnl con la función diastólica de VI.....	pag 117
39. Relación de los niveles de Tnl y la relación E/e' en el día 1.....	pag 117
40. Relación de variable con la concentración plasmática de Tnl > 0,5 mg/ml en el día 1	pag 119
41. Análisis de componentes principales.....	pag 130
42. Fórmula para la obtención de los factores.....	pag 130
43. Correlación de los factores.....	pag 131
44. Ejemplo de ACP de un paciente.....	pag 132
45. Estudios observacionales en cohortes de pacientes sépticos que evalúan la función diastólica de VI mediante DTI.....	pag 142