

BIOMARCADORS DIAGNÒSTICS DE DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA ASSOCIADA A XOC SÈPTIC: AVALUACIÓ DE LA TROPONINA T ULTRASENSIBLE I DE LA HIPEROSMOLALITAT PLASMÀTICA

Cristina Murcia Gubianas

Per citar o enllaçar aquest document:
Para citar o enlazar este documento:
Use this url to cite or link to this publication:

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

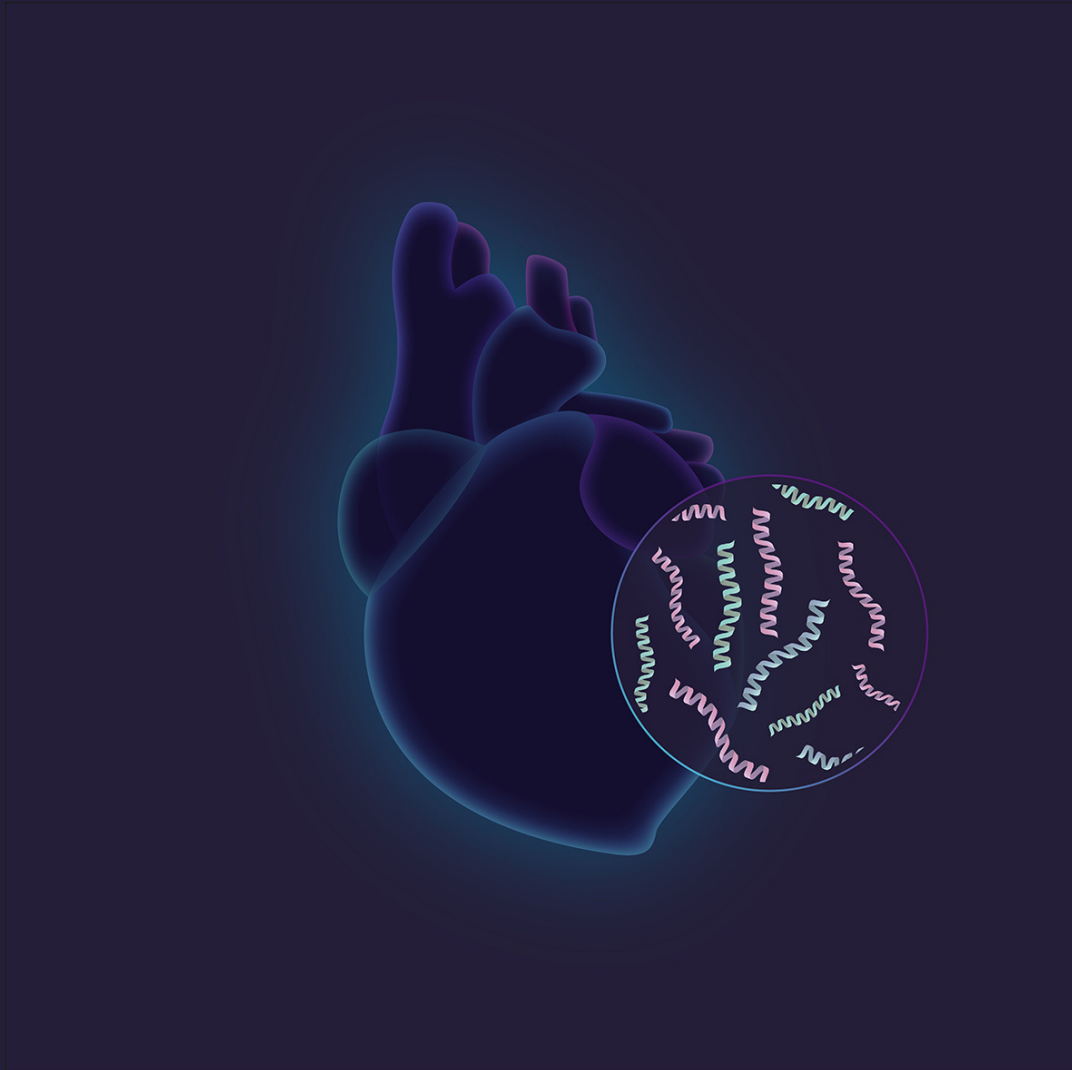
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Universitat
de Girona

TESI DOCTORAL

BIOMARCADORS DIAGNÒSTICS DE DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA ASSOCIADA A XOC
SÈPTIC: AVALUACIÓ DE LA TROPONINA T ULTRASENSIBLE I DE LA
HIPEROSMOLALITAT PLASMÀTICA



Cristina Murcia Gubianas

Any 2022



TESI DOCTORAL

**BIOMARCADORS DIAGNÒSTICS DE DISFUNCIÓ
MIOCÀRDICA ASSOCIADA A XOC SÈPTIC: AVALUACIÓ DE
LA TROPONINA T ULTRASENSIBLE I DE LA
HIPEROSMOLALITAT PLASMÀTICA**

Cristina Murcia Gubianas

Any 2022

PROGRAMA DE DOCTORAT EN BIOLOGIA MOLECULAR,
BIOMEDICINA I SALUT

Dirigida per:

Elisabeth Pinart Nadal i Juan Carlos Yébenes Reyes

Tutora:

Elisabeth Pinart Nadal

Memòria presentada per optar al títol de doctor/a per la Universitat de Girona



La Dra. ELISABETH PINART NADAL, professora titular del Departament de Biologia de la UNIVERSITAT DE GIRONA,

DECLARO:

Que el treball titulat **BIOMARCADORS DIAGNÒSTICS DE DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA ASSOCIADA A XOC SÈPTIC: AVALUACIÓ DE LA TROPONINA T ULTRASENSIBLE I DE LA HIPEROSMOLALITAT PLASMÀTICA**, que presenta CRISTINA MURCIA GUBIANAS per a l'obtenció del títol de doctora, ha estat realitzat sota la meva direcció.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo aquest document.

Signatura

A Girona, 25 de març de 2022.

El Dr. JUAN CARLOS YÉBENES REYES, de l'HOSPITAL DE MATARÓ,

DECLARO:

Que el treball titulat **BIOMARCADORS DIAGNÒSTICS DE DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA ASSOCIADA A XOC SÈPTIC: AVALUACIÓ DE LA TROPONINA T ULTRASENSIBLE I DE LA HIPEROSMOLALITAT PLASMÀTICA**, que presenta CRISTINA MURCIA GUBIANAS per a l'obtenció del títol de doctora, ha estat realitzat sota la meva direcció.

I, perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signo aquest document.

Signatura



Girona, 24 de març de 2022.

Agraïments

Hi ha unes persones sense les quals aquesta Tesi Doctoral no hagués estat possible. I és hora d'escriure-ho i agrair-ho.

En primer lloc, la meva eterna gratitud a la Dra Elisabeth Pinart i Nadal, directora i tutora d'aquesta Tesi. Sense ella no ho hagués aconseguit. M'ha acompanyat els darrers anys de treball, els més durs, els anys de pandèmia. En la part final, la part en la que ja no sabia ni podia tirar endavant, ella m'ha guiat, m'ha ajudat, m'ha animat i també m'ha exigit més del que ningú mai m'havia exigit. I jo, he sabut estar a l'alçada i he aconseguit treure el millor de mi. M'ha fet deure'm a ella en moments en que potser hagués defallit. Estic molt orgullosa de que estiguis a la meva vida Beth. I sempre et recordaré amb gran estima i admiració.

Al Dr Juan Carlos Yébenes i Reyes, a qui agraeixo el seu talent i saviesa. Va confiar en mi per acompanyar-me com a co-director de Tesi i el seu coneixement científic i capacitat investigadora i innovadora, van conduir a la incorporació d'idees novadores no explorades amb anterioritat.

També hi ha dues persones imprescindibles en aquest camí. Un, el meu Ros, a qui li dono les gràcies per confiar en mi. Per creure que podia. Per estimar-me, i fer-me costat. M'has cuidat, m'has donat ànims i forces i t'has ocupat de tot perquè jo em pogués ocupar de la Tesi. L'altre, el meu Guillem, el meu nen bonic que em dona la vida cada cop que el sento riure. Sento en l'ànima no haver pogut passar més temps amb tu. Perquè no dir-ho, és un llarg i dur camí per alguns més que per d'altres potser. Però per mi no ha estat gens fàcil. I vosaltres heu sigut els meus pilars. Sou la meva vida.

M'agradaria destacar també el paper que ha tingut la Maria Buxó, estadística de l'Idibgi, que ha demostrat una gran professionalitat. Ha estat sempre disponible, assequible, i el seu sentit de l'humor i empatia ha facilitat molt la feina que hem fet conjuntament.

Aquesta Tesi neix de la meva època de resident, en la qual jo aprenia d'ecocardiografia en el malalt crític. D'aquell període amb la Dra Ana Ochagavía, Dr Jordi Vallès i el Dr Francisco Baigorri es fomenten les bases d'aquest treball, i els agraeixo també la seva col.laboració inicial i la consecució del treball de Suficiència Investigadora previ a la subseqüent i present Tesi.

Al Dr Josep-Maria Sirvent i Calvera, el cap de Servei de Medicina Intensiva de l'Hospital Universitari Dr Josep Trueta, amb qui he crescut durant la meva trajectòria professional i m'ha aportat coneixement científic i experiència.

Voldria agrair, per altra banda, a tots els meus companys del Servei de Medicina Intensiva que han col.laborat en menor o major grau i d'una o altra manera en aquesta Tesi. En especial a les companyes i amigues Sara Foradada, Juliana González, Núria Garcia, Carol Lorencio, Cristina Fuster, Silvia Cuenca i Xavi Saiz així com a tots els residents que m'han motivat professionalment i m'han ajudat també en ajustaments informàtics (gràcies Marina!).

Gràcies a l'Esther de la Biblioteca de l'Hospital Dr Trueta. I també al personal de la biblioteca de la UdG.

Gràcies al Servei d'Anàlisis Clínics de l'Hospital Dr Trueta per la col.laboració.

Finalment, agrair a cadascun dels pacients que han format part de la meva vida professional. Ells són i seran sempre el motiu principal de que jo, com molts d'altres metges, volguem seguir aprenent, creixent i millorant.

Per vosaltres, per nosaltres, per tots.

Abreviacions

ACP: *Afterload related cardiac performance*

ADP: Difosfat d'adenosina

AE: Aurícula esquerra

APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

AMPc: Monofosfat cíclic d'adenosina

AQP: aquaporina

ATP: Trifosfat d'adenosina

BCIAo: Baló de contrapulsació aòrtica

BNP: Pèptic natriurètic cerebral

BUN: Nitrogen ureic en sang

C5a: Complement 5a

CAP: Catèter d'artèria pulmonar

CEIC: Comitè d'ètica d'investigació clínica

CID: Coagulació intravascular disseminada

CW: *Doppler* continu

CWi: *Cardiac Work index*

DAMPs: Patrons moleculars associats a dany cel.lular endogen

DCSE: Document de Codi Sèptic Espanyol

DT: Temps de deceleració de l'ona E

DTDVE: Diàmetre telediastòlic de ventricle esquerre

DTSVE: Diàmetre telesistòlic de ventricle esquerre

DTI: *Doppler* tissular

Ea: Elastància arterial

EAP: Edema agut de pulmó

ECMO: Oxigenació per membrana extracorpòria

Ees: Elastància ventricular

ESICM: *European Society of Intensive Care Medicine*

ETT: Ecocardiografia trans-toràcica

ETE: Ecocardiografia trans-esofàgica

FA: Fracció d'escurçament

FAC: *Fractrional Area Change*

FC: Freqüència cardíaca

FE: Fracció d'ejecció

FEG: Fracció d'ejecció global

FIO₂: Fracció inspiratòria d'oxigen

FR: Freqüència respiratòria

GC: Despesa cardíaca

GCS: *Glasgow coma score*

GLPS: *Global longitudinal peak systolic strain*

GMP: Monofosfat de guanosina

GMPc: Guanilat ciclasa

h: Hores

HMGB1: Proteïnes d'alta mobilitat del grup 1

HTP: Hipertensió pulmonar

IC: Índex cardíac

ICC: Índex de comorbiditat de Charlson

ICo: Interval de confiança

IFC: Índex de funció cardíaca

IFN- γ : Interferó gamma

IL: Interleuquines

IL-1: Interleuquina-1

IL-1 β : Interleuquina 1 beta

IM: Insuficiència mitral

ITV: Integral temps-velocitat del tracte de sortida del ventricle esquerre

IVS: Índex de volum sistòlic

LVSWi: *Left ventricular stroke work index*

MAPSE: *Mitral annular plane systolic excursion*

MPI: *Myocardial performance index*

MPM: *Mortality Probability Models*

MSI: *Modified shock index*

ON: Òxid nítric

PaO₂: Pressió arterial d'oxigen

PA: Pressió arterial

PAD: Pressió arterial diastòlica

PAM: Pressió arterial mitja

PAMPs: Patrons específics dels patògens

PAP: Pressió arterial pulmonar

PAPd: Pressió arterial pulmonar diastòlica

PAPm: Pressió arterial pulmonar mitja

PAPs: Pressió arterial pulmonar sistòlica

PAS: Pressió arterial sistòlica

PEEP: Pressió positiva al final de l'expiració

pCO₂ art: Pressió arterial de CO₂

PCP: Pressió capil·lar pulmonar

PCR: Proteïna C reactiva

PiCCO[®]: *Pulse Continuous Cardiac Output*

POCUS: *Point-of care ultrasound*

PP: Pressió de pols

PVC: Pressió venosa central

PW: *Doppler* polsat

ROS: Espècies d'oxigen reactiu

RVP: Resistències vasculars pulmonars

RVS: Resistències vasculars sistèmiques

RVSWi: *Right ventricular stroke work index*

SatO₂: Saturació d'oxigen

SatvcO₂: Saturació venosa central d'oxigen

SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*

SCCM: *Society of Critical Care Medicine*

SDRA: Síndrome de destret respiratori de l'adult

SI: *Shock index*

SIRS: Síndrome de resposta inflamatòria sistèmica

SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

SSC: *Surviving Sepsis Campaign*

T: Temperatura

TAPSE: *Tricuspid annular plane systolic excursion*

TNF- α : Factor de necrosi tumoral alfa

TnT US: Troponina T ultrasensible

TLR: Receptors *Toll-like*

UMI: Unitat de Medicina Intensiva

V_p: Velocitat de propagació de l'ona E

VTDG/ GEDV: Volum telediastòlic global

VD: Ventricle Dret

VE: Ventricle Esquerre

VIH: Virus d'immunodeficiència humana

VM: Ventilació mecànica

VS: Volum sistòlic

VVS: Variabilitat de volum sistòlic

VPP: Variabilitat de la pressió de pols

VTSE: Volum telesistòlic de ventricle esquerre

VTDE: Volum telediastòlic de ventricle esquerre

2C: Dues càmeres

2D: Dues dimensions

4C: Quatre càmeres

5C: Cinc càmeres

Taules

Taula 1. Paràmetres i barem de puntuació de l'escala SOFA.....	10
Taula 2. Valors del component <i>Acute Physiology</i> de l'escala APACHE II.....	11
Taula 3. Escala SAPS-II.....	13
Taula 4. Signes d'alarma en base als criteris especificats a la taula.	17
Taula 5. Característiques de disfunció miocàrdica.	24
Taula 6. Etiopatogènia de la disfunció miocàrdica associada a sèpsia.	32
Taula 7. Causes i diagnòstic diferencial de fallida de ventricle dret.	62
Taula 8. Resum de les característiques dels paràmetres ecocardiogràfics més rellevants per a la valoració de la disfunció miocàrdica associada a sèpsia.....	68
Taula 9. Paper de la troponina convencional com a marcador pronòstic de mortalitat.....	79
Taula 10. Estudis destacats que avaluen la troponina convencional com a marcador de disfunció sistòlica de VE.....	80
Taula 11. Receptors i efectes de la vasopressina.	85
Taula 12. Estudis amb percentatge d'incidència de disfunció sistòlica de VE.	92
Taula 13. Estudis amb percentatge d'incidència de disfunció diastòlica de VE.	94
Taula 14. Estudis amb percentatge d'incidència de disfunció de VD.	95
Taula 15. Check-list de l'exploració ecocardiogràfica.	112
Taula 16. Paràmetres ecocardiogràfics que defineixen cada tipus de disfunció miocàrdica i com s'ha establert el diagnòstic davant la manca de validesa d'algun dels seus valors (valor missing).	113
Taula 17. Característiques de la cohort de pacients ingressats a UMI amb diagnòstic de xoc sèptic.	122
Taula 18. Mortalitat tant a UMI com als 28 dies d'evolució en relació a la presència dels diferents tipus de disfunció miocàrdica i també de disfunció global entesa com la presència d'almenys un dels subtipus presents.	125
Taula 19. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic d'acord amb la distribució per quartils dels valors de TnT US.	126

Taula 20. Variables hemodinàmiques i analítiques de pacients amb i sense disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic.	128
Taula 21. Nivells de TnT US en pacients amb xoc sèptic i els diferents tipus de disfuncions detectades a les 0 h.	129
Taula 22. Model de predicció de disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic a partir dels nivells sèrics de TnT US a les 0, 24 i 72 hores d'ingrés.	132
Taula 23. Model de predicció de mortalitat als 28 dies en pacients amb xoc sèptic a partir dels nivells sèrics de TnT US a les 0, 24 i 72 hores d'ingrés.	134
Taula 24. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic amb i sense disfunció miocàrdica global al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a UMI.	139
Taula 25. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic (cohorte general) i en pacients amb i sense disfunció sistòlica de VE al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a UMI.	141
Taula 26. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic amb i sense disfunció diastòlica de VE al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a UMI.	144

Figures

Figura 1. Esquema del procés inflamatori associat a la sèpsia.....	5
Figura 2. Patrons hemodinàmics en la sèpsia.....	7
Figura 3. Guia per a la detecció hospitalària de la sèpsia greu en adults.....	15
Figura 4. Cadena de maneig inicial en la sèpsia.....	19
Figura 5. Coexistències dels tipus de disfunció miocàrdica associada a sèpsia.....	24
Figura 6. Mecanismes d'acció de les diferents substàncies depressores del miocardi i etapes del xoc sèptic en les que actuen.....	29
Figura 7. Fisiopatologia de la disfunció miocàrdica sèptica.....	33
Figura 8. Fases del cicle cardíac.....	35
Figura 9. Visió anatòmica corresponent als diferents plans ecocardiogràfics bàsics.....	36
Figura 10. Piràmide d'habilitats ecocardiogràfiques adquirides a la UMI.....	38
Figura 11. Descripció dels paràmetres avaluats en ecocardiografia bàsica i avançada en el pacient crític.....	38
Figura 12. Característiques principals de la disfunció sistòlica del ventricle esquerre.....	39
Figura 13. Fórmula de <i>Simpson</i>	40
Figura 14. Càlcul ecocardiogràfic de FE mitjançant la fórmula de <i>Simpson</i> en un pacient inclòs en els Estudis 1 i 2 de la Tesi Doctoral.....	41
Figura 15. <i>Doppler</i> tissular mitral d'un dels pacients inclosos en els Estudis 1 i 2 de la Tesi Doctoral.....	42
Figura 16. Esquema del procés de càlcul de la despesa cardíaca amb ecocardiografia.....	44
Figura 17. Fórmula de fracció d'escurçament.....	44
Figura 18. Fórmula de l'índex de Tei o <i>myocardial performance index</i>	45
Figura 19. Exemples de mesures de A) índex de Tei, B) dP/dT màxim, C) GLPS.....	47
Figura 20. Llei de Frank-Starling.....	48
Figura 21. Fórmula de càlcul de la variabilitat de pressió de pols.....	48
Figura 22. Fórmula de càlcul de la variació del pic de la integral temps-velocitat del flux aòrtic.....	49

Figura 23. Esquema del procés de càlcul ecocardiogràfic de la ΔITV	50
Figura 24. Maniobra d'elevació de les cames.....	50
Figura 25. Mesura ecocardiogràfica del diàmetre i col.lapsabilitat de la vena cava inferior en un dels pacients inclosos en l'Estudi 1 i 2 de la Tesi Doctoral.	51
Figura 26. Característiques generals de la disfunció diastòlica de ventricle esquerre.....	54
Figura 27. Càlculs de <i>doppler</i> polsat mitral i <i>doppler</i> tissular mitral.....	56
Figura 28. Registre ecocardiogràfic de l'Ona E' mitral.....	57
Figura 29. Característiques generals de la disfunció de ventricle dret.....	62
Figura 30. Obtenció ecocardiogràfica de la mesura de TAPSE en un dels pacients sèptics inclosos en els estudis 1 i 2 de la Tesi Doctoral.....	64
Figura 31. Captura ecocardiogràfica de l'ona S' trcúspide (fletxa blava) en un pacient inclòs en l'Estudi 1 d'aquesta tesi doctoral.	65
Figura 32. Dilatació ecocardiogràfica de cavitats dretes cardíques.....	65
Figura 33. Índex d'excentricitat.....	66
Figura 34. Configuració del complex de troponines i procés de contracció.....	70
Figura 35. Esquema d'un sarcòmer relaxat i en contracció.....	71
Figura 36. Procés de contracció cardíaca.....	72
Figura 37. Efecte de l'alteració dels cardiomiòcits sobre l'alliberament de troponina plasmàtica en sang.....	75
Figura 38. Efectes clínics de la desregulació dels diferents tipus d'aquaporina en la sèpsia.....	86
Figura 39. Fórmula del <i>Left Ventricular Stroke Work index</i>	88
Figura 40. Fórmula del <i>Rigt Ventricular Stroke Work index</i>	88
Figura 41. Fórmula del <i>Cardiac Power index</i>	89
Figura 42. Fórmula de l' <i>Afterload related cardiac performance</i> .	89
Figura 43. Concepte de termodilució.....	90
Figura 44. Efecte del temps de diagnòstic en la incidència de la disfunció sistòlica de VE.	93
Figura 45. Diagrama de flux de pacients inclosos a l'Estudi 1.....	111
Figura 46. Diagrama de flux de pacients inclosos a l'Estudi 2.....	114

Figura 47. Fórmula d'osmolalitat plasmàtica.....	116
Figura 48. Diagrama de Venn de la distribució i coexistència de les diverses disfuncions miocàrdiques a la cohort de pacients amb xoc sèptic.....	124
Figura 49. Distribució temporal del logaritme de nivells de TnT US a les 0, 24 i 72 h de l'ingrés a l'UMI en pacients supervivents (línia blava) i pacients no supervivents (línia vermella).....	127
Figura 50. Distribució temporal del logaritme de nivells de TnT US a les 0, 24 i 72 h de l'ingrés a l'UMI en pacients amb disfunció miocàrdica (línia vermella) i pacients sense disfunció miocàrdica (línia blava).....	130
Figura 51. Corba ROC de nivells de TnT US a les 0 h (A) i a les 24 h (B) des de l'admissió a l'UMI en pacients amb xoc sèptic i disfunció miocàrdica diagnosticada per ecocardiografia transtoràcica durant les primeres 12 h des de l'ingrés.....	131
Figura 52. Nivells d'osmolalitat plasmàtica en pacients sèptics amb i sense disfunció sistòlica de VE.....	140
Figura 53. Nivells d'osmolalitat plasmàtica en pacients sèptics amb i sense disfunció diastòlica de VE.....	143

RESUM

La resposta inflamatòria d'un hoste pot ser excessiva o desregulada en relació a la intensitat o la durada d'una agressió. Quan aquesta resposta és secundària a una infecció es coneix com a sèpsia i pot acabar lesionant altres òrgans allunyats del focus de l'agressió, generant fracàs multiorgànic en forma d'insuficiències orgàniques. Conèixer i optimitzar el diagnòstic d'aquestes disfuncions són la base del tractament i pronòstic del pacient crític sèptic. En pacients sèptics, la disfunció miocàrdica presenta un patró hipodinàmic, per bé que la seva definició, etiopatogènia, incidència i diagnòstic no estan del tot aclarits. A més, aquesta disfunció pot afectar la funció sistòlica i/o diastòlica del ventricle esquerre, així com la funció del ventricle dret.

D'acord amb això, la present Tesi Doctoral se centra en la identificació de biomarcadors moleculars com a eines complementàries al diagnòstic ecocardiogràfic per a millorar tant el diagnòstic com el pronòstic dels pacients amb xoc sèptic i disfunció miocàrdica. L'estudi es va realitzar a la Unitat de Medicina Intensiva (UMI) de l'Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona i va incloure dos estudis paral·lels realitzats en pacients diagnosticats de xoc sèptic:

Estudi 1. *Cinètica de l'alliberament de troponina T ultrasensible en les primeres 72 hores d'ingrés a la UMI en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic i*

Estudi 2. *Relació entre l'osmolalitat plasmàtica i la disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic.*

Per a tots els pacients inclosos en aquests estudis es van recollir dades epidemiològiques (incloent comorbiditats), de severitat, d'estada a la UMI i a l'hospital, i el seu resultat (supervivència o èxitus). A més, en tots els pacients es van realitzar dos controls ecocardiogràfics; un primer control en les primeres 12 h d'ingrés, i el segon a les 72 h d'evolució. En cada control ecocardiogràfic, els paràmetres valorats van ser la fracció d'ejecció i/o ona S' mitral per a la funció sistòlica del ventricle esquerre, l'ona E' mitral per a la funció diastòlica del ventricle esquerre, i el TAPSE i/o ona S' tricúspide i/o dilatació de cavitats dretes per a la valoració del ventricle dret. També es van recollir diferents variables hemodinàmiques com la pressió arterial sistòlica, diastòlica i mitja, la freqüència cardíaca i el *Shock Index* i el *Modified Shock Index* o bé la presència d'arrítmies. Les dades analítiques mesurades van ser els nivells de lactat i la saturació venosa central d'oxigen (SatvcO₂), juntament amb el seu aclariment a les 6 h, i els valors de creatinina, proteïna C reactiva (PCR) i procalcitonina. Abans del primer examen es va assegurar prèviament una correcta ressuscitació tant amb dades analítiques com ecocardiogràfiques (aclariment de lactat i de SatvcO₂ i col·lapsabilitat de la vena cava inferior avaluada per ecocardiografia). La dosi dels fàrmacs vasopressors administrats, fonamentalment noradrenalina, també van ser registrats.

En l'**Estudi 1** (n= 103), a més de totes aquestes variables, es van mesurar els nivells troponina T ultrasensible (TnT US) a les 0 h, 24 h i 72 h de l'ingrés a la UMI. En l'**Estudi 2** (n=133), en canvi, es van calcular de forma seriada també a les 0 h, 24 h i

72 h, els valors d'osmolalitat plasmàtica a partir dels nivells dels osmolits glucosa, urea i sodi. Es va establir aquest interval de temps de 72 h atès que s'ha demostrat que és el període en el que pot aparèixer la disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic.

Un resultat rellevant d'aquesta Tesi Doctoral és que el diagnòstic ecocardiogràfic va demostrar una incidència elevada de disfunció miocàrdica, amb una freqüència del 45,5% de disfunció sistòlica de ventricle esquerre, del 32,7% de disfunció diastòlica de ventricle esquerre, i d'un 20,8% de disfunció de ventricle dret. A més, entre un 3 i un 18% dels pacients de la cohort estudiada van presentar dues o fins i tot les tres disfuncions de forma simultània. La relació entre la disfunció miocàrdica i la mortalitat dels pacients amb xoc sèptic no és del tot clara, de manera que en el nostre treball només la disfunció diastòlica de ventricle esquerre va resultar estretament relacionada amb una major mortalitat a la UMI ($P= 0,008$).

L'**Estudi 1** es va centrar en el paper de biomarcador diagnòstic i pronòstic de la TnT US al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a la UMI en la cardiomiopatia sèptica. Els valors de TnT US a les 0, 24 i 72 h van ser estadísticament superiors en pacients amb disfunció miocàrdica respecte els pacients sense disfunció ($P= 0,039$ per disfunció sistòlica de ventricle esquerre, $P= 0,048$ per disfunció diastòlica de ventricle esquerre i $P= 0,023$ per disfunció de ventricle dret). La corba d'alliberament de la TnT US al llarg de les primeres 72 h des de l'ingrés van mostrar un pic ascendent a les 24 h ($P = 0,020$) que es va mantenir sense canvis significatius a les 72 h ($P = 0,167$). En els pacients sèptics amb disfunció miocàrdica, a més, es va observar que els nivells de TnT US variaven de forma significativa en funció del temps ($P = 0,038$). Aquests resultats van indicar que l'aclariment de la TnT US al llarg de les primeres 24 h podria ser un instrument diagnòstic i pronòstic en els pacients amb disfunció miocàrdica en sèpsia. Pel que fa al paper de la TnT US com a factor independent de mortalitat en el xoc sèptic, s'ha obtingut que, tot i que de forma aïllada no té valor predictiu, en combinació amb l'índex de gravetat SAPS II és una eina pronòstica eficient i fàcilment reproducible.

Els resultats de l'**Estudi 2** van indicar que el plasma sanguini dels pacients amb xoc sèptic és altament hiperosmolar tant a l'ingrés (299,6 mOsm/Kg [288,7; 307,7]) com a les 24 h (306,6 mOsm/Kg [297,9; 315,1]) i 72 h d'evolució (307,6 mOsm/Kg [295,9; 323,3]), com a conseqüència dels elevats nivells de glucosa (143,0 [108,0; 187,0]) i urea (66,0 [44,0; 104,0]). Contràriament, els nivells de sodi es van mantenir dins del rang de normalitat (138,0 [135,0; 142,0]). Malgrat que en aquest estudi la hiperosmolalitat plasmàtica no es va relacionar amb una major mortalitat, cal tenir en compte que els pacients inclosos eren de per sí pacients en un estat molt greu, i per tant, presenten una taxa de mortalitat molt elevada (27,8%). El resultat més destacable d'aquest estudi és que la hiperosmolalitat va tenir una clara relació amb la presència de disfunció diastòlica de ventricle esquerre, que es la disfunció associada a una major mortalitat a la UMI, tot i que no va ser així amb la disfunció sistòlica de ventricle esquerre. El comportament cinètic d'aquest biomarcador va mostrar un increment significatiu en les primeres 24 h d'evolució a la UMI en

pacients amb disfunció diastòlica de ventricle esquerre ($P = 0,047$), assolint un valor que es va mantenir estable a les 72 h ($P > 0,05$). Tot i així, es tracta d'un treball preliminar, pel que són necessaris més estudis que incloguin un major nombre de pacients i de diferents centres, i comparant amb un grup control, i un major nombre de variables ecocardiogràfiques, per confirmar el paper de l'estrès hiperosmolar tant com a biomarcador pronòstic de sèpsia com a biomarcador diagnòstic de disfunció diastòlica de ventricle esquerre associada a sèpsia.

Les conclusions generals d'aquesta Tesi Doctoral són que la TnT US, un biomarcador de dany miocàrdic àmpliament utilitzat, és eficient però inespecífic com a diagnòstic de disfunció miocàrdica associada a la sèpsia, ja que no és capaç de discriminar els pacients en funció del subtipus de disfunció. No obstant, i per primera vegada, s'obté que la cinètica d'alliberament al llarg de les primeres 24 h podria alertar al clínic de la presència de dany miocàrdic precoçment i, fins i tot, indicar un pitjor pronòstic en combinació amb índex de severitat en pacients sèptics. Finalment, presentem un estudi preliminar sobre un possible i nou biomarcador específic de disfunció diastòlica de ventricle esquerre, amb un comportament cinètic similar a la TnT US i estretament relacionat amb la mortalitat dels pacients crítics.

RESUMEN

La respuesta inflamatoria de un huésped puede ser excesiva o desregulada en relación a la intensidad o la duración de una agresión. Cuando esta respuesta es secundaria a una infección se conoce como sepsis y puede acabar lesionando otros órganos alejados del foco de la agresión, generando fracaso multiorgánico en forma de insuficiencias orgánicas. Conocer y optimizar el diagnóstico de estas disfunciones son la base del tratamiento y pronóstico del paciente crítico séptico. En pacientes sépticos, la disfunción miocárdica presenta un patrón hipodinámico, aunque su definición, etiopatogenia, incidencia y diagnóstico no están todavía del todo claros. Además, esta disfunción puede afectar la función sistólica y/o diastólica del ventrículo izquierdo, así como la función del ventrículo derecho.

De acuerdo con todo esto, la presente Tesis Doctoral se centra en la identificación de biomarcadores moleculares como instrumentos complementarios al diagnóstico ecocardiográfico para mejorar tanto el diagnóstico como el pronóstico de los pacientes con shock séptico y disfunción miocárdica. El estudio se realizó en la Unidad de Medicina Intensiva (UMI) del Hospital Doctor Josep Trueta de Girona e incluyó dos estudios paralelos realizados en pacientes diagnosticados de shock séptico: **Estudio 1. Cinética de liberación de troponina T ultrasensible (TnT US) en las primeras 72 horas de ingreso en la UMI en pacientes con disfunción miocárdica asociada a shock séptico** y **Estudio 2. Relación entre la osmolalidad plasmática y la disfunción miocárdica en pacientes con shock séptico.**

Para todos los pacientes incluidos en estos estudios se recogieron datos epidemiológicos (incluyendo comorbilidades), de severidad, de estancia en UMI y en el hospital, y su resultado (supervivencia o éxitus). Además, en todos los pacientes se realizaron dos controles ecocardiográficos; un primer control dentro de las primeras 12 h de ingreso, y el segundo a las 72 h de evolución. En cada control ecocardiográfico, los parámetros valorados fueron la fracción de eyección y/o onda S' mitral para la función sistólica de ventrículo izquierdo, la onda E' mitral para la función diastólica de ventrículo izquierdo, y el TAPSE y/o onda S' tricúspide y/o dilatación de cavidades derechas para la valoración del ventrículo derecho. También se recogieron distintas variables hemodinámicas como la presión arterial sistólica, diastólica y media, la frecuencia cardíaca y el Shock Index y el Modified Shock Index o bien la presencia de arritmias. Los datos analíticos medidos fueron los niveles de lactato y de saturación venosa central de oxígeno (SatvcO₂), ajunto con su aclaramiento a las 6 h, y los valores de creatinina, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina. Antes del primer examen se aseguró previamente una correcta resucitación tanto con datos analíticos como ecocardiográficos (aclaramiento de lactato y de SatvcO₂ y colapsabilidad de la vena cava inferior evaluada por ecocardiografía). La dosis de los fármacos vasopresores administrados, fundamentalmente noradrenalina, también se registraron.

En el **Estudio 1** (n= 103), además de todas estas variables, se midieron los niveles de TnT US a las 0 h, 24 h, y 72 h del ingreso en la UMI. En el **Estudio 2** (n=133), en cambio, se calcularon de forma seriada también a las 0 h, 24 h y 72 h, los valores de osmolalidad plasmática a partir de los niveles de los osmolitos glucosa, urea y sodio. Se estableció este intervalo de tiempo de 72 h ya que se ha demostrado que es el período en el que puede aparecer la disfunción miocárdica en pacientes con shock séptico.

Un resultado relevante de esta Tesis Doctoral es que el diagnóstico ecocardiográfico demostró una incidencia elevada de disfunción miocárdica, con una frecuencia del 45,5% de disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, del 32,7% de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, y de un 20,8% de disfunción de ventrículo derecho. Además, entre un 3 y un 18% de los pacientes de la cohorte estudiada presentaron dos o hasta las tres disfunciones de forma simultánea. La relación entre la disfunción miocárdica y la mortalidad de los pacientes con shock séptico no está clara, de forma que en nuestro trabajo solamente la disfunción diastólica de ventrículo izquierdo resultó estrechamente relacionada con una mayor mortalidad en UMI ($P= 0,008$).

El Estudio 1 se centró en el papel de biomarcador diagnóstico y pronóstico de la TnT US a lo largo de las primeras 72 h de ingreso en la UMI en la cardiomiopatía séptica. Los valores de TnT US a las 0, 24 y 72 h fueron estadísticamente superiores en pacientes con disfunción miocárdica respecto a los pacientes sin disfunción ($P= 0,039$ para disfunción sistólica de ventrículo izquierdo, $P= 0,048$ para disfunción diastólica de ventrículo izquierdo y $P= 0,023$ para disfunción de ventrículo derecho). La curva de liberación de la TnT US a lo largo de las primeras 72 h desde el ingreso mostraron un pico ascendente a las 24 h ($P = 0,020$) que se mantuvieron sin cambios significativos a las 72 h ($P = 0,167$). En los pacientes sépticos con disfunción miocárdica, además, se observó que los niveles de TnT US variaron de forma significativa en función del tiempo ($P = 0,038$). Estos resultados indicaron que el aclaramiento de la TnT US a lo largo de las primeras 24 h podría ser un instrumento diagnóstico y pronóstico en los pacientes con disfunción miocárdica en sepsis. Por lo que respecta al papel de la TnT US como factor independiente de mortalidad en el shock séptico, se obtuvo que, aunque de forma aislada no tiene valor predictivo, en combinación con el índice de gravedad SAPS II es un instrumento pronóstico eficiente y fácilmente reproducible.

Los resultados del **Estudio 2** indicaron que el plasma sanguíneo de los pacientes con shock séptico es altamente hiperosmolar tanto al ingreso (299,6 mOsm/Kg [288,7; 307,7]) como a las 24 h (306,6 mOsm/Kg [297,9; 315,1]) y 72 h de evolución (307,6 mOsm/Kg [295,9; 323,3]) como consecuencia de los elevados niveles de glucosa (143,0 [108,0; 187,0]) y urea (66,0 [44,0; 104,0]). Contrariamente, los niveles de sodio se mantuvieron dentro del rango de normalidad (138,0 [135,0; 142,0]). A pesar de que en este estudio la hiperosmolalidad plasmática no se relacionó con una mayor mortalidad, hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos eran de por sí pacientes en estado muy grave, y por lo tanto, presentaron una tasa de mortalidad muy elevada (27,8%). El resultado más destacable de este estudio es que la hiperosmolalidad tuvo una clara relación con la presencia de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, que es la disfunción asociada a una mayor mortalidad en la UMI, aunque no fue así con la disfunción sistólica de ventrículo izquierdo. El comportamiento cinético de este biomarcador mostró un incremento significativo en las primeras 24 h de evolución en la UMI en pacientes con disfunción diastólica de ventrículo izquierdo ($P = 0,047$), logrando un valor que se mantuvo estable a las 72 h ($P > 0,05$). A pesar de estos resultados, se trata de un estudio preliminar por lo que son necesarios más estudios que incluyan un mayor número de pacientes y de diferentes centros, y comparando con un grupo control, y un mayor número de variables ecocardiográficas, para confirmar el papel del estrés hiperosmolar tanto como biomarcador pronóstico de sepsis como biomarcador diagnóstico de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo asociada a sepsis.

Las conclusiones generales de esta Tesis Doctoral son que la TnT US, un biomarcador de daño miocárdico ampliamente utilizado, es eficiente pero inespecífico como diagnóstico de disfunción miocárdica asociada a sepsis, ya que no es capaz de discriminar los pacientes en función del subtipo de disfunción. No obstante, y por primera vez, se obtiene que la cinética de liberación a lo largo de las primeras 24 h podría alertar al clínico de la presencia de daño miocárdico precozmente, e incluso, indicar un peor pronóstico en combinación con índice de severidad en pacientes sépticos. Finalmente, presentamos un estudio preliminar sobre un posible y nuevo biomarcador específico de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, con un comportamiento cinético similar a la TnT US y estrechamente relacionada con la mortalidad de los pacientes críticos.

ABSTRACT

The inflammatory response of a host can be excessive or irregular depending on the intensity or duration of an insult. When this response is secondary to an infection it is known as sepsis, and it can alter other organs far from the infective focus, generating multiorgan failures that result in organic deficiencies. The knowledge and optimization of these dysfunctions are the basis of the treatment and prognosis of the critically ill septic patient. In septic patients, myocardial dysfunction has an hypodynamic pattern, although its definition, etiopathogenesis, incidence, and diagnosis are unclear. In addition, this dysfunction may affect the systolic and/or diastolic function of the left ventricle, as well as the function of the right ventricle. Given this background, the present Doctoral Thesis focuses on the identification of molecular biomarkers as complementary tools of echocardiographic diagnosis to improve the diagnosis and prognosis of septic shock patients with myocardial dysfunction. The study was developed in the Intensive Care Unit (ICU) at the University Hospital Dr. Josep Trueta of Girona, and it included two parallel studies performed in patients diagnosed of septic shock: **Study 1**. *Kinetics of the release of high sensitivity troponin T (hs TNT) in the first 72 hours after ICU admission in patients with myocardial dysfunction associated with septic shock*, and **Study 2**. *Relationship between plasma osmolality and myocardial dysfunction in patients with septic shock*. Epidemiological (including comorbidities) and severity variables, as well as ICU stay, and outcome (survival or exitus) were collected for all patients enrolled. In all patients the presence or absence of myocardial dysfunction was diagnosed from two echocardiographic controls performed within the first 12h of admission and at 72h. In each echocardiographic control, the diagnostic parameters evaluated were the ejection fraction and/or S' mitral wave for the left ventricular systolic dysfunction, the E' mitral wave for the left ventricular diastolic dysfunction, and the TAPSE and/or S' tricuspid wave, and/or dilation of right cavities for the right ventricular dysfunction. Also, different hemodynamic variables including the systolic, diastolic, and mean arterial pressure, the heart rate, the *Shock Index* and *Modified Shock Index*, and the presence of arrhythmias were collected. Analytical data include lactate levels and central venous oxygen saturation (SatvcO₂) and clearance at 6 h, and the levels of creatinine, C-reactive protein (CRP) and procalcitonin. Before the first echocardiographic examination, the correct resuscitation of the patient was ensured with both analytical and echocardiographic parameters (lactate and SatvcO₂ clearance and collapsibility of the inferior vena cava). The vasopressor drug dose administered, basically norepinephrine, was also recorded. In the **Study 1** (n= 103), in addition to all these variables, the levels of hs TnT at 0 h, 24 h and 72 h after ICU admission. In the **Study 2** (n=133) the plasma osmolality levels were also calculated at 0 h, 24 h and 72 h, from osmolyte levels of glucose, urea, and sodium. This 72-hour time frame was established because it is the period in which myocardial dysfunction can manifest in septic shock patients.

A relevant result of this Doctoral Thesis is that the echocardiographic diagnosis showed a high incidence of myocardial dysfunction, with a frequency of the 45.5% of left ventricular systolic dysfunction and 32.7% of left ventricular diastolic dysfunction, and the 20.8% of right ventricular dysfunction. Moreover, between 3 and 18% patients in the cohort were diagnosed of two or even three dysfunctions simultaneously. The relationship between myocardial dysfunction and mortality in patients with septic shock is not entirely clear, since only the left ventricular diastolic dysfunction was closely related to an increased mortality in the ICU ($P=0,008$).

Study 1 focused in the role of hs TnT as a diagnostic and prognostic biomarker during the first 72 h of admission to the ICU in septic cardiomyopathy. Hs TnT levels at 0, 24 and 72 h were statistically higher in septic shock patients with myocardial dysfunction than in those without dysfunction ($P=0.039$ for left ventricular systolic dysfunction, $P=0.048$ for left ventricular diastolic dysfunction, and $P=0.023$ for right ventricular dysfunction). The releasing curve of the hs TnT US throughout the first 72 h after admission showed an upward peak at 24 h ($P=0.020$) that maintained without significant changes at 72 h ($P=0.167$). These results indicate that in septic shock, patients with myocardial dysfunction hs TnT levels varied significantly over time ($P=0.038$). These results showed that hs TnT's clearance throughout the first 24 h could be a diagnostic and prognostic tool in septic patients with myocardial dysfunction associated. Regarding its role as an independent factor of mortality in septic shock, hs TnT alone has no predictive value, but when used in combination with the severity index SAPS II it is an efficient and easily reproducible tool.

Results from the **Study 2** showed that blood serum of septic shock patients is highly hyperosmolar not only at admission (299.6 mOsm/Kg [288.7; 307.7]), but also at 24 h (306.6 mOsm/Kg [297.9; 315.1]) and 72 h of evolution (307.6 mOsm/Kg [295.9; 323.3]), because of the high glucose (143.0 [108.0; 187.0]) and urea levels (66.0 [44.0; 104.0]). In contrast, sodium levels maintained within normality rank (138.0 [135.0; 142.0]). In this study plasmatic hyperosmolality did not relate with and increased mortality; however, it should be kept in mind that the patients included in this study were in a very serious condition, so the mortality was remarkably high (27.8%). The most relevant result from this study is that hyperosmolality had a strong relationship with the left ventricular diastolic dysfunction, which is the cardiac dysfunction with highest ICU mortality, but it did not with the left ventricular systolic dysfunction. Kinetic behaviour of this biomarker showed a significant increase in the first 24 h of evolution at ICU in patients with left ventricular diastolic dysfunction ($P=0,047$), reaching a value that maintained stable at 72 h ($P>0,05$). Nevertheless, this is a preliminary approach and further exhaustive studies with a higher number of patients from different centres, including a control group, and high number of echocardiographic variables are much required to confirm the role of hyperosmolar stress as a prognostic biomarker of sepsis and diagnostic biomarker of left ventricular diastolic dysfunction.

As general conclusions this Doctoral Thesis demonstrates that hs TnT, a currently used biomarker of myocardial damage, is efficient but non-specific in the diagnosis of the myocardial dysfunction associated to sepsis, since it is unable to differentiate the patients according to the subtype of myocardial dysfunction. Nevertheless, the results indicate, for the first time, that the releasing hs TnT kinematic during the first 24 h could alert the clinician early the presence of myocardial damage and even indicate a worse prognosis for septic patients, when used in combination with severity indexes. Finally, the preliminary study on the predictive value of the hyperosmolality suggests that it could be a good biomarker of left ventricular diastolic dysfunction in sepsis. Interestingly, kinematic variation of hyperosmolality showed a similar pattern to that described for hs TnT, thus indicating that the first 24 h could be key in the prognosis of the septic patient.

Índex

INTRODUCCIÓ

1. <u>SÈPSIA I XOC SÈPTIC</u>	
1.1. <u>Definició i importància</u>	3
1.2. <u>Conseqüències secundàries a la sèpsia</u>	5
1.3. <u>Escales de gravetat a les UMI</u>	9
1.4. <u>Maneig de la sèpsia</u>	14
2. <u>DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA ASSOCIADA A XOC SÈPTIC</u>	
2.1. <u>Definició de disfunció miocàrdica</u>	21
2.2. <u>Etiopatogènia</u>	25
2.3. <u>Diagnòstic</u>	
2.3.1. <u>Diagnòstic ecocardiogràfic</u>	
I. <u>Cicle cardíac</u>	34
II. <u>Conceptes bàsics</u>	36
III. <u>Diagnòstic ecocardiogràfic de disfunció miocàrdica associada a sèpsia</u>	
I. <i>DISFUNCIÓ SISTÒLICA DE VENTRICLE ESQUERRE</i>	39
II. <i>DISFUNCIÓ DIASTÒLICA DE VENTRICLE ESQUERRE</i>	53
III. <i>DISFUNCIÓ DE VENTRICLE DRET</i>	60
2.3.2. <u>Biomarcadors de dany miocàrdic</u>	
I. <u>Troponina</u>	69
II. <u>Pèptid natriurètic cerebral</u>	82
III. <u>Osmolalitat plasmàtica</u>	83
2.3.3. <u>Altres tècniques diagnòstiques</u>	87
2.4. <u>Incidència i pronòstic</u>	91
2.5. <u>Tractament i maneig</u>	96

<u>JUSTIFICACIÓ</u>	101
---------------------------	-----

<u>HIPÒTESIS I OBJECTIUS</u>	105
------------------------------------	-----

MATERIAL I MÈTODES

1. <u>DISSENY EXPERIMENTAL</u>	109
2. <u>METODOLOGIA</u>	
2.1. <u>Avaluació ecocardiogràfica i selecció dels pacients</u>	110
2.2. <u>Determinació dels nivells de troponina T ultrasensible</u>	115
2.3. <u>Anàlisi de l'osmolalitat plasmàtica</u>	115
2.4. <u>Anàlisi estadística</u>	116

RESULTATS

ESTUDI 1. *Cinètica de l'alliberament de troponina T ultrasensible en les primeres 72 hores*

d'ingrés a la UMI en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic

1.1	<u>Característiques de la cohort</u>	121
1.2	<u>Incidència i mortalitat de la disfunció miocàrdica en el xoc sèptic</u>	123
1.3	<u>Nivells de troponina T ultrasensible en pacients amb xoc sèptic</u>	125
1.4	<u>Nivells de troponina T ultrasensible en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic</u>	127

ESTUDI 2. *Relació entre l'osmolalitat plasmàtica i la disfunció miocàrdica en pacients*

amb xoc sèptic

2.1.	<u>Característiques de la cohort</u>	138
2.2.	<u>Nivells d'osmolalitat en pacients amb xoc sèptic i disfunció sistòlica de ventricle esquerre</u>	139
2.3.	<u>Nivells d'osmolalitat en pacients amb xoc sèptic i disfunció diastòlica de ventricle esquerre</u>	142

DISCUSSIÓ

1.	<i>Cinètica de l'alliberament de troponina T ultrasensible en les primeres 72 hores d'ingrés a la UMI en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic</i>	147
2.	<i>Relació entre l'osmolalitat plasmàtica i la disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic</i>	153

CONCLUSIONS	159
--------------------------	-----

BIBLIOGRAFIA	163
---------------------------	-----

INTRODUCCIÓ

1. SÈPSIA I XOC SÈPTIC

1.1. Definició i importància

La sèpsia és una malaltia multifactorial i complexa secundària a la resposta immunològica sistèmica de l'organisme enfront un procés infecció de qualsevol etiologia i que pot conduir a la disfunció orgànica i la mort.

La incidència epidemiològica de la sèpsia és difícil de determinar per factors com el mecanisme de notificació o els criteris diagnòstics, però s'estima que entre 47 i 50 milions de persones al món desenvolupen sèpsia anualment, i d'aquestes 11 milions poden acabar morint, el que es correspon a una mort per sèpsia cada 2,8 segons (Rudd et al., 2020). La incidència es relaciona amb múltiples factors de risc, entre els quals destaquen: 1) l'edat, manifestant-se preferentment en lactants i majors de 65 anys, 2) el gènere, amb una major incidència en homes que en dones, 3) la raça, essent les persones de raça blanca les que presenten una menor incidència, i/o 4) l'existència de certes comorbiditats, com patir un càncer. La incidència i la mortalitat tampoc són equiparables en relació a la regió geogràfica, essent la càrrega molt més elevada a l'Àfrica sub-sahariana, Oceania, Àsia meridional, Àsia de l'est i Àsia sudoriental (Rudd et al., 2020).

Per altra banda, i igualment remarcable, almenys un 50% dels pacients que sobreviuen a la sèpsia presenten seqüeles físiques, psicològiques i/o emocionals a mig i llarg termini (Síndrome Post-Sèpsia) (Nessler et al., 2013), i gairebé un 25% dels pacients són re-ingressats a l'hospital en menys de 30 dies després de l'alta (Goodwin et al., 2015).

La taxa de mortalitat hospitalària és molt elevada i en ocasions pot arribar a ser superior al 30%, i està afectada per factors no modificables com les característiques del pacient, el focus d'infecció o el microorganisme patogen, i per factors modificables com el temps en restaurar la perfusió tissular i l'adequació del maneig del focus sèptic (Vincent et al., 2019). És de vital importància, doncs, detectar el quadre sèptic en el menor temps possible, optimitzar al màxim el maneig i el tractament d'aquest quadre, i millorar la qualitat de vida dels supervivents a aquesta malaltia.

INTRODUCCIÓ

L'any 2004 es va iniciar una campanya internacional anomenada *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) dirigida de forma conjunta per la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) i l'*European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM), i des de llavors es revisen i redacten uns paquets d'intervenció per tal de millorar el maneig, pronòstic i seqüeles dels pacients amb sèpsia. La darrera actualització ha estat recentment publicada (Evans et al., 2021).

La definició de sèpsia i els seus nivells de gravetat han anat variant amb el pas dels anys. L'any 1991, l'*American College of Chest Physicians* i la *Society of Critical Care Medicine* van establir uns criteris molt inespecífics basats en la *Síndrome de Resposta Inflamatòria Sistèmica* (SIRS) (Bone et al., 1992). La SIRS es defineix quan el pacient està afectat per més d'una de les següents alteracions: 1) temperatura (T) superior a 38° C o inferior a 36° C, 2) freqüència cardíaca (FC) superior a 90 bpm, 3) freqüència respiratòria (FR) superior a 20 rpm o pressió arterial de CO₂ (pCO₂ art) inferior a 32 mmHg, 4) concentració total de leucòcits superior a 12000 cèl·lules/mcL o inferior a 4000/mcL. Posteriorment, l'any 2001 es va fer una revisió d'aquests criteris, en la que es va definir com a sèpsia quan la SIRS es manifestés acompanyada d'una infecció documentada i com a sèpsia greu quan aquesta sèpsia cursés amb fallida orgànica. El concepte de xoc sèptic incloïa un quadre d'hipotensió induït per la sèpsia que no millorava amb l'adequada infusió de líquids i precisava de fàrmacs vasopressors per a mantenir la pressió arterial (Levy et al., 2003).

Posteriorment, l'any 2016 es van tornar a modificar les definicions de sèpsia i xoc sèptic; atès que aquesta era la tercera vegada que es redefinia aquesta patologia, les noves definicions, vigents encara avui dia, són conegudes com a *Sepsis-3* (Singer, 2016). D'acord amb la *Sepsis-3*, actualment es defineix la sèpsia com la resposta exagerada i anòmala de l'organisme a un estímul infecciós que origina l'aparició d'alguna disfunció orgànica. S'estableix que els criteris clínics i analítics que més correctament identifiquen la disfunció orgànica en el context de sèpsia són els recollits per l'escala *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA). Es considera que el pacient té sèpsia si almenys suma 2 punts en l'escala SOFA o si l'augmenta en 2 punts respecte la seva escala basal, en el cas que es tingui alguna disfunció prèvia. A més, la disfunció orgànica s'estableix amb una puntuació de SOFA ≥ 2 punts. La probabilitat de mortalitat associada a sèpsia és igual o superior al 10%. La definició

de xoc sèptic inclou per una banda, la presència d'hipotensió arterial refractària a fluidoteràpia i que precisa de l'administració de fàrmacs vasoactius per mantenir la pressió arterial mitja (PAM) ≥ 65 mmHg i, per altra, la manifestació d'una hiperlactacidèmia ≥ 2 mmol/L com a reflex d'hipoperfusió tissular. La mortalitat associada al xoc sèptic és del 30-40%.

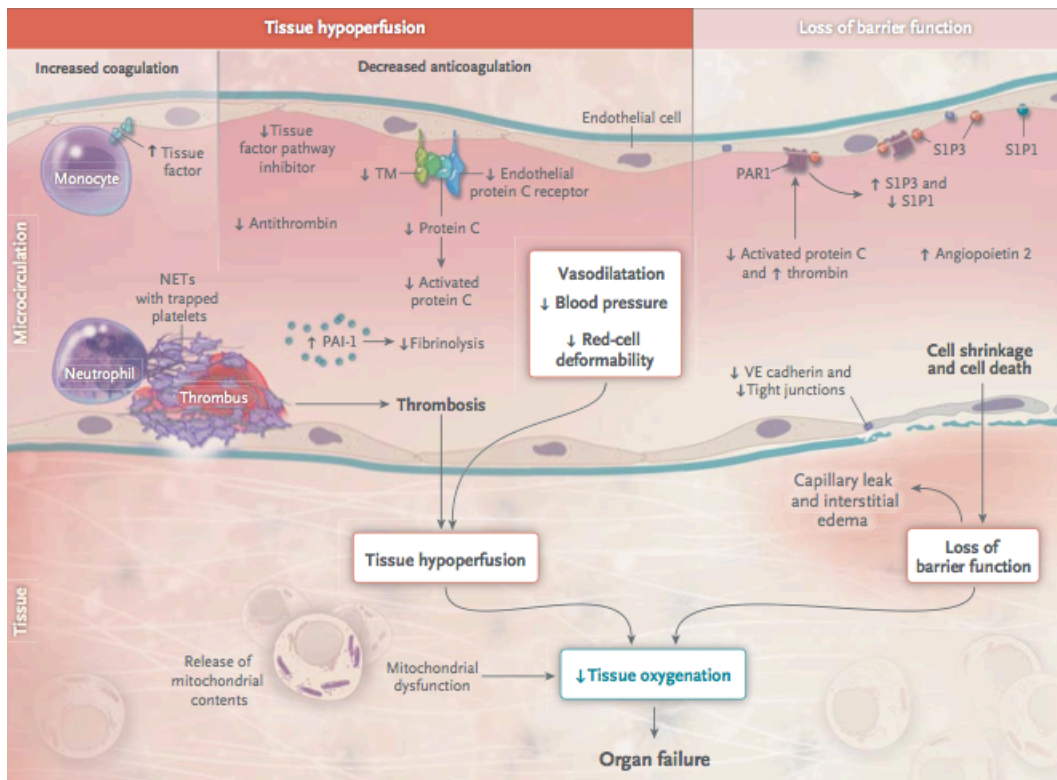


Figura 1. Esquema del procés inflamatori associat a la sèpsia. La sèpsia s'associa a la trombosi de petits vasos, per activació de la coagulació i deteriorament dels mecanismes d'anticoagulació i de fibrinòlisi, la qual provoca una hipoperfusió tissular agreujada per la vasodilatació, hipotensió i reducció de la capacitat de deformació dels hematies. L'oxigenació tissular es veu també alterada per la pèrdua de la integritat i funcionalitat de la barrera endotelial. Finalment, a nivell intracel·lular la disfunció de les mitocòndries agreuja la manca d'oxigenació tissular, a causa de la seva incapacitat per utilitzar el poc oxigen que arriba a l'interior de les cèl·lules per produir ATP. Font: Extret de (Angus & van der Poll, 2013).

1.2. Conseqüències secundàries a la sèpsia

El procés inflamatori activat a partir d'un focus infecció pot tenir conseqüències molt diverses i secundàries a la pèrdua de l'homeòstasi entre el transport i el consum d'oxigen, donant com a resultat la hipòxia tissular. Les causes d'aquesta hipòxia són múltiples, entre les que destaquen la vasodilatació sistèmica, l'augment de la permeabilitat vascular, l'edema tissular i la trombosi de petits vasos sent

INTRODUCCIÓ

menys funcionals i provocant més hipòxia tissular i més dèficit de nutrients als teixits, i la disfunció endotelial (Angus & van der Poll, 2013) (**Figura 1**).

La hipòxia tissular provoca disfunció orgànica, alteració de l'equilibri electrolític, alteració de la microcirculació i hiperglicèmia (Angus & van der Poll, 2013):

- **Disfunció orgànica:**

- Pulmons: edema intersticial o síndrome de destret respiratori de l'adult (SDRA) que comporta alteracions en la relació ventilació/perfusió i desencadena hipoxèmia.
- Ronyons: pot provocar insuficiència renal i pre-renal i, fins i tot, necrosi tubular aguda.
- Fetge: inicialment s'activa la neoglicogènesi provocant hiperglicèmia, però posteriorment els dipòsits de carbohidrats s'esgoten i acaben produint hipoglicèmia. És freqüent també la hiperbilirubinèmia, l'elevació de transaminases i la disminució del metabolisme del lactat, acumulant-se en l'organisme i afavorint l'acidosi metabòlica.
- Cervell: encefalopatia del pacient sèptic.
- Glàndules suprarenals: més tardanament, pot provocar insuficiència suprarenal.
- Sistema digestiu: ili paralític, ulceració de la mucosa intestinal, malabsorció, i translocació bacteriana per ruptura de la barrera intestinal.
- Sang: coagulació intravascular disseminada (CID), anèmia, trombopènia i leucocitosi.
- Cor: la resposta habitual a nivell hemodinàmic és la presència d'un índex cardíac (IC) i despesa cardíaca (GC) elevats, amb FC també elevada i resistències vasculars sistèmiques (RVS) baixes, anomenat perfil hiperquinètic i al qual s'associa una elevada mortalitat. Tot i així, pot presentar-se una disfunció miocàrdica caracteritzada per un IC baix, que pot arribar a no coincidir amb una baixa GC, ja que la FC el compensa incrementant-la (**Figura 2**) (Vieillard-Baron, 2011).

- **Alteració de l'equilibri hidroelectrolític:** d'una banda, els mecanismes reguladors de la volèmia poden estar abolits o superats pel factor agressor

(sèpsia, traumatisme, intoxicació). Per altra, els estats inflamatoris alteren l'estructura i funció de les membranes plasmàtiques, que es manifesten en alteracions del potencial de membrana i en la seva capacitat per mantenir unes concentracions òptimes de soluts a l'interior de la cèl·lula. Aquests desequilibris electrolítics provoquen un estat d'hiperosmolalitat plasmàtica (Vegeu apartat *Osmolalitat plasmàtica*) que manté l'estat proinflamatori, limita la capacitat de resposta de la membrana plasmàtica, i altera la disponibilitat d'aigua i electròlits intracel·lulars. Totes aquestes alteracions provoquen una disminució de l'activitat de les mitocòndries, que es manifesten en un descens dels nivells d'ATP que acaben generant un escenari de disfunció cel·lular i/o aturada metabòlica cel·lular (Danziger & Zeidel, 2015).

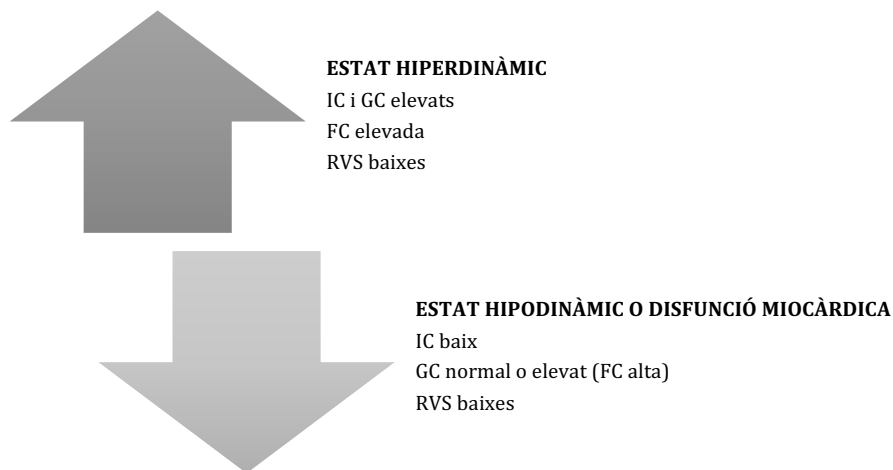


Figura 2. Patrons hemodinàmics en la sèpsia. 1) L'estat hiperdinàmic, es caracteritza per un índex cardíac, despesa cardíaca i freqüència cardíaca elevats, i per resistències vasculars sistèmiques baixes. 2) L'estat hipodinàmic es manifesta amb un índex cardíac baix però amb una despesa cardíaca normal o elevada, a conseqüència d'una taquicàrdia compensadora. *Abreviacions:* FC: freqüència cardíaca, IC: índex cardíac, GC: despesa cardíaca, RVS: resistències vasculars sistèmiques.

- **Alteració de la microcirculació:** les anomalies en la microcirculació apareixen de forma precoç i la seva presència està associada a un pitjor pronòstic (Ait-Oufella et al., 2015). Signes com el temps d'emplenament capil·lar o la distribució i presència de livideses són paràmetres que inclouen aquesta avaluació clínica i que ajuden al clínic a detectar-la.
- **Hiperglicèmia:** per estimulació de la neoglicogènesi.
 - Disminució de la secreció d'insulina i increment de la resistència a aquesta.

INTRODUCCIÓ

- Reducció de la capacitat de síntesi de glicocorticoides a la glàndula suprarenal.

El xoc sèptic és una patologia dependent del temps en el qual podem distingir tres fases evolutives (Kakihana et al., 2016; Zanotti-Cavazzoni & Hollenberg, 2009):

1. **Fase compensatòria o inicial (*warm shock*):** es caracteritza per l'activació de mecanismes compensatoris de vasodilatació i augment de la permeabilitat vascular, els quals constitueixen un intent de compensar la situació d'hipòxia tissular. Si tenim en compte que la pressió arterial (PA) depèn de la GC i de les RVS, la relació entre aquestes variables és que el valor de la PA resulta del producte de la GC pel de les RVS. En aquesta fase augmenta la GC, ja sigui per l'increment de la FC o bé del volum sistòlic (VS). També augmenten o almenys es mantenen els valors de les RVS, ocasionant una vasoconstricció d'òrgans no vitals per tal de preservar la funció dels òrgans vitals. Amb aquests mecanismes, les xifres tensionals es mantenen. D'entre els mecanismes compensadors, destaquen l'activació dels reflexes baroreceptors, l'alliberament de catecolamines, la secreció d'hormona antidiürètica, l'activació de l'eix renina-angiotensina-aldosterona i l'estimulació simpàtica generalitzada (midriasi, sudoració freda, augment de FR i FC). Això dona lloc a taquicàrdia, vasoconstricció perifèrica i retenció de líquids com a mecanismes per a la millora de la perfusió tissular alterada.
2. **Fase de descompensació o progressiva (*cold shock*):** malgrat que l'organisme activa mecanismes de compensació, el xoc sèptic acaba desencadenant hipotensió arterial. Encara que la taquicàrdia es manté, el VS disminueix causant una caiguda del flux sanguini a òrgans vitals. Paral·lelament, es produeix una hipoperfusió tissular persistent i, com a conseqüència, s'activa la respiració intracel·lular anaeròbica amb producció excessiva d'àcid làctic.
3. **Fase irreversible:** l'activació del metabolisme anaeròbic provoca l'alliberament d'enzims lisosòmics al medi extracel·lular, que indueixen la producció d'òxid nítric (ON) i empitjoren encara més la funció cardíaca. Aquestes alteracions en el teixit muscular cardíac es manifesten associades a

una disfunció renal i isquèmia intestinal, les quals acaben provocant la mort del pacient.

1.3. Escales de gravetat a les Unitats de Medicina Intensiva

Existeixen diverses escales o *scores* que s'apliquen a les Unitats de Medicina Intensiva (UMI) quan un pacient ingressa per tal d'avaluar un nivell de gravetat inicial i una estimació de mortalitat potencial associada; les característiques de cadascuna d'elles es detallen a continuació.

I. Escala *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA)

L'escala directament relacionada amb la sèpsia i amb la disfunció orgànica associada és l'anomenada *Sepsis-related Organ Failure Assessment* (SOFA) (**Taula 1**) (Vincent et al., 1996).

La sèpsia és una síndrome de risc vital que es defineix clínicament per l'aparició d'una o més insuficiències orgàniques secundàries a una infecció. Un increment de la puntuació SOFA durant les primeres 48 hores (h) després de l'ingrés a UMI prediu una mortalitat superior al 49%. En puntuacions superiors a 15, la mortalitat esperada és > 90%. A partir de la puntuació SOFA s'ha desenvolupat una nova escala, anomenada quickSOFA (Singer, 2016), que s'ha incorporat en la pràctica clínica diària. Aquesta nova escala es basa en el fet que més del 90% dels pacients amb sèpsia són detectables a partir de l'exploració del sistema respiratori, circulatori i nerviós, de manera que s'utilitzen només tres paràmetres per a la detecció ràpida, senzilla i a peu de llit de pacients en risc. Els paràmetres que defineixen l'escala quickSOFA són la FR ≥ 22 rpm, l'escala de *Glasgow Coma Score* (GCS) ≤ 13 i la pressió arterial sistòlica (PAS) ≤ 100 mmHg. Amb la presència de ≥ 2 criteris s'identifica una població de major risc de patir complicacions i a la que cal descartar un focus infecciós. Es tracta d'una escala d'elevada especificitat i moderada sensibilitat.

INTRODUCCIÓ

Taula 1. Paràmetres i barem de puntuació de l'escala SOFA.

VARIABLE	0 punts	1 punt	2 punts	3 punts	4 punts
RESPIRATORI PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	> 400	≤400	≤300	≤200 sota VM	≤100 sota VM
RENAL Creatinina (mg/dL) o diüresi (mL/dia)	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 o < 500 mL/dia	≥5 o <200 mL/dia
HEPÀTIC Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥12
CARDIOVASCULAR Hipotensió (mmHg) o fàrmacs (mcg/Kg/min)	Sense hipotensió	PAM<70	Dopamina ≤5 o Dobutamina (qualsevol dosi)	Dopamina>5 o Adrenalina ≤0,1 o Noradrenalina ≤0,1	Dopamina >15 o Adrenalina >0,1 o Noradrenalina >0,1
HEMATOLÒGIC Plaquetes (x10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
NEUROLÒGIC Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

Abreviacions: PAM: Pressió arterial mitja, PaO₂/FiO₂: relació entre la pressió arterial d'oxigen (PaO₂) i la fracció inspiratòria d'oxigen (FiO₂), VM: ventilació mecànica.

II. Escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)

Aquesta escala està formada per dos components, l'*Acute Physiology* i el *Chronic Health Evaluation*. El primer és el resultat de la suma dels valors especificats a la **Taula 2** més el valor de la diferència entre 15 i el valor del GCS actual (15-GCS actual).

Per altra banda, en aquesta escala també es valora el coeficient de categoria diagnòstica, que valora l'estat de salut previ del pacient i que formaria el component *Chronic Health Evaluation*. Es calcula tenint en compte les següents variables:

- Edat: als pacients menors de 44 anys se'ls assigna una puntuació de 0. A partir d'aquí s'estableix el següent rang de puntuació segons l'edat, 45-54 anys: 2 punts, 55-64 anys: 3 punts, 65-74 anys: 5 punts i >75 anys: 6 punts.

Taula 2. Valors del component Acute Physiology de l'Escaleta APACHE II.

	4	3	2	1	0	Puntuació		1	2	3	4
>41	39-40,9	38,5-38,9	36-38,4	T central (° C)	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<29,9			
>160	130-159	110-129	70-109	PAM (mmHg)	50-69	<49					
>180	140-179	110-139	70-109	FC (bpm)	55-69	40-54	<39				
>50	35-49	25-34	12-24	FR (rpm)	10-11	6-9	<5				
>500	350-499	200-349	<200 >70	Oxigenació* PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	61-70	55-60	<55				
>7,7	7,6-7,69	7,5-7,59	7,33-7,49	pH arterial	7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15				
>180	160-179	155-159	130-149	Sodi (mmol/L)	120-129	111-119	<110				
>7	6-6,9	5,5-5,9	3,5-5,4	Potassi (mmol/L)	3-3,4	2,5-2,9	<2,5				
>3,5	2-3,4	1,5-1,9	0,6-1,4	Creatinina (mg/dL)	<0,6						
>60	50-59,9	46-49,9	30-45,9	Hematòcrit (%)	20-29,9	<20					
>40	20-39,9	15-19,9	3-14,9	Leucòcits (x10 ⁹ /L)	1-2,9	<1					

Abreviacions: FC: freqüència cardíaca, FR: freqüència respiratòria, PAM: pressió arterial mitja, PaO₂/FiO₂: relació entre la pressió arterial d'oxigen (PaO₂) i la fracció inspiratòria d'oxigen (FiO₂), T: temperatura.

*Si FiO₂ > 0,5 s'ha de considerar PaO₂/FiO₂; si FiO₂ < 0,5 s'ha de considerar la PaO₂.

INTRODUCCIÓ

- Comorbiditat prèvia: es valoren cinc ítems i es valora amb 1 punt la presència de cadascun d'ells: 1) alteració hepàtica (cirrosi diagnosticada per biòpsia o hipertensió portal documentada, episodis de sagnat gastrointestinal atribuïbles a hipertensió portal o episodis previs de fallida hepàtica, encefalopatia o coma), 2) afectació cardiovascular (Classe IV de la *New York Association*), 3) malaltia respiratòria (situació crònica documentada d'hipoxèmia, hipercàpnia, policitèmia secundària, hipertensió pulmonar severa, dependència de respirador, malaltia restrictiva o obstructiva o vascular amb limitació severa a l'exercici), 4) patologia renal (patologia que requereix diàlisi crònica) i 5) estat immunitari (immunosupressió, radiació o quimioteràpia, tractament corticoïdal de llarga evolució, malaltia hematològica avançada per limfoma, leucèmia o SIDA).
- En el cas de pacients no quirúrgics o post-operatori de cirurgia urgent se sumen 5 punts, i en cas de pacients amb cirurgia electiva se sumen 2 punts.

Aquest model predictiu inclou una equació de probabilitat obtinguda per regressió logística múltiple i que ha estat validada a nivell mundial. L'escala APACHE II és vàlida des de l'any 1985 (Knaus et al., 1985) i segons aquest model predictiu, una puntuació superior a 55 indica un risc de mortalitat de gairebé el 100%. L'any 1991 es va presentar una nova proposta, l'APACHE III, per bé que aquesta nova escala no va demostrar tenir una millor capacitat predictiva que l'APACHE II (Knaus et al., 1991).

Avui dia, el càlcul de l'escala APACHE II es fa automàticament, a través de sistemes informàtics integrats en la pràctica clínica diària.

III. Escala *Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)*

Aquesta escala va ser desenvolupada per *LeGall et al.* (1993) i utilitza els pitjors valors de totes les variables durant les primeres 24 hores d'ingrés a UMI. A partir d'aquests valors es calcula primer un lògit (fórmula matemàtica) que després es

transforma en una estimació de probabilitat de mortalitat hospitalària. Les variables que s'inclou aquesta escala es detallen a la **Taula 3** (Le Gall, 1993):

Taula 3. Escala SAPS II.

Punts	0	Edat (anys)	7	12	15	16	18
	<40		40-59	60-69	70-74	75-79	>80
11	2	FC (bpm)	4	7			
<40	40-69	70-119	120-159	>160			
13	5	PAS (mmHg)	2				
<70	70-99	100-199	>200				
9	6	T (°C)	2				
100-199	>200		>39				
11	0	PaO ₂ /FiO ₂					
<100	100-199	>200					
11	4	Diüresi (L/dia)					
<0,5	0,5-0,999	>1					
12	0	BUN (mg/dL)	6	10			
<1,0	1,0-19,9	>28	28-83	>84			
3	0	Leucòcits x 10 ⁹ /L	3				
<3,0	3,0-4,9	>20,0	>20,0				
5	0	Potassi mmol/L	3				
<125	125-144	>5,0	>5,0				
6	3	Sodi mmol/L	1				
<15	15-19	>20	>145				
13	7	Bicarbonat mEq/L	4	9			
6-8	9-10	>20	4,0-5,9	>6,0			
7	5	Bilirubina mg/dL					
9-10	11-13	<4,0					
26	0	GCS					
<6	14-15						
	0	Malaltia crònica	9	10	17		
	Cirurgia programada		Carcinoma metastàtic	Neoplàsia hematològica	SIDA		
		Tipus d'admissió	Causa mèdica	Cirurgia urgent			

Abreviacions: BUN: nitrogen ureic en sang, FC: freqüència cardíaca, GCS: *Glasgow coma score*, PAS: pressió arterial sistòlica, PaO₂/FiO₂: relació entre la pressió arterial d'oxigen (PaO₂) i la fracció inspiratòria d'oxigen (FiO₂), T: temperatura.

INTRODUCCIÓ

Es considera que el valor predictiu d'aquesta escala és lleugerament superior al de l'escala APACHE II. Avui dia, l'escala que té la millor capacitat discriminativa és l'APACHE IV, tot i que encara no està àmpliament instaurada a les UMI. La SAPS II és considerada la segona millor escala (Sánchez-Casado et al., 2016). Escales menys utilitzades, com la *Mortality Probability Models* (MPM II), ofereixen una molt bona capacitat discriminatòria i millor calibració, fins i tot superiors a les escales APACHE i SAPS II. Això ha fet que l'escala MPM II s'hagi anat incorporant en els darrers anys en la pràctica clínica diària.

IV. Shock index (SI) i Modified Shock Index (MSI)

Altres indicadors de gravetat a l'ingrés són el *shock index* (SI) i el *modified shock index* (MSI). El SI s'obté de la relació entre la FC i el valor de PAS, mentre que el MSI s'obté de la divisió entre FC i PAM.

Alguns treballs indiquen que valors de SI elevats ($> 0,7$) són útils per detectar precoçment la sèpsia (Berger et al., 2013; Tseng & Nugent, 2015), i que ambdós índexs podrien ser eficaços a l'hora de fer el triatge de gravetat dels pacients sèptics (Althunayyan et al., 2019). De forma paral·lela, els valors de MSI inferiors a 0,7 i/o superiors a 1,3 s'associen a major mortalitat (Singh et al., 2014). Estudis recents relacionen uns valors de MSI $> 1,3$ amb la presència de disfunció miocàrdica, una major mortalitat no només a UMI sinó també hospitalària, i una major puntuació del SOFA score (Jayaprakash et al., 2018). Així doncs, l'índex MSI proporciona un valor predictiu com a marcador pronòstic superior a la FC, PAS o PAD de forma aïllada i, fins i tot, superior al SI (Jayaprakash et al., 2018).

1.4. Maneig de la sèpsia

Catalunya engloba una població d'aproximadament uns 7 milions d'habitants. Entre els anys 2008 i 2012, la sèpsia va afectar uns 80.000 pacients, dels quals s'estima que un 25% van requerir d'atenció en una UMI (Yébenes et al., 2017). Segons *Almirall et al.* (2016) (Almirall et al., 2016), a Catalunya la sèpsia d'adquisició comunitària provoca fins a 47 ingressos a UMI per a cada 100.000 habitants/any,

amb una ocupació durant la seva estança hospitalària de 2 llits/dia per a cada 100.000 habitants.

A causa de la magnitud d'aquesta patologia, tant en freqüència com en mortalitat relacionada, la Comissió Assessora per a l'Atenció al Pacient Crític amb Sèpsia recomana una sistematització de la valoració clínica, la qual està recollida en la instrucció "**Codi Sèpsia**" (Yébenes et al., 2020) a Catalunya i que es basa, en primer lloc, en la detecció precoç de la sèpsia (**Figura 3**).

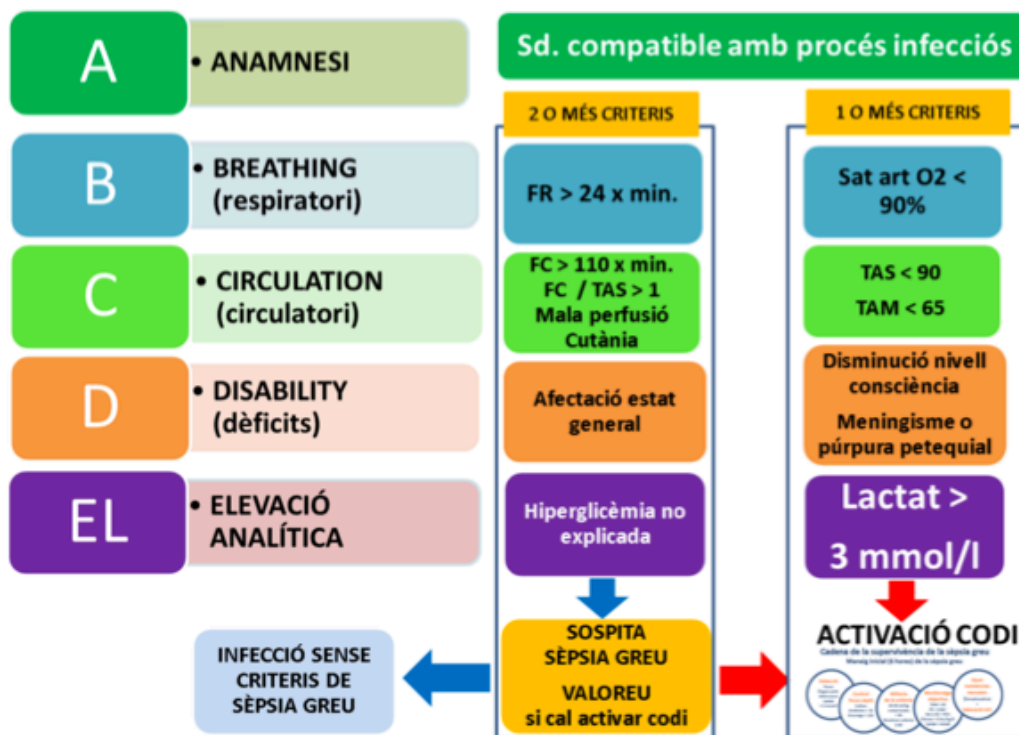


Figura 3. Guia per a la detecció hospitalària de la sèpsia greu en adults. Font: Extret de (Yébenes et al., 2020). Abreviacions: FC: freqüència cardíaca, FR: freqüència respiratòria, Sat art O2: saturació arterial d'oxigen, TAM: tensió arterial mitja, TAS: tensió arterial sistòlica.

I. Detecció precoç de la sèpsia

Tal i com s'ha indicat en anteriors apartats d'aquesta memòria, la clínica indicativa de sèpsia és variada i inespecífica, i pot estar present en altres patologies molt diverses com pancreatitis, traumatismes, xoc d'altres etiologies, entre d'altres.

Per poder obtenir un millor diagnòstic de sèpsia i en el menor temps possible s'ha creat un sistema tipus ABCDE específic de sèpsia (**Figura 3**). D'acord amb aquesta guia el procediment que s'ha de seguir és (Yébenes et al., 2020):

INTRODUCCIÓ

- Realitzar una correcta anamnesi (Lletra A) al pacient i/o familiars, valorant la possibilitat de focus infecciosos i comprovant els factors de risc per a sèpsia:
 - Edats extremes (< 1 any i > 75 anys) o persones molt fràgils (valorar índex de comorbiditat de *Charlson* o d'altres). L'índex de comorbiditat de *Charlson* (ICC) és un *score* que avalua les malalties prèvies del pacient i afegeix 1 punt si el pacient ha patit un infart agut de miocardi, insuficiència cardíaca, malaltia arterial perifèrica, malaltia cerebrovascular, demència, malaltia respiratòria crònica, malalties del teixit connectiu, úlcera gastroduodenal, hepatopatia sense hipertensió portal o diabetes mellitus. Aquesta escala assignarà 2 punts si el pacient té com antecedent mèdic una hemiplègia, insuficiència renal crònica moderada o severa, diabetes mellitus amb lesió d'òrgans diana, un tumor o neoplàsia sòlida sense metastasis, o bé una leucèmia o limfoma. S'obtidran 3 punts si el pacient té diagnosticada una hepatopatia crònica moderada/severa i 6 punts si presenta un tumor/neoplàsia sòlida amb metastasis o bé SIDA. Si l'ICC és 0-1 es considera sense comorbiditat, si té 2 punts es valora com a comorbiditat baixa i si suma 3 o més punts, ja es considera comorbiditat alta (Charlson et al., 1987).
 - Traumatisme, cirurgia o procediment invasiu en les darreres sis setmanes.
 - Immunitat deteriorada per malaltia o per fàrmacs.
 - Presència de catèters permanents, addicció a drogues per via parenteral i/o alteració de la integritat de la pell.
- Avaluar els sistemes respiratori, circulatori i neurològic (Lletres B, C, D).
- Valorar l'anàlítica (Lletra E), a partir dels valors de glicèmia i lactat.

Amb tots aquests criteris clínics, analítics i de constants vitals es pot inferir el nivell de gravetat i establir el nivell d'actuació de forma individual. Cal tenir en compte que, a part de les característiques del pacient, els símptomes i signes dependran també de l'estat evolutiu del procés sèptic i del focus etiològic de la infecció. Cal remarcar que, si no es detecta i diagnostica adequadament el procés sèptic, el curs natural de la malaltia és evolucionar a la fallida multiorgànica i la mort.

El següent pas serà intentar localitzar el focus d'infecció, identificar el patògen causant, i determinar l'extensió i el grau d'afectació que el procés infecciós ha generat en l'organisme. Aquesta identificació es realitzarà a través de proves complementàries, que dependran de les particularitats de cada cas.

El monitoratge seriati de biomarcadors diagnòstics pot ser útil a l'hora de guiar l'inici i sobretot la interrupció de l'antibioteràpia d'una forma ràpida, segura i cost-eficient. En aquest sentit, les guies de la SSC (Evans et al., 2021) i del Document de Codi Sèptic Espanyol (DCSE) (Borges S, 2014) recomanen l'ús de la procalcitonina per suspendre el tractament amb antibiòtic en pacients amb limitada o nul·la evidència d'infecció, és a dir, amb un nivell d'evidència 2C i 1A, respectivament. Cal tenir present que els valors de procalcitonina > 2 ng/mL són suggestius d'etiologia bacteriana.

Taula 4. Signes d'alarma en sèpsia.

<i>Criteris menors</i>	<ul style="list-style-type: none"> • T > 38,3° C o < 36° C • FC > 90 bpm • FR ≥ 22 rpm • Glic >120 mg/dL (no diabètics)
<i>Criteris majors</i>	<ul style="list-style-type: none"> • GCS ≤ 13 • PAS ≤ 100 mmHg • SatO₂ < 90%
<i>Comorbilitats o predisposició</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Ingress en els darrers 15 dies • VIH o altres immunosupressions • Neutropènia, quimioteràpia o teràpies immunosupressores • Transplantament d'òrgans sòlids o hematopoètics • Mala evolució després de tractament antibiòtic recent • Hemodiàlisi

La presència de dos criteris menors o un criteri major, o d'un criteri menor o major amb alguna comorbiditat constituiran signes d'alarma. *Abreviacions:* FC: freqüència cardíaca, FR: freqüència respiratòria, GCS: *Glasgow Coma Score*, Glic: glicèmia, PAS: pressió arterial sistòlica, SatO₂: saturació d'oxigen, T: temperatura, VIH: virus d'immunodeficiència humana.

També es recomana, amb nivell d'evidència 1B (Borges S, 2014), el monitoratge seriati de biomarcadors pronòstics com el lactat plasmàtic i fer determinacions seriades cada 2-4 hores (Evans et al., 2021) si els nivells inicials són superiors a 2 mmol/L. Un nou signe d'alarma a tenir en compte, i que sembla fins i tot superior a

INTRODUCCIÓ

la determinació del lactat, és el temps d'emplenament capil·lar, de manera que l'increment del temps d'emplenament > 2 segons és indicatiu d'hipoperfusió tissular (Ait-Oufella et al., 2014).

A la **Taula 4** es detallen els criteris d'alarma que formen part de la primera avaluació clínica i que alertaran al clínic d'una potencial mala evolució. La presència de dos criteris menors o un criteri major, o d'un criteri menor o major amb alguna comorbiditat constituïran signes d'alarma.

II. Actuació davant un procés de sèpsia

Després d'haver realitzat la detecció de la sèpsia, cal actuar d'una forma estandarditzada i ordenada, tenint en compte que en tractar-se d'una patologia dependent del temps, és primordial actuar ràpid i amb el següent ordre (**Figura 4**) (Evans et al., 2021):

a) Durant la primera hora des de la detecció de la sèpsia:

Cal destacar de nou el concepte temps-dependència per assegurar que el pacient sigui atès correctament amb els recursos adequats (suport avançat a UMI, drenatge de focus per part de radiologia intervencionista +/- cirurgia).

En primer lloc, s'han de recollir hemocultius i cultius que permetin identificar l'origen de la sèpsia (en menys d'una hora), així com valorar el drenatge del focus si s'escau (en menys de 6 hores). A més, és imprescindible l'administració d'antibiòtic abans d'una hora de l'inici del quadre i posteriorment assegurar la millor opció de tractament empíric en cada cas (Niederman et al., 2021).

Posteriorment cal garantir una milloria de la volèmia administrant 30 mL/Kg de serumteràpia en les primeres 2-3 h, tenint la precaució de no infondre més de 3 L en absència de signes clínics d'hipovolèmia i subministrar oxigenoteràpia. És imprescindible el monitoratge hemodinàmic amb constants vitals i analítica.

b) Durant les primeres 6 hores:

Com a molt tard, a les 6 h de l'inici del quadre, cal reavaluar les constants i valorar si persisteix la hipoperfusió per determinació de lactat, el qual té un gran valor pronòstic evolutiu, com ja s'ha descrit prèviament. Si és així, i tenint en compte que ja s'ha finalitzat l'administració de serumteràpia òptima inicial, caldrà valorar

l'ajustament de les RVS amb noradrenalina i valorar al mateix temps l'ingrés del pacient en una unitat de crítics.



Figura 4. *Cadena de maneig inicial en la sèpsia.* Un cop detectada la sèpsia, les maniobres d'actuació inicials a implementar són la recollida de cultius i l'inici d'antibioteràpia, l'administració de serumteràpia a 30 mL/Kg en menys de 2-3 hores i oxigenoteràpia, i la realització d'una anàlítica sanguínia. Posterior a l'administració dels líquids, es valora l'inici de noradrenalina si el pacient segueix amb signes d'hipoperfusió tissular. En aquestes condicions, es valorarà l'ingrés a UMI. *Abreviacions:* FC: freqüència cardíaca, FR: freqüència respiratòria, Sat a O₂: saturació arterial d'oxigen, TAM: tensió arterial mitja. *Font:* Extret de (Yébenes et al., 2020).

No es recomana l'ús de dopamina ni dobutamina a la fase inicial de la ressuscitació de la sèpsia, especialment si no hi ha una valoració ecocardiogràfica o invasiva de la contractilitat miocàrdica (Evans et al., 2021).

Cal establir un monitoratge estricte clínic i de constants, així com analític dels òrgans que estan en fallida. Les constants i valors analítics objectius seran un valor de PAM > 65 mmHg, de FC < 110x', de SatO₂ > 92%, de FR < 24 x', diüresi > 0,5 cc/Kg/h, i lactat de control < 10% respecte el valor del lactat inicial.

Dins d'aquestes primeres 6 h doncs, es valorarà l'ingrés a la UMI i es continuarà amb el maneig avançat.

Les recomanacions de la SSC pel que fa al maneig inicial i l'optimització hemodinàmica posterior van en concordança amb el que s'ha descrit prèviament (Evans et al., 2021):

INTRODUCCIÓ

- Cal mesurar els nivells de lactat i, si són elevats (> 2 mmol/L), es recomana fer un monitoratge seriati d'aquest biomarcador tissular.
- És d'obligat compliment obtenir hemocultius abans de l'administració d'antibiòtics, la qual ha de ser precoç (en menys d'1 h si és possible) i de preferència amb acció d'ampli espectre.
- És prioritari també iniciar ràpidament l'administració de cristal·loides a 30 mL/Kg (al llarg de les primeres 3 h) en cas d'hipotensió arterial o de lactacidosi > 4 mmol/L. Es ressuscitarà al pacient que presenti signes d'hipoperfusió.
- Finalment, s'ajustarà amb fàrmacs vasopressors en cas d'hipotensió (PAM < 65 mmHg) refractària a líquids.
- Se suggereix guiar la ressuscitació amb paràmetres dinàmics de resposta a volum i mesures ecocardiogràfiques o bé valorant l'aclariment de lactat.
- És necessari també avaluar la lactacidosi en el context clínic del pacient i descartar altres causes d'elevació d'aquest. Es recomana utilitzar el temps d'emplenament capil·lar com a paràmetre de perfusió tissular.

Paral·lelament, en aquest mateix document es realitzen unes recomanacions respecte el tractament vasopressor i inòtrop en el xoc sèptic (Evans et al., 2021):

- Es recomana l'administració de noradrenalina com a primera línia de tractament vasopressor. Tot i així, se suggereix afegir vasopressina si amb noradrenalina a dosis de 0,25-0,5 mcg/Kg/min no s'aconsegueixen els valors de PAM òptims.
- Se suggereix l'inici de corticoides endovenosos quan la dosi de noradrenalina o adrenalina sigui $> 0,25$ mcg/Kg/min almenys durant 4 h.
- S'aconsella reservar l'adrenalina i la terlipresina per a casos refractaris al tractament amb noradrenalina i/o vasopressina.
- En cas de disfunció cardíaca diagnosticada per ecocardiografia o altres mètodes diagnòstics invasius, i amb la presència d'hipoperfusió persistent tot i haver realitzat una ressuscitació adequada, se suggereix afegir dobutamina a la noradrenalina o bé administrar adrenalina en substitució de la noradrenalina.

- No es recomana l'administració de levosimendan quan, tot i l'adequada volèmia i valors de PAM correctes, persisteixin signes d'hipoperfusió tissular.

Finalment, també el document inclou unes recomanacions generals i complementàries com que cal re-avaluar el diagnòstic i el possible focus sèptic, així com el tractament antibiòtic més eficaç i si és necessari un drenatge quirúrgic del focus o bé la retirada de dispositius. Es dona èmfasi en el rol dels biomarcadors en l'evolució de la sèpsia i la resposta al tractament instaurat. També es recorda que és preferible l'ús de cristal·loides en la ressuscitació dels pacients sèptics i valorar la possibilitat d'afegir albúmina quan el volum de líquids és molt elevat. La ventilació protectora amb volums *tidal* de 6 mL/Kg i valors de pressió positiva al final de l'inspiració (PEEP) elevades en cas de SDRA, així com la valoració d'administrar perfusió de relaxant muscular, maniobra de pronò o oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO) són les recomanacions descrites a nivell respiratori a les guies (Evans et al., 2021). D'altres mesures bàsiques inclouen la cateterització arterial i la col·locació d'un catèter venós central si precisa de suport vasoactiu, la profilaxi gàstrica i de trombosi venosa profunda, la necessitat d'implementar teràpies de substitució renal si es precisa, realitzar un bon control de la glicèmia (< 180 mg/dL), iniciar nutrició enteral precoç sempre que sigui possible, procurar la humanització de les UMI i l'atenció als pacients amb diagnòstic de síndrome post-sèpsia, entre d'altres.

2- DISFUNCIÓ MIOCÀRDICA

2.1. Definició de disfunció miocàrdica

En el xoc sèptic sol predominar un estat hiperdinàmic caracteritzat per un elevat IC i RVS baixes. De tota manera, és àmpliament conegut que també es pot manifestar un patró hipodinàmic (**Figura 2**) caracteritzat per una disfunció miocàrdica transitòria biventricular, de la qual encara no hi ha una definició, incidència ni pronòstic clars (Ehrman et al., 2018). A mitjans dels anys 80', *Parker et al.* (1984) (Parker, 1984) descriuen, mitjançant tècniques de medicina nuclear i catèter d'artèria pulmonar (CAP), l'existència de disfunció ventricular esquerra en un 65%

INTRODUCCIÓ

dels pacients sèptics. Conclouen que tant la disfunció com la dilatació del ventricle esquerre (VE) són més freqüents en els pacients supervivents que en els no-supervivents, presentant-se disfunció en el 77% dels pacients supervivents i dilatació de VE en el 100% dels casos. Introdueixen, doncs, el concepte d'hivernació del miocardi, que apareix en els primers dies des de l'inici del quadre sèptic i que aparenta tenir més bon pronòstic (Jardin et al., 1990).

Paral·lelament, altres estudis descriuen la presència d'afectació del ventricle dret (VD) i la reversibilitat d'aquesta disfunció als 7-10 dies d'evolució (Ellrodt et al., 1985; Parker et al., 1990) Fins i tot, alguns autors relacionen la presència de disfunció miocàrdica amb infeccions provocades per bacils Gram-negatius (Natanson et al., 1986, 1988).

Així doncs, ja els primers estudis de disfunció miocàrdica en pacients sèptics van concloure que es tracta d'un procés agut que inclou les primeres 72 hores des de l'inici del quadre sèptic (Vieillard-Baron et al., 2008), que és reversible i que ocasiona afectació biventricular.

En aquells anys, el *gold-standard* per a la valoració de la contractilitat del VE era el CAP i els indicadors derivats. De tota manera, diversos estudis van demostrar que la tècnica ecocardiogràfica és una eina diagnòstica eficaç en la miocardiopatia sèptica (Bommer et al., 1979; Folland et al., 1979; Gueret et al., 1980; Ozier et al., 1984). Avui dia, l'ecocardiografia ofereix grans avantatges, ja que es tracta d'un instrument diagnòstic innocu, no invasiu en el cas de l'ecocardiografia trans-toràcica (ETT) o semi-invasiu en l'ecocardiografia trans-esofàgica (ETE), d'interpretació immediata i amb una avaluació molt àmplia tant anatòmica com funcional (Vieillard-Baron et al., 2019). De tota manera, també presenta alguns inconvenients, relacionats sobretot amb la dependència dels valors obtinguts a l'estat de pre- i postcàrrega del pacient (Aneman & Vieillard-Baron, 2016). Això implica que és del tot necessària fer una valoració de la volèmia i també de l'estat de resposta a volum del pacient abans de confirmar la presència de disfunció miocàrdica (Beesley et al., 2017; Ehrman et al., 2018). Això requereix que la valoració de la disfunció miocàrdica es faci després que el pacient hagi estat correctament ressuscitat (Repešé et al., 2013; Vieillard-Baron, 2011), de manera que, sovint, no es pot diagnosticar la disfunció en la primera avaluació ecogràfica. Aquesta limitació pot ser perjudicial atès que, com ja

s'ha dit, la sèpsia és una patologia temps-dependent. A més, com s'explica més endavant, tampoc s'han establert punts de tall clars dels paràmetres ecocardiogràfics diagnòstics de disfunció en els pacients sèptics crítics (Ehrman et al., 2018) i, a més, els valors obtinguts poden estar alterats per la presència de valvulopaties severes o per l'administració de catecolamines a dosis elevades (Vieillard-Baron & Cecconi, 2014).

Actualment, s'han desenvolupat noves tècniques ecocardiogràfiques, com l'*strain*, les quals es van incorporant lentament a les UMIs, amb resultats encara dispersos en quant a la incidència i pronòstic d'aquesta disfunció (Vieillard-Baron et al., 2019). Altres tècniques diagnòstiques que s'utilitzen, en pacients crítics, són el monitoratge *Pulse Continuous Cardiac Output* (PiCCO®) o el propi CAP, entre d'altres (Chatterjee, 2009) (vegeu apartat *Altres tècniques diagnòstiques*), les quals presenten l'inconvenient de requerir un temps per a la realització de la tècnica i l'avantatge de poder monitoritzar de forma àmplia i seriada diversos paràmetres que guien la terapèutica instaurada.

Per altra banda, es poden utilitzar diferents biomarcadors sèrics, els quals contribueixen al diagnòstic precoç i eficaç d'aquesta patologia. Els biomarcadors tenen l'avantatge de proporcionar resultats ràpidament, per bé que també presenten alguns inconvenients com la gran varietat de punts de tall descrits per a cadascun d'ells i la seva inespecificitat a l'hora de distingir entre els diferents tipus de disfunció (Murcia-Gubianas et al., 2021), així com l'escàs coneixement sobre la seva cinètica en els pacients sèptics i els possibles factors confusors que hi interfereixen (Ehrman et al., 2018; Fenton & Parker, 2016). Els biomarcadors clàssics associats a la miocardiopatia sèptica són la troponina i el pèptid natriurètic cerebral (BNP).

En definitiva, a nivell diagnòstic, cap de les eines que s'utilitzen en l'actualitat és per sí mateixa infal·lible, i això fa necessària la combinació de diversos procediments diagnòstics per obtenir una correcta avaluació d'aquesta patologia. A la **Taula 5** es detallen les principals característiques que defineixen la disfunció miocàrdia associada a la sèpsia.

INTRODUCCIÓ

Per últim, tenim que un mateix pacient pot presentar de forma simultània un o diversos tipus de disfunció miocàrdica (**Figura 5**) (Fenton & Parker, 2016; Pulido et al., 2012; Vieillard-Baron & Cecconi, 2014). Així doncs, diversos estudis demostren la presència de pacients amb disfunció de VE tant de funció sistòlica com de funció diastòlica en una cohort de pacients amb xoc sèptic, amb una incidència que pot variar d'un 14% (Landesberg et al., 2012) a un 23% (Rolando et al., 2015). Per tant, el maneig dels pacients amb xoc sèptic dependrà no només del tipus, sinó també del nombre de disfuncions miocàrdiques que manifesten.

Taula 5. *Característiques de la disfunció miocàrdica.*

Disfunció miocàrdica
<ul style="list-style-type: none">• No definició establerta.• Incidència poc clara.• Aguda (primeres 72 h d'evolució).• Estat transitori i reversible en 7-10 dies.• Trastorn biventricular.• Díficil diagnòstic.• Sense pronòstic clar.• Díficil maneig per possible convivència de diferents subtipus de disfunció.



Figura 5. *Coexistències dels tipus de disfunció miocàrdica associada a sèpsia.* Abreviacions: VD: ventricle dret, VE: ventricle esquerre.

Tradicionalment, la disfunció miocàrdica o miocardiopatia sèptica s'ha relacionat intrínsecament amb la disfunció sistòlica del VE, entesa com la incapacitat del cor de produir la GC suficient per a mantenir una circulació efectiva (Ehrman et al.,

2018). Aquesta disfunció pot definir-se com la presència d'una fracció d'ejecció (FE) baixa (habitualment < 45-50%) o bé d'un IC baix (< 2,1 L/min/m²) (Ochagavía et al., 2012), per bé que, com es detalla més endavant en aquesta memòria, hi ha d'altres paràmetres que també infereixen aquest tipus de disfunció (Ochagavía et al., 2012). Actualment existeixen múltiples indicadors que han millorat el diagnòstic d'aquesta patologia, i que han permès demostrar que no només es produeix una disfunció sistòlica del VE sinó que també es pot donar la disfunció diastòlica de VE, definida com una fallida cardíaca secundària a l'alteració de la relaxació del VE, i la disfunció de VD, que es refereix a la incapacitat de mantenir un flux de sortida o un ompliment corresponents suficients (Sanz et al., 2019; Suárez et al., 2016).

2.2. Etiopatogènia

Avui en dia encara es desconeixen les causes que desencadenen la disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic, per bé que s'han formulat diverses hipòtesis (Court et al., 2002; Fenton & Parker, 2016; Fernandes et al., 2008; Fernandes Jr. & de Assuncao, 2012; Hunter & Doddi, 2010; Jozwiak et al., 2011; Kakihana et al., 2016; Krishnagopalan et al., 2002; Kumar et al., 2000; Liu et al., 2017; Lv & Wang, 2016; Martin et al., 2019; Muller-Werdan et al., 2006; Olivo et al., 2006; Rudiger & Singer, 2007). Cal tenir present que la disfunció miocàrdica és un estat reversible, pel que les alteracions que es detallen a continuació són funcionals i no anatòmiques (Heusch et al., 2005; R. J. Levy et al., 2005; Zanotti-Cavazzoni & Hollenberg, 2009).

Una de les primeres hipòtesis que es va plantejar en models animals va ser que la disfunció miocàrdica era produïda per la hipoperfusió global miocàrdica (Bruni et al., 1978). Poc després, *Cunnion et al.* (1986) (Cunnion et al., 1986) i *Dhainaut et al.* (1987) (Dhainaut et al., 1987) van demostrar que en el xoc sèptic no hi ha isquèmia coronària. Tot i així, posteriorment s'ha descrit que durant la sèpsia es produeixen alteracions microvasculars al cor, com a conseqüència de la disrupció endotelial (Groeneveld et al., 1991; Hinshaw, 1996).

Per altra banda, i ja des de fa varies dècades, són nombroses les evidències que demostren que el dany miocàrdic associat a sèpsia és produït per substàncies o factors depressors del miocardi (Parrillo et al., 1985; Wiggers, 1947), els quals

INTRODUCCIÓ

atenuen la resposta adrenèrgica dels cardiomiòcits, i aquesta es manifesta en una disminució en la seva contractilitat (Kakihana et al., 2016). Entre les substàncies que poden actuar com a factors depressors miocàrdics, destaquen l'ON, l'endotelina-1, algunes citocines, com el factor de necrosi tumoral alfa (TNF- α), les interleuquines (IL) i els receptors *Toll-like* (TLR) (Court et al., 2002; Kakihana et al., 2016; Lv & Wang, 2016).

L'ON, amb una semivida d'entre 6 i 10 segons, és produït per totes les cèl·lules cardíques i té diversos efectes cardiovasculars associats a la miocardiopatia sèptica (Zanotti-Cavazzoni & Hollenberg, 2009).

L'alliberament d'ON requereix de l'acció de l'enzim ON-sintasa, el qual és estimulat pel TNF- α o la interleuquina-1 (IL-1). L'enzim ON-sintasa es presenta en diferents isoformes que actuen en diferents etapes de la sèpsia mitjançant mecanismes diferents (Bougaki et al., 2010; Court et al., 2002; Dawson et al., 2005; Kinugawa et al., 1994). Les citocines i interleuquines estimulen, doncs, les ON-sintases del cor, produint-se un increment dels nivells d'ON. A nivell cel·lular, l'excés d'ON provoca (Bougaki et al., 2010; Court et al., 2002; Dawson et al., 2005; Kinugawa et al., 1994): 1) un descens de la concentració de calci del citoplasma, 2) una reducció de la taxa de respiració mitocondrial, i 3) la inhibició dels receptors β .

L'acumulació d'ON al citosol activa l'enzim guanilat ciclasa (GMPC), amb el consegüent increment de monofosfat de guanosina (GMP) a l'interior de la cèl·lula. El GMP impedeix la sortida del calci emmagatzemat a l'interior del reticle sarcoplasmàtic i, per tant, disminueix la contractilitat del miòcit, atès que en absència de calci citosòlic no es pot produir la unió dels caps globulars dels filaments d'actina als filaments de miosina (Zanotti-Cavazzoni & Hollenberg, 2009).

L'ON també inhibeix la cadena respiratòria mitocondrial, ja sigui de forma directa o a través dels seus metabòlits, com el peroxinitrit (Fernandes & de Assuncao, 2012; Liu et al., 2017), que es manifesta en un descens de la producció de trifosfat d'adenosina (ATP) i indueix un estat d'hivernació miocàrdica, un procés adaptatiu que permet a la cèl·lula sobreviure (Zanotti-Cavazzoni & Hollenberg, 2009). La inhibició dels receptors β -adrenèrgics, juntament amb uns baixos nivells d'ATP, provoquen un descens dels nivells intracel·lulars de monofosfat cíclic d'adenosina (AMPC) (Zanotti-Cavazzoni & Hollenberg, 2009). La reducció dels nivells d'AMPC

altera el patró d'activació dels canals iònics de la membrana plasmàtica, de manera que s'afavoreix la sortida del calci fora de la cèl·lula, cosa que contribueix al descens de la concentració del calci citosòlic (Zanotti-Cavazzoni & Hollenberg, 2009).

Recentment s'ha descrit que l'ON també indueix en els cardiomiòcits l'alliberament de substàncies pro-inflamatòries (Massion et al., 2003); així doncs, també actua com un potent vasodilatador, i per tant, altera la precàrrega i postcàrrega (Liu et al., 2017).

Atès que l'activació d'enzims ON-sintases constitueix un element fonamental en la cardiomiopatia de pacients amb sèpsia, s'ha considerat com a opció terapèutica l'administració d'inhibidors d'aquests enzims, com el blau de metilè, per bé que encara no s'ha validat el seu ús en aquest context (Kwok & Howes, 2006).

En humans, el paper de l'endotelina-1 no és ben conegut, però alguns estudis realitzats en models animals correlacionen l'augment dels seus nivells durant la sèpsia amb la disfunció miocàrdica (Chopra & Sharma, 2007; Sharma, 2007). Durant la sèpsia, l'increment dels nivells d'endotelina-1 es donaria en dues fases, amb un primer pic a les primeres 4-12 hores, i un segon pic als 3-7 dies post-inici de sèpsia, que es correspondria aproximadament amb el temps que dura la disfunció miocàrdica en la sèpsia (Konrad et al., 2004; Schuetz et al., 2007; Sharma, 2007).

Diversos estudis han demostrat un increment dels nivells de TNF- α durant el xoc sèptic (Eichenholz et al., 1992; Kemeny et al., 1990; Michie et al., 1988), els quals es relacionen directament amb una disminució de la contractilitat miocàrdica, la qual és dosi-dependent (Kumar et al., 1996). En models animals, s'ha descrit que la citokina TNF- α està directament relacionada amb la dilatació ventricular i una baixa FE, per bé que el seu efecte és reversible (Kumar et al., 1996). Els efectes cel·lulars del TNF- α són la reducció del trànsit de calci, l'increment de la producció d'ON, el bloqueig dels β -adrenoreceptors, i la inhibició de la cadena de transport mitocondrial (Fernandes & de Assuncao, 2012).

D'entre les interleuquines, la interleuquina-1 beta (IL-1 β) té efectes cardiovasculars similars als de TNF- α (Ognibene et al., 1988; Ohlsson et al., 1990; Oral et al., 1997); de fet, s'ha suggerit que ambdues substàncies podrien tenir un efecte sinèrgic (Natanson et al., 1989), de manera que caldrien concentracions d'entre 50-100

INTRODUCCIÓ

vegades inferiors per aconseguir el mateix efecte (Krishnagopalan et al., 2002). A més, ambdues semblen activar l'alliberament d'altres substàncies com l'ON (Finkel et al., 1992; Schulz et al., 1992). Tant el TNF- α com la IL-1 β intervenen, juntament amb l'ON, en la fase més precoç o *warm shock* de la sèpsia provocant efectes com a factors depressors de miocardi d'entre 8 i 48 hores des de l'inici del quadre sèptic en el cas del TNF- α (Kakihana et al., 2016; Natanson et al., 1989). L'administració d'anticossos anti-TNF- α atenua les manifestacions hemodinàmiques del xoc sèptic, per bé que no millora la supervivència (Vincent et al., 1992).

Existeixen moltes altres citocines que poden alterar la funció miocàrdica del xoc sèptic, ja sigui de manera directa o indirecta. D'entre aquestes citocines destaca l'interferó gamma (IFN- γ), el qual té efecte sinèrgic amb TNF- α , IL-1 i endotoxines, i el complement 5a (C5a), així com les interleuquines 2, 4, 6, 8 i 10 (Kakihana et al., 2016). Malgrat que *in vitro* s'ha demostrat que l'increment dels nivells de citocines provoquen disfunció miocàrdica en la sèpsia (Bruni et al., 1978; Michie et al., 1988; Natanson et al., 1989), de moment els estudis clínics no corroboren aquests resultats (Landesberg et al., 2015). Atesa la seva rellevància, és necessari que la recerca en aquest camp se centri en conèixer el paper que juguen aquestes substàncies en l'etiopatogènia de la cardiomiopatia sèptica.

Els receptors *Toll-like* (TLR) tenen també un paper destacat en la resposta immune i la cascada inflamatòria associades a la sèpsia (Antonucci et al., 2014) i, de forma específica, en la fase tardana o *cold shock* (Kakihana et al., 2016). Aquests receptors reconeixen patrons específics dels patògens (PAMPs) (com els lipopolisacàrids), així com determinats patrons moleculars associats a dany cel·lular endogen (DAMPs) (Kakihana et al., 2016) entre els que s'inclouen les proteïnes d'alta mobilitat del grup 1 (HMGB1) i les histones extracel·lulars, ambdues alliberades per les cèl·lules danyades (Lv & Wang, 2016). Els PAMPs són reconeguts pels diferents tipus de TLR de forma específica: els TLR 1 reconeixen bacteris grampositius, els TLR 2 reconeixen la paret bacteriana dels bacteris grampositius, els TLR3 reconeixen els àcids nucleics de bacteris i virus i, finalment, els TLR 4 reconeixen els lipopolisacàrids de la paret bacteriana de bacils gramnegatius (Fernandes & de Assuncao, 2012). Per altra banda, les DAMPs provoquen dany cardíac a través

d'intermediaris com els propis TLR o per d'altres com els C5a (Kakihana et al., 2016)(Figura 6).

Les cèl·lules immunes del cor expressen els receptors TLR 4, i la seva activació provoca la disfunció dels miòcits i, en conseqüència el deteriorament cardíac, a causa de la producció d'IL-1 i TNF- α (Fernandes Jr. & de Assuncao, 2012; Kakihana et al., 2016; Lv & Wang, 2016). De forma similar a les altres substàncies depressores del miocardi, l'activació d'aquests TLR porta associada la inactivació total o parcial dels receptors β , el descens dels nivells de calci citosòlic (Kleine et al., 1997; Zhang et al., 2010) i el dany mitocondrial per estrès oxidatiu. Alguns estudis han, fins i tot, correlacionat la presència d'histones circulants amb un increment dels nivells de troponina sèrics en pacients sèptics (Alhamdi et al., 2015).

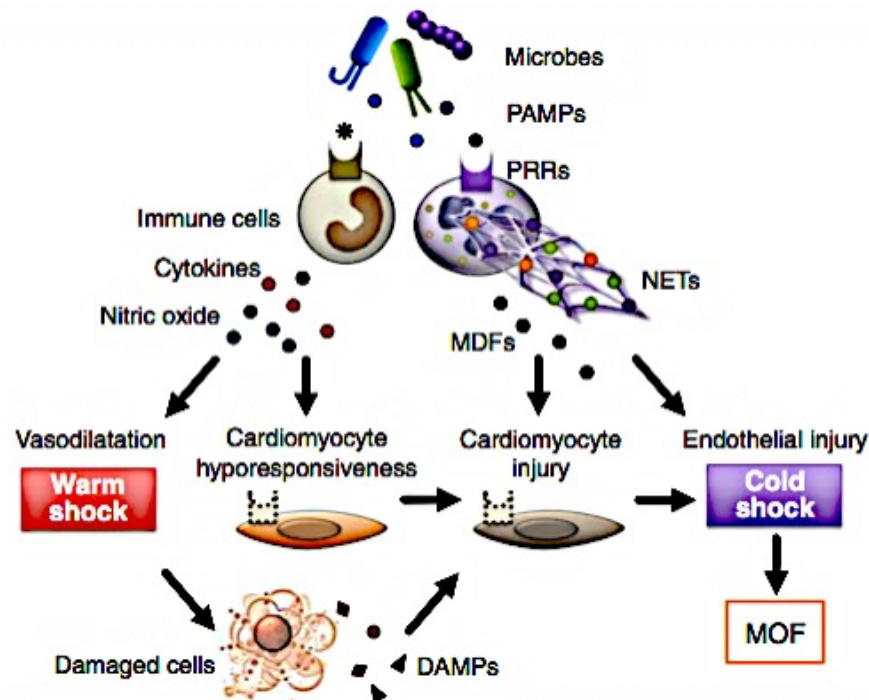


Figura 6. Mecanismes d'acció de les diferents substàncies depressores del miocardi i etapes del xoc sèptic en les que actuen. Abreviacions: DAMPs: patrons moleculars associats a dany cel·lular endogen, FMO: fracàs multiorgànic, MDF: factors depressors de miocardi, NETs: complexos extracel·lulars de neutròfils, PAMPs: patrons específics dels patògens, PRRs: receptors de reconeixement de patrons. Font: Extret de (Kakihana et al., 2016).

Els cardiomiòcits no són les úniques cèl·lules diana dels factors depressors del miocardi, sinó que també afecten els fibroblasts i les cèl·lules endotelials (Winkler et al., 2015). En pacients sèptics, les cèl·lules endotelials presenten baixos nivells d'esfingosina-1P, que és un regulador de la integritat endotelial, cosa que provoca

INTRODUCCIÓ

disrupció endotelial (Winkler et al., 2015) i podria contribuir al desenvolupament d'alteracions microvasculars, les quals han estat prèviament descrites en aquesta memòria.

La disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic també es relaciona amb alteracions dels canals de calci, les quals es desenvolupen de forma secundària a la presència d'endotoxines i/o citocines, i afecta tant als canals presents a la membrana plasmàtica com a la membrana del reticle sarcoplasmàtic (Antonucci et al., 2014; Lv & Wang, 2016; Walley, 2014). En conseqüència, l'entrada de calci a través de la membrana plasmàtica i la seva sortida des del magatzem intracel·lular es veuen alterades (Tavernier et al., 2001; Walley, 2014). Aquest marcat descens dels nivells de calci citosòlic és el responsable de la baixa contractilitat dels miòcits en les fases tardanes de la sèpsia (Rudiger & Singer, 2007).

Diversos estudis han descrit una disfunció mitocondrial associada a la cardiomiopatia sèptica, probablement com a conseqüència de diferents mecanismes que inhibeixen la cadena de fosforilació oxidativa, localitzada a la membrana mitocondrial interna (Cimolai et al., 2015; Levy, 2007; Neri et al., 2016; Zang et al., 2012), com són, sobretot l'alliberament d'ON i l'activació de les DAMPS (Q. Zhang et al., 2010). La disminució dels nivells d'ATP com a conseqüència de la disfunció mitocondrial es produeix en la fase tardana de la sèpsia. La disfunció mitocondrial també pot ser provocada per l'estrès oxidatiu, que es produeix com a resultat de l'increment de la producció d'espècies d'oxigen reactiu (ROS) com els ions oxigen, els radicals lliures i els peròxids; i l'alteració dels mecanismes antioxidants protectors (Fernandes & de Assuncao, 2012; Lv & Wang, 2016). Tot i que els factors desencadenants són múltiples, la disfunció mitocondrial es manifesta en un augment de la permeabilitat de membrana mitocondrial i, en conseqüència, una reducció de la taxa de síntesi d'ATP, la qual provoca una disminució en la contractilitat i relaxació miocàrdica (Fernandes & de Assuncao, 2012; Lv & Wang, 2016).

Paral·lelament, també cal tenir en compte que el sistema nerviós autònom té un paper fonamental en la sèpsia (Lv & Wang, 2016). Els receptors β es troben majoritàriament al cor i als ronyons, i la seva estimulació fa augmentar la FC, la contractilitat miocàrdica i la secreció de renina (Antonucci et al., 2014).

La sèpsia i l'alliberament de citocines inflamatòries provoquen una desregulació autonòmica (Cariou et al., 2008) per apoptosi de les cèl·lules neuronals i gials dels centres autonòmics del cor, l'increment dels nivells de catecolamines, les quals activen la producció de més IL, així com la reducció de la variabilitat de la FC i de la resposta cardíaca a les catecolamines intrínseques (Lv & Wang, 2016). Per altra banda, s'ha descrit també l'alteració dels mecanismes de transducció de senyals intracel·lulars post-receptors (Kakihana et al., 2016; Vela-Vásquez et al., 2015).

La taquicàrdia, característica associada a la sèpsia, té varis efectes sobre el cor, entre els que destaquen la restricció de l'ompliment ventricular diastòlic, l'increment de requeriments d'oxigen i l'alteració funcional dels cardiomiòcits (Rudiger & Singer, 2007). La seva rellevància fa que alguns autors considerin la severitat de la taquicàrdia a l'ingrés com un predictor de mortalitat en pacients sèptics (Azimi & Vincent, 1986). Per altra banda, durant la sèpsia, la reducció en la variabilitat de la FC constitueix una mesura de desregulació autonòmica que reflecteix la pèrdua de l'equilibri entre el to simpàtic i el vagal, i és considerat un factor de mal pronòstic (Muller-Werdan et al., 2006). Les causes d'aquesta alteració no són del tot conegudes, però es creu que podria estar relacionada amb l'atenuació dels senyals activadors de les cèl·lules marcapàs del node sinusal que es produeix per efecte de toxines (Muller-Werdan et al., 2006). Els pacients amb xoc sèptic que tenen valors de FC < 106 bpm a l'ingrés es relacionen amb un bon pronòstic vital (Parker et al., 1987).

Finalment, existeixen altres factors que poden estar implicats en la fisiopatologia de la miocardiopatia sèptica, entre els que s'inclouen factors genètics i factors estructurals (Kakihana et al., 2016). Alguns estudis suggereixen que la resistència a la sèpsia pot tenir un component genètic important, atès que en rates, el dèficit d'ON-sintasa podria estar associat a canvis en la transcripció de gens que codifiquen per a proteïnes contràctils i per a enzims metabòlics i factors de creixement (dos Santos et al., 2010). És important destacar que les necròpsies de pacients amb xoc sèptic mostren la presència d'alteracions estructurals en el teixit muscular cardíac, sobretot per infiltració per cèl·lules immunes, que provoca edema i mort cel·lular (Antonucci et al., 2014). En estudis realitzats en models animals, s'ha observat que en animals no supervivents, la mort cel·lular es produeix per necrosi, mentre que en

INTRODUCCIÓ

animals supervivents s'activen els processos d'apoptosi cel·lular regulats per caspases (Ayala et al., 2008; Ward, 2008). De totes maneres, i en relació a la naturalesa reversible de la miocardiopatia sèptica, l'apoptosi cel·lular sembla jugar un paper molt minoritari (Jozwiak et al., 2011). Altres alteracions estructurals inclouen la disrupció de l'aparell contràctil per pèrdua de la distrofina i glicoproteïnes associades (Sharma, 2007). Les diferents hipòtesis i alteracions implicades en l'etiopatogènia de la disfunció miocàrdica es detallen en mode resum en la **Taula 6**.

Taula 6. Etiopatogènia de la disfunció miocàrdica associada a sèpsia.

<p style="text-align: center;">Alteracions moleculars</p> <ul style="list-style-type: none">•Alteració canals de calci.•ON: disminució concentració de calci i ATP al citoplasma, inhibició receptors β, activació producció de citoquines, vasodilatació.•Endotelina-1: mecanisme desconegut.•Citoquines (TNF-α i IL): increment nivells d'ON, disminució concentració de calci al citoplasma, inhibició receptors β i de cadena respiratòria mitocondrial.•Receptors Toll-like: increment de citoquines, inhibició receptors β, disminució concentració calci al citoplasma i dany mitocondrial per estrès oxidatiu.•Altres: Factor activador plaquetari, Tromboxà, Prostaciclina, Caspases, Esfingosina.
<p style="text-align: center;">Alteracions metabòliques</p> <ul style="list-style-type: none">•Alteració microcirculació i disrupció endotelial.•Disfunció mitocondrial i estrès oxidatiu.•Desregulació autonòmica.
<p style="text-align: center;">Altres</p> <ul style="list-style-type: none">•Modificacions estructurals.•Factors genètics.

Abreviacions: ATP: trifosfat d'adenosina, IL: interleuquines, ON: òxid nítric, TNF- α : factor de necrosi tumoral alfa.

Per altra banda, la disfunció miocàrdica en el context de la sèpsia, comporta una sèrie d'alteracions hemodinàmiques que es descriuen a continuació (Antonucci et al., 2014):

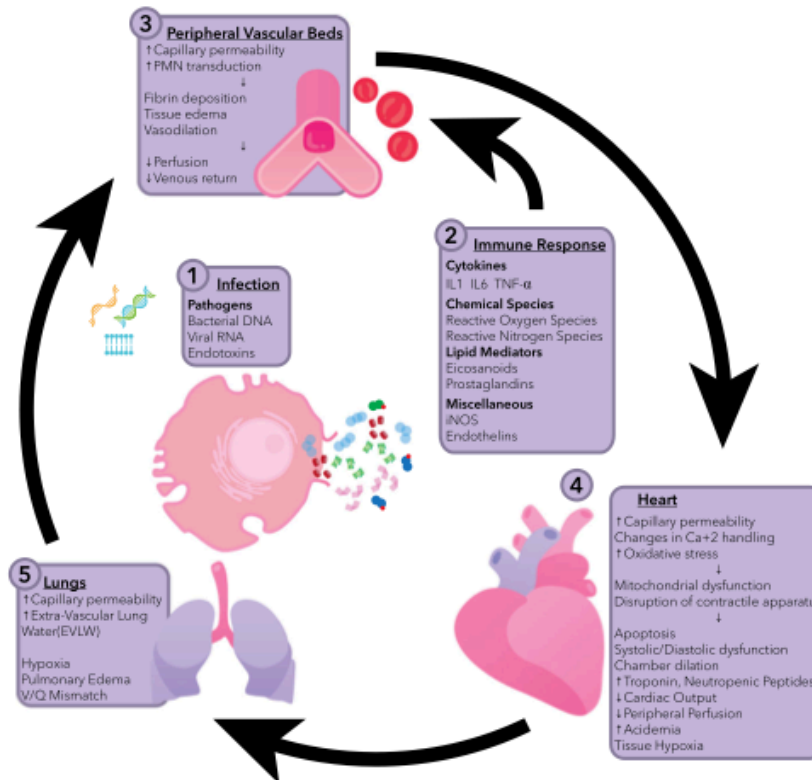


Figura 7. Fisiopatologia de la disfunció miocàrdica sèptica. La infecció provoca, mitjançant diversos components patogènics, l'activació d'una sèrie de mecanismes de defensa immunitària que ocasionen, a nivell del sistema vascular perifèric, un augment de capillaritat i la infiltració de cèl·lules polimorfonuclears, ocasionant un deteriorament en la perfusió i un menor retorn venós i, en conseqüència, la disfunció miocàrdica. Secundàriament a aquesta disfunció cardíaca, augmenta la permeabilitat capil·lar en els pulmons, que condueix a edema pulmonar, hipoxèmia i alteracions en la relació ventilació/perfusió. *Abreviacions:* EVLW: aigua pulmonar extra-vascular, IL: interleuquina, iNOS: ON-sintasa induïda, PMN: cèl·lules polimorfonuclears, TNF: factor de necrosi tumoral, V/Q: ventilació/perfusió. *Font:* Extret de (Ehrman et al., 2018).

- Precàrrega baixa, a causa de l'hipovolèmia relativa (volum intravascular baix).
- Postcàrrega baixa (to vascular disminuït), amb RVS baixes a causa d'una resposta vasoconstrictora insuficient. Aquesta condició pot emascarar la disfunció miocàrdica, ja que la FE mostra la relació entre la postcàrrega i la contractilitat; així doncs, quan el to vascular és molt baix es pot registrar una FE correcta, fins i tot en condicions

INTRODUCCIÓ

de contractilitat intrínseca severament deprimida (Repressé et al., 2013).

- Alteracions microcirculatòries, que poden explicar la dissociació entre la depressió miocàrdica i valors elevats de $SatvcO_2$ (De Backer et al., 2002).
- Extracció d'oxigen disminuïda.
- Fallida circulatòria que es manifesta en un augment de la producció de lactat (metabolisme anaerobi). L'aclariment de lactat podria tenir un valor predictiu de mortalitat i fallida orgànica en els pacients sèptics (Bakker et al., 1996).
- Alteració de la interacció cor-pulmó en pacients sotmesos a ventilació mecànica (VM) (Figura 7). La VM augmenta la pressió intratoràcica i això fa disminuir la precàrrega de VD i, en conseqüència, l'ejecció de VD i la precàrrega de VE, amb caiguda del VS i de la PAS i la pressió de pols (PP).

2.3. Diagnòstic

2.3.1. Diagnòstic ecocardiogràfic

I. Cicle cardíac

El cicle cardíac s'inicia amb la despolarització auricular del node sinusal. Aquesta despolarització (ona P en ECG) provoca un augment de la pressió de les aurícules i la seva corresponent contracció (tercera fase d'ompliment ventricular) i, en conseqüència, el pas de sang de les aurícules als ventricles. Un cop acabada la contracció, la pressió auricular disminueix i les vàlvules auriculo-ventriculars (mitral i tricúspide, respectivament) es tanquen (S1, primer soroll). En aquest moment comença la sístole, que s'inicia amb la despolarització ventricular (complex QRS en ECG) i provoca la contracció ventricular (augment de pressió). Hi ha una primera fase de contracció isovolumètrica en la qual les vàlvules semilunars (aòrtica i pulmonar) encara estan tancades i el volum ventricular no canvia (no s'expulsa sang). L'ejecció ventricular tindrà lloc quan la pressió ventricular sigui major a la

pressió de les vàlvules, fet que provocarà la seva obertura i generarà el període d'ejecció ràpid. Posteriorment, la repolarització ventricular (ona T) farà disminuir la pressió ventricular i la força d'ejecció serà menor i més lenta (període d'ejecció lent). Les vàlvules es tanquen (S2, segon soroll) quan la pressió ventricular és menor a la pressió de les artèries aorta i pulmonar. Aquest és doncs el final de la sístole (Hall, 2020a).

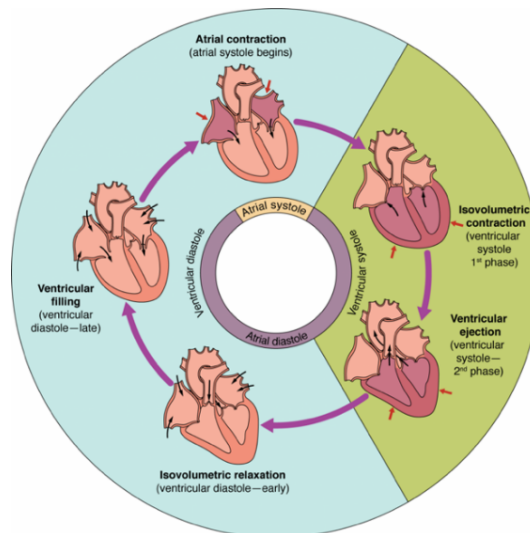


Figura 8. Fases del cicle cardíac. Font: <https://open.oregonstate.edu/aandp/chapter/19-3-cardiac-cycle/>

S'inicia la diàstole (que inclou habitualment 2/3 del cicle cardíac) un cop la pressió dels ventricles cau bruscament i el volum de sang del cor es manté sense canvis i les vàlvules romanen tancades (fase de relaxació isovolumètrica). Mentrestant, les aurícules s'omplen de sang i la pressió intraauricular augmenta lentament. Quan la pressió auricular és major a la pressió ventricular, les vàlvules auriculo-ventriculars s'obren i la sang passa de l'aurícula al ventricle de forma passiva (primera fase d'ompliment ventricular). L'ompliment ventricular inclou tres fases en pacients amb ritme sinusal. La fase d'ompliment precoç comença amb l'obertura de la vàlvula mitral, la qual provoca la disminució de la pressió intraventricular per sota de la pressió auricular (primera fase). En la segona fase, o fase d'equilibri, el volum del ventricle es manté constant a causa de la igualació de la pressió auriculo-ventricular. Finalment, la tercera fase depèn de l'increment de la pressió auricular que es produeix com a conseqüència de la contracció auricular. Un cop completades aquestes tres fases el cicle s'inicia de nou.

INTRODUCCIÓ

II. Conceptes bàsics

La **contractilitat** es defineix com la capacitat del cor per generar treball extern amb independència de precàrrega i postcàrrega. Tot i així, la majoria d'índexs disponibles per valorar la contractilitat són parcialment dependents d'aquests factors:

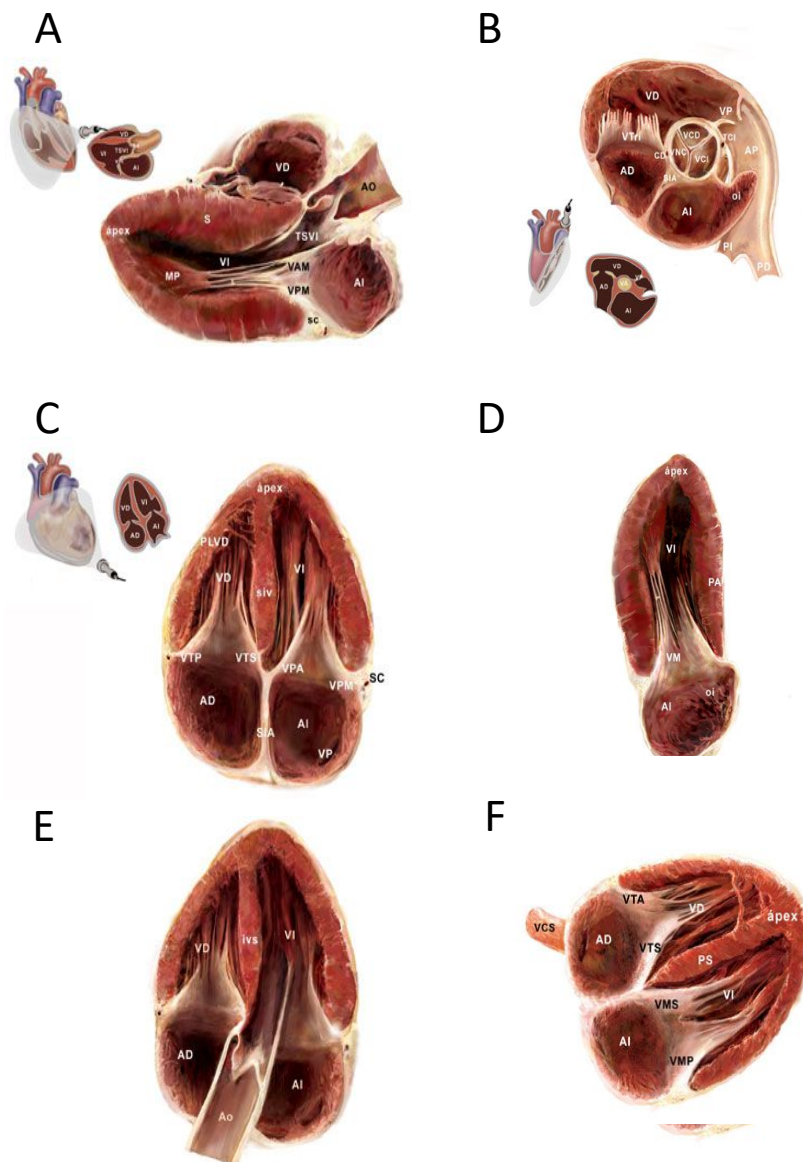


Figura 9. Visió anatòmica corresponent als diferents plans ecocardiogràfics bàsics. A) Pla paraesternal llarg. B) Pla paraesternal curt a nivell de grans vasos. C) Pla apical 4 càmeres. D) Pla apical 2 càmeres. E) Pla apical 5 càmeres. F) Pla subcostal. Abreviacions: Font: <https://ecocardio.com/tecnicos-enfermeras/planos-ecocardiograficos.html>

- La **precàrrega**, que es defineix com el grau d'estirament dels cardiomiòcits al final de l'ompliment ventricular. Així doncs, es relaciona directament amb

el volum telediastòlic, de manera que a major volum de sang major longitud dels cardiomiòcits. D'acord amb la llei de *Frank Starling* (Sabatier et al., 2012), com major sigui l'estirament cel·lular, major serà també la contracció cel·lular.

- La **postcàrrega**, que és la resistència que el ventricle ha de superar per tal que la sang sigui ejectada (Ochagavía et al., 2012). Aquesta depèn de dos factors, la pressió vascular i la presència de valvulopaties severes. Cal tenir present que: 1) la pressió a l'interior del VE ha de ser major que la pressió sistèmica per tal que es pugui donar l'ejecció de la sang cap a l'aorta, i 2) la pressió a l'interior del VD ha de ser major que la pressió a l'artèria pulmonar per tal que tingui lloc l'ejecció de sang a la circulació pulmonar. La forma més habitual de valorar la postcàrrega és a través del càlcul de resistències vasculars (sistèmiques o pulmonars), les quals aporten informació sobre el to arterial.

III. **Diagnòstic ecocardiogràfic de disfunció miocàrdica associada a sèpsia**

L'ecocardiografia trans-toràcica és una tècnica àmpliament utilitzada en la pràctica diària de les UMIs, ja que presenta importants avantatges respecte d'altres tècniques de monitoratge hemodinàmic, entre les que destaquen (Beaulieu, 2007; Cholley et al., 2006; Colreavy et al., 2002; Slagt et al., 2010; Slama & Maizel, 2006): 1) és una tècnica no invasiva i indolora; 2) es realitza a peu de llit; 3) permet un monitoratge dinàmic immediat, ja que proporciona valoracions múltiples tant de la resposta hemodinàmica com de la funció cardíaca als tractaments instaurats; 4) té un rendiment del 85-95%, en termes d'obtenció de plans amb imatges i valors vàlids; i 5) malgrat que requereix de personal qualificat, s'ha demostrat que, amb la formació adequada, els metges intensivistes poden realitzar exàmens ecocardiogràfics d'elevada precisió (**Figura 10**).

INTRODUCCIÓ

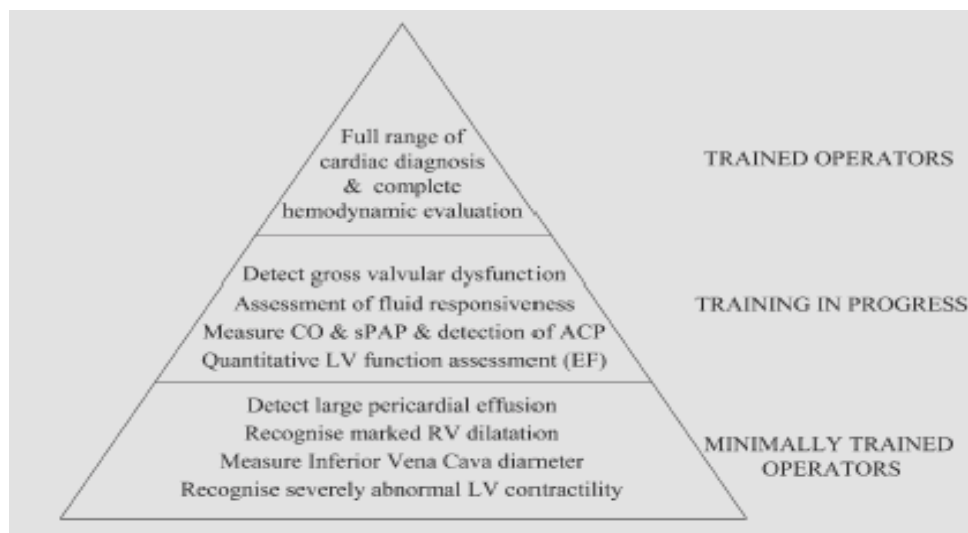


Figura 10. Piràmide d'habilitats ecocardiogràfiques adquirides a la UMI. Abreviacions: ACP: cor pulmonale agut, CO: despesa cardíaca, EF: fracció d'ejecció, LV: ventricle esquerre, RV: ventricle dret, sPAP: pressió arterial pulmonar sistòlica. Font: Extret de (Cholley et al., 2006)

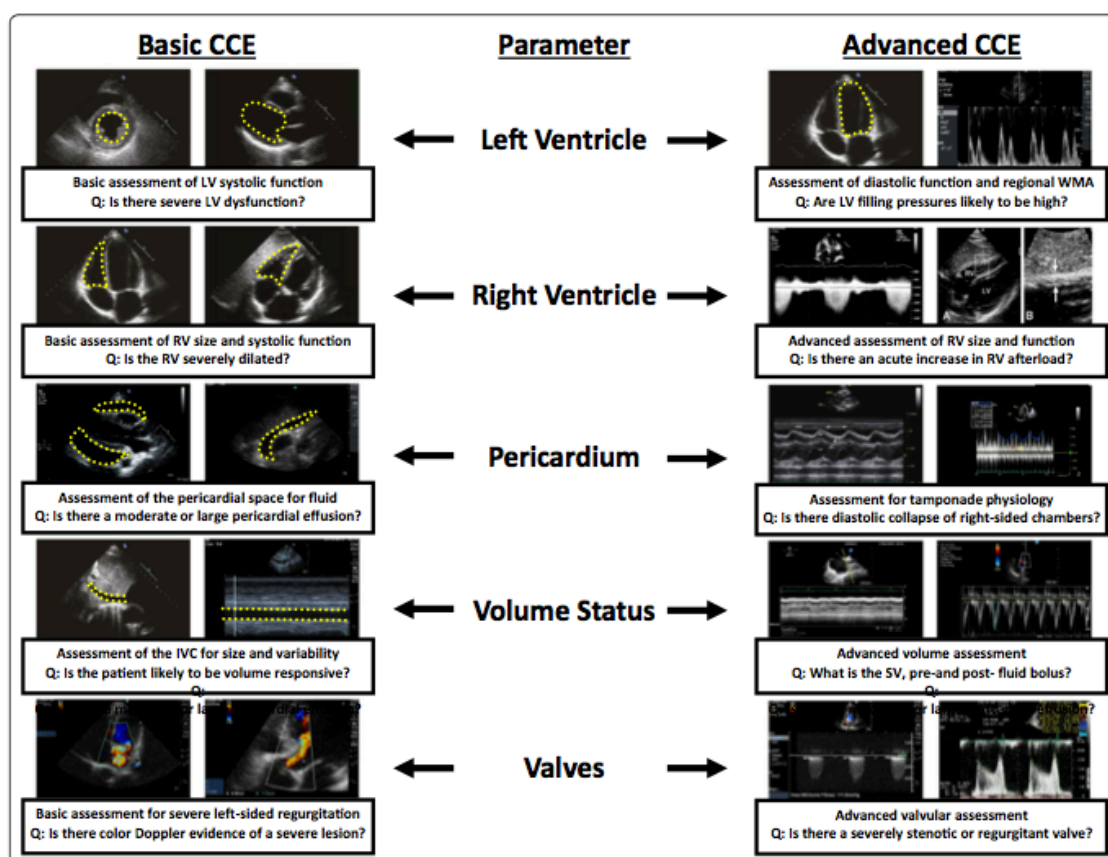


Figura 11. Descripció dels paràmetres avaluats en ecocardiografia bàsica i avançada en el pacient crític. Abreviacions: CCE: ecocardiografia a UMI, IVC: vena cava inferior, LV: ventricle esquerre, RV: ventricle dret, WMA: alteracions de contractilitat de paret ventricular. Font: Extret de (Viellard-Baron et al., 2019)

I. Disfunció sistòlica de ventricle esquerre

La disfunció sistòlica del VE es defineix com la incapacitat del cor, com a bomba, per proporcionar la suficient energia hidràulica i, en conseqüència, mantenir una circulació efectiva (Pinsky, 2002). La definició i característiques principals de la disfunció sistòlica de VE es descriuen a la **Figura 12**.

En els pacients sèptics, la incidència d'aquesta disfunció és desconeguda, sobretot perquè no hi ha uns valors diagnòstics homogenis ni universals i perquè les condicions de precàrrega i postcàrrega influeixen en l'obtenció d'aquests paràmetres (Ehrman et al., 2018).

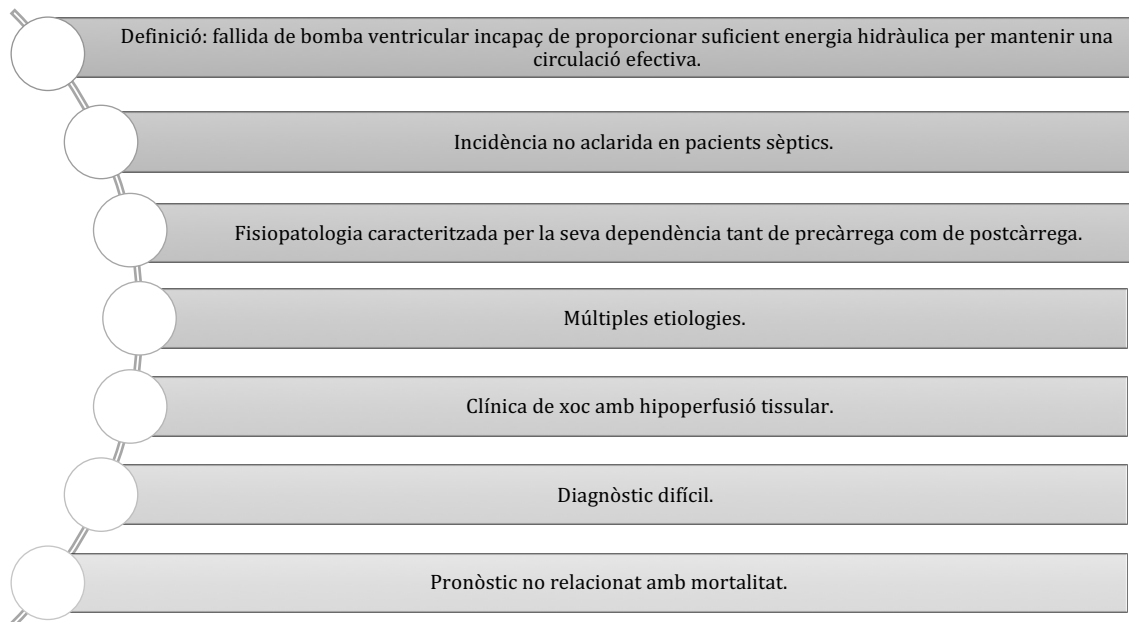


Figura 12. Característiques generals de la disfunció sistòlica del ventricle esquerre.

L'indicador més emprat per a valorar la disfunció sistòlica del VE és la fracció d'ejecció (FE) la qual es defineix com el percentatge de volum sistòlic que ejecta en sístole el VE. Si el VE conté 100 mL de sang al final de la diàstole (es correspon al volum telediastòlic del VE), i n'expulsa 60 mL durant la sístole, la fracció d'ejecció és del 60%, quedant en el VE un volum de 40 mL que es correspon amb el volum telesistòlic del VE. El volum sistòlic depèn de la contractilitat del cor i de la precàrrega i la postcàrrega. De la mateixa manera, el procés de contracció dels miofilaments dels cardiomiòcits depèn, per una banda, de la capacitat funcional intrínseca dels mateixos filaments i, per altra, de les condicions de pre- i postcàrrega

INTRODUCCIÓ

del pacient. La FE és, doncs, en primera instància una mesura fonamental de la funció sistòlica del ventricle esquerre (Sevilla Berrios et al., 2014). També es poden utilitzar altres mesures, principalment la GC i l'IC, així com d'altres paràmetres derivats d'aquests (Ochagavía et al., 2012), afectats també per la FC (vegeu apartat *Altres tècniques diagnòstiques actuals de disfunció miocàrdica*).

Signes ecocardiogràfics que suggereixen disfunció sistòlica de VE

Fracció d'ejecció

La FE és, sens dubte, la mesura més freqüentment emprada en la valoració de la disfunció sistòlica del VE (Ochagavía et al., 2012). Existeixen diferents formes de mesurar-la, però la més universalment acceptada, utilitza la fórmula de *Simpson* per al seu càlcul (De Backer, 2011). En aquest cas és necessari adquirir un pla apical en dues càmeres (2C) i quatre càmeres (4C), a ser possible, i calcular tant el volum telesistòlic del VE (VTSVE) com el volum telediastòlic (VTDVE) mitjançant el sumatori de múltiples discs fins (piles de monedes). S'aconsella realitzar les mesures en espiració i calcular la mitjana dels valors obtinguts, sobretot en pacients amb arrítmies. A continuació s'aplica la fórmula (Slama & Maizel, 2006) tal i com es detalla a la **Figura 13**:

$$FE (\%) = (VTDVE - VTSVE) / VTDVE \times 100$$

Figura 13. *Fórmula de Simpson.* Abreviacions: FE: fracció d'ejecció, VTDVE: volum telediastòlic de ventricle esquerre, VTSVE: volum telesistòlic de ventricle esquerre.

Existeixen altres formes de valorar la FE, com per exemple a partir de la fórmula de *Teicholz*, avaluada en dues dimensions (2D) en combinació amb Mode M (De Backer, 2011) i estimant els volums del VE a partir de diàmetres. Aquest mètode assumeix que el VE té una forma esfèrica i no és vàlid per alteracions segmentàries de la contractilitat, i això fa que avui dia s'utilitzi poc. Actualment, es fa servir la valoració semiquantitativa de la FE mitjançant l'anàlisi visual (*eyeballing*). Aquesta valoració ha de ser realitzada per clínics experimentats, i habitualment s'avalua la FE amb intervals del 5-10% i no pas un valor exacte, per exemple estimant la FE de 40-45% (Guevarra & Greenstein, 2020).

El valor normal de la FE és de 55-75% (R. M. Lang et al., 2015). De tota manera, avui en dia existeixen encara controvèrsies sobre quin és el punt de tall que permet diagnosticar una FE disminuïda, per bé que en la majoria d'estudis, així com en les Guies de les Societats Americanes i Europees recomanen valors de tall del 45 o del 50% (R. M. Lang et al., 2015).

En la sèpsia, tant la precàrrega com la postcàrrega estan disminuïdes; això fa que un dels mecanismes adaptatius del VE davant la sèpsia sigui la seva dilatació (Bouhemad et al., 2009), la qual provoca un augment del seu volum telediastòlic a fi de compensar el descens de la FE i compensar el VS. Alguns autors han relacionat aquesta dilatació de VE amb un millor pronòstic de la sèpsia (Epstein & Parrillo, 1993; Parker, 1984), per bé que d'altres descarten que aquest sigui un mecanisme protector (Etchecopar-Chevreuril et al., 2008; Huang et al., 2013; Jardin et al., 1999; Vieillard-Baron et al., 2001).

Així doncs, malgrat que la FE és el paràmetre més àmpliament utilitzat en la pràctica clínica diària per a la valoració de la disfunció sistòlica del VE, és important tenir present que la FE no és un estimador pur de contractilitat, ja que pot estar afectat per diverses condicions clíniques, com la pre- i la postcàrrega (Vieillard-Baron et al., 2003). Per tant, la correcta ressuscitació i l'adequada administració de vasopressors són claus en el maneig i pronòstic de la disfunció sistòlica del VE (Vieillard-Baron et al., 2003).

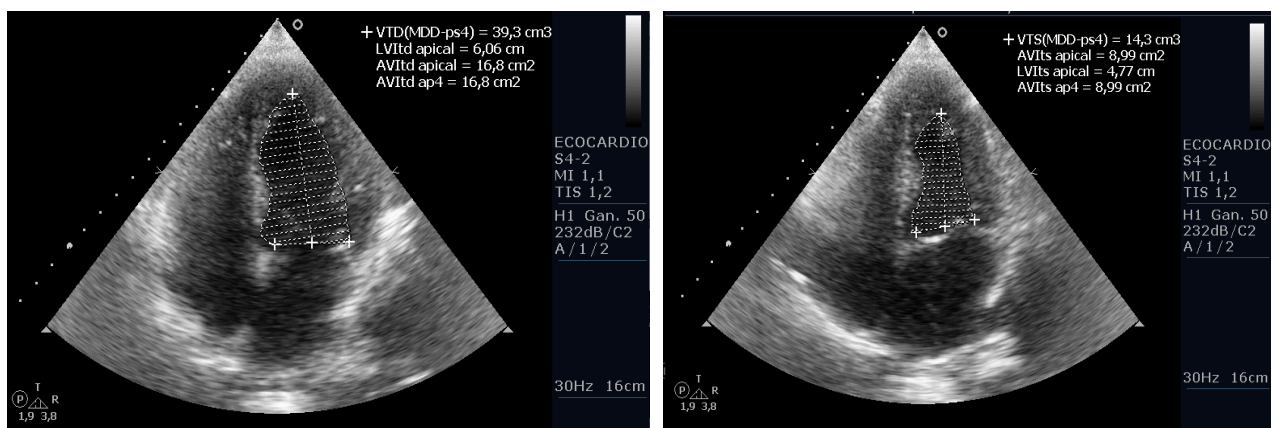


Figura 14. Càlcul ecocardiogràfic de FE mitjançant la fórmula de Simpson en un pacient inclòs en els estudis 1 i 2 de la Tesi Doctoral. Es tracta d'un pla 4C amb adquisició de VTDVE i VTSVE. La FE obtinguda seria: $((39,3 - 14,3)/39,3) \times 100 = 63,6\%$. Abreviacions: 4C: 4 càmeres, FE: fracció d'ejecció, VTDVE: volum telediastòlic de ventricle esquerre, VTSVE: volum telesistòlic de ventricle esquerre.

INTRODUCCIÓ

D'altres factors que poden alterar el valor de la FE són l'administració inadequada de noradrenalina i la presència de valvulopaties. La noradrenalina, administrada incorrectament, pot augmentar en excés la postcàrrega i induir a pensar que la FE és baixa quan en realitat no és així (Vieillard-Baron et al., 2008). Les valvulopaties, poden associar-se, erròniament, a un increment de la FE en pacients amb insuficiència mitral severa, o a una disminució d'aquesta en pacients amb estenosi aòrtica severa (Ochagavía et al., 2012).

Ona S' mitral obtinguda per *doppler* tissular (DTI)

Aquest mètode s'ha introduït recentment a la pràctica clínica rutinària. Es tracta d'una tècnica senzilla, que es basa en el processament de senyals *doppler* que reflecteixen els ultrasons originats pel propi teixit miocàrdic. En pla apical 4C i a nivell de la cara latero-basal del VE, on la vàlvula mitral s'insereix al miocardi, s'insona en mode DTI, obtenint-se una imatge com la que es mostra a la **Figura 15**. També es poden realitzar les mesures a nivell de la cara septo-basal.

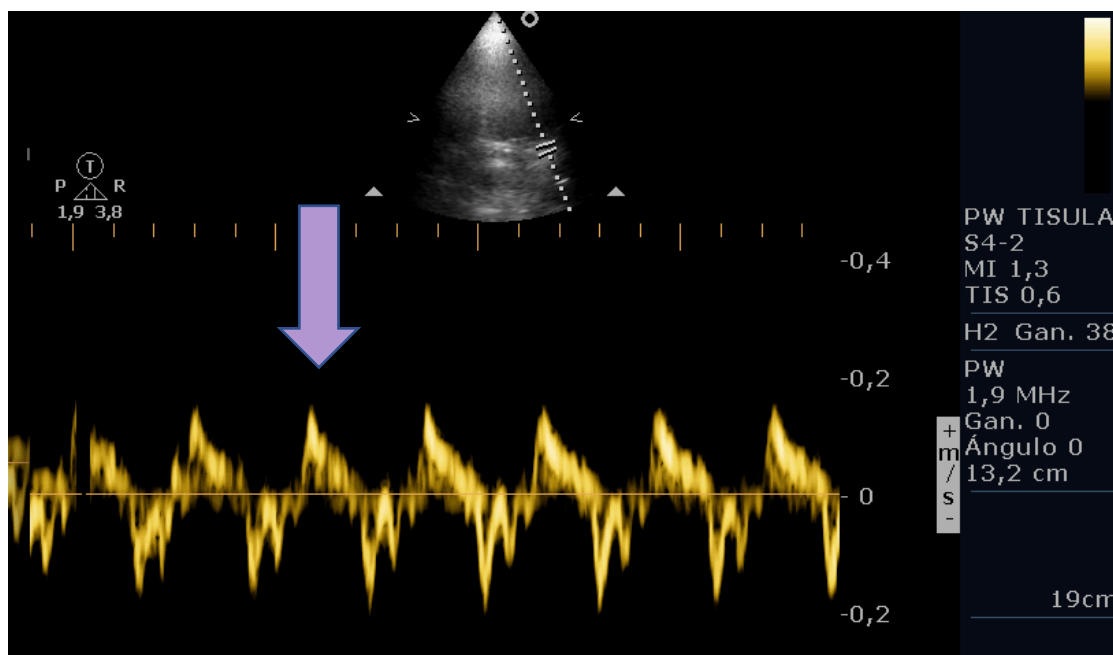


Figura 15. Doppler tissular mitral d'un dels pacients inclosos en els estudis 1 i 2 de la Tesi Doctoral. Imatge de doppler tissular obtinguda en un pacient amb xoc sèptic La fletxa lila assenjala l'Ona S' mitral.

L'ona S' mitral s'obté del pic de velocitat sistòlica del teixit miocàrdic de la cara latero-basal, on s'hi insereix la valva posterior de la vàlvula mitral (unió auriculo-ventricular), i infereix la contractilitat cardíaca. La motilitat miocàrdica comprèn

l'escurçament circumferencial i longitudinal i l'enrollament ventricular a causa de l'orientació complexa de les fibres musculars cardíques. L'eix ultrasònic s'alinea amb facilitat amb l'eix longitudinal del cor des de la finestra apical, amb la velocitat màxima localitzada típicament en aquesta unió auriculo-ventricular. Les fibres subendocàrdiques logitudinals s'afecten precoçment en la sèpsia (H.-M. Zhang et al., 2017), pel que aquest mètode ja està àmpliament validat per al diagnòstic de disfunció sistòlica de VE en aquest escenari. Durant la sístole (ona S'), l'anell es mou en direcció a l'àpex (velocitat d'escurçament miocàrdic) i durant la diàstole precoç (ona E') i tardana (ona A') retrocedeix (Wouters, 2005). Existeix controvèrsia sobre quins són els valors considerats dins del rang de normalitat. Els inconvenients són que es tracta d'una mesura precàrrega dependent i que valora només una regió concreta del miocardi, pel que pot ser falsament baixa si hi ha hipoquinèsia en aquesta regió (Ehrman et al., 2018).

Els primers estudis amb DTI ja van confirmar que els valors de la ona S' mitral tenen una bona correlació amb la FE (Nagueh et al., 1997). Posteriorment, *Wouters et al* (2005) (Wouters, 2005) van concloure que la ona S' mitral és sensible als canvis de l'estat inotròpic del VE i que és una mesura comparable a la FE, per bé que es tracta d'un índex precàrrega dependent. En pacients sèptics, els valors d'ona S' mitral es correlacionen de forma moderada amb la FE (Weng et al., 2012).

Com veurem al llarg d'aquesta memòria, de forma general, la disfunció sistòlica de VE no s'associa a major mortalitat (vegeu apartat ***Incidència i pronòstic***).

Despesa cardíaca

La despesa cardíaca (GC) pot calcular-se a partir de l'ecocardiografia (Cholley, 2011), mesurant per una banda el diàmetre de l'aorta en pla paraesternal llarg (**Figura 16A**) i, per altra, realitzant el càlcul de la integral de temps-velocitat del tracte de sortida de VE (ITV) (**Figura 16B**), que no és res més que la inferència de la quantitat de sang que surt del tracte de sortida del VE en un punt concret (mesura feta en *doppler* polsat (PW)). Per al càlcul del volum sistòlic, cal assumir que l'àrea de l'aorta (per on s'ejecta el volum sistòlic) es calcula aplicant la fórmula $\pi r^2 = \pi D^2/4$ i que el valor obtingut de l'àrea s'ha de multiplicar per la ITV (**Figura 16C**)

INTRODUCCIÓ

(Ayuela Azcarate et al., 2012; Slama & Maizel, 2006). Finalment, es pot calcular la GC multiplicant el volum sistòlic per la FC del pacient d'aquell moment.

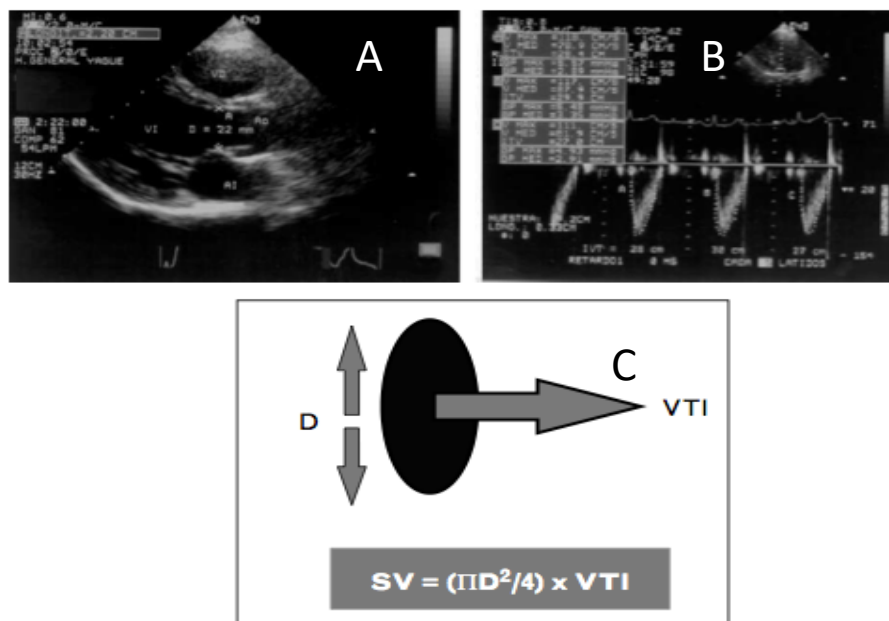


Figura 16. Esquema del procés de càlcul de la despesa cardíaca amb ecocardiografia. A) Determinació inicial del diàmetre de l'aorta amb les valves obertes en pla paraesternal llarg. B) Col·locació en pla de 5 càmeres amb cursor a nivell de tracte de sortida de VE i realització d'un doppler pulsat per obtenir la ITV. C) Fórmula per al càlcul del volum sistòlic. Abreviacions: SV: volum sistòlic, D: diàmetre, VTI: integral temps-velocitat. Font: Extrets de (Ayuela Azcarate et al., 2012; Slama & Maizel, 2006).

Altres paràmetres ecocardiogràfics emprats en la valoració de disfunció sistòlica de VE

Existeixen altres paràmetres ecocardiogràfics que estan relacionats amb la funció sistòlica del VE, com són la fracció d'escurçament (FA), el dP/dT màxim, l'índex de Tei o *Myocardial Performance Index* (MPI), el *Global Longitudinal Peak Systolic Strain* (GLPS), i la *Mitral Annular Plane Systolic Excursion* (MAPSE).

La FA, mesurada en mode M, avalua els diàmetres telesistòlic i telediastòlic de VE en pla paraesternal llarg. Aquest valor es calcula aplicant la fórmula següent (Figura 17):

$$FA (\%) = (DTDVE - DTSVE) / DTDVE \times 100$$

Figura 17. Fórmula de fracció d'escurçament. Abreviacions: FA: fracció d'escurçament, DTDVE: diàmetre telediastòlic de ventricle esquerre, DTSVE: diàmetre telesistòlic de ventricle esquerre.

Els valors de normalitat s'han establert entre el 25 i el 45% (Slama & Maizel, 2006). S'aconsella fer les medicions amb el cursor el més perpendicular possible per no sobreestimar la mesura. Els valors no són vàlids en condicions de segmentarismes en la contractilitat.

El dP/dT màxim és un paràmetre que es va començar a utilitzar en laboratoris d'experimentació animal per la seva independència de la postcàrrega, per bé que avui en dia s'ha estès el seu ús en la pràctica clínica i ja es pot realitzar a peu de llit (Ochagavía et al., 2012). El dP/dT obté el seu valor màxim abans de l'obertura de la vàlvula aòrtica, es a dir, al final del període isovolumètric pel que es limita la influència de la postcàrrega (Slama & Maizel, 2006). Tot i així, aquesta determinació precisa de la presència d'insuficiència mitral (IM) per poder mesurar el temps necessari del jet de regurgitació i incrementar la seva velocitat de 1 a 3 m/seg. Es mesura el temps que requereix el jet de IM per augmentar la velocitat de 1 a 3 m/seg. Utilitzant l'equació de *Bernoulli* que defineix un gradient com quatre vegades la velocitat màxima al quadrat, la fórmula resultant de dP/dT màxim és $(4 \times 3^2) - (4 \times 1^2) = 32$ /temps, tal com s'observa a la **Figura 19B** (De Backer, 2011). Els valors considerats dins del rang de normalitat es troben per sobre de 1200 mmHg/seg (Slama & Maizel, 2006).

L'índex de *Tei* o MPI és també un paràmetre relativament independent de la pre- i postcàrrega, i es calcula mesurant el temps de contracció isovolumètrica, el temps de relaxació isovolumètrica i el temps d'ejecció (Nizamuddin et al., 2017) i s'aplica la fórmula (**Figura 18**):

$$\text{MPI} = \text{TCIV} + \text{TRIV} / \text{TE}$$

Figura 18. Fórmula de l'índex de *Tei* o *myocardial performance index*. Abreviacions: TCIV: temps de contracció isovolumètrica, TRIV: temps de relaxació isovolumètrica, TE: temps d'ejecció.

Per insonar-lo cal posar-se en pla 5 càmeres (5C) entre la vàlvula mitral i l'aòrtica, a fi d'obtenir el flux d'ejecció aòrtic i el flux d'ompliment mitral, tal com s'observa a la **Figura 19A**. El rang de normalitat d'aquest paràmetre es troba entre 0,3 i 0,38 (Ochagavía et al., 2012; Slama & Maizel, 2006).

INTRODUCCIÓ

El GLPS és una tècnica ecocardiogràfica recent que es basa en l'anàlisi dels gradients de velocitat espacials, a partir de la qual es quantifica la deformitat miocàrdica (**Figura 19C**) (Slama & Maizel, 2006). Es projecta com un dels mètodes diagnòstics més prometedors del futur immediat, per bé que té l'inconvenient de que precisa d'un bon pla ecocardiogràfic per a la seva execució. Alguns estudis han valorat la seva aplicació en pacients sèptics i la seva correlació amb paràmetres clàssics, amb resultats dispars pel que fa al seu valor pronòstic (Kalam et al., 2014; Orde et al., 2014; Palmieri et al., 2015). La MAPSE mesura l'excursió sistòlica del segment anular del VE a través d'un pla apical en 4 càmeres estàndard. S'adquireix en Mode M a través de l'anell mitral i mesurant l'altura màxima (corresponent al pic sistòlic). Un valor de MAPSE < 1 cm és considerat com a patològic (Ehrman et al., 2018). Alguns estudis demostren que els valors de MAPSE són inferiors en pacients sèptics (1,2 cm) que en pacients no sèptics (1,5 cm) (Zhang et al., 2017).

Adequació de la volèmia per a la correcta avaluació ecocardiogràfica de la disfunció miocàrdica

La valoració de la volèmia és un punt clau per assegurar que els valors ecocardiogràfics indicatius de disfunció miocàrdica no estan influenciats per una precàrrega deficient (Boissier et al., 2017; Cecconi et al., 2014; Ochagavía et al., 2014; Repessé et al., 2013; Shujaat & Bajwa, 2012).

L'aport de volum és un dels tractaments de primera línia en la inestabilitat hemodinàmica del xoc sèptic, tot i que només el 50% dels pacients respondran a l'administració d'aquest volum incrementant el VS i la GC (Bendjelid & Romand, 2003; Michard & Teboul, 2002; Sabatier et al., 2012). Aquesta reanimació pot, d'una banda, millorar la hipòxia tissular, i per l'altra evitar l'evolució a fracàs multiorgànic i mort (Emanuel et al., 2001; Evans et al., 2021). Tot i així, en pacients sèptics s'ha demostrat que el balanç hídric acumulat està associat a una elevada mortalitat (Boyd et al., 2011; Murphy et al., 2009; Sirvent et al., 2015). Per aquest motiu, són fonamentals el monitoratge i l'avaluació dinàmica de paràmetres hemodinàmics, ecocardiogràfics i analítics, a fi que es pugui ajustar la reposició de volum, sense errors ni per excés ni per defecte. Segons la Llei de *Frank-Starling*, en cada pacient hi ha una zona de precàrrega dependència, en la que un augment de precàrrega administrant serumteràpia generarà un augment en el volum sistòlic, i una zona de

precàrrega independència en la que l'administració de més serumteràpia pot ser perillós ja que no contribuirà a augmentar el volum sistòlic i causarà edema pulmonar (**Figura 20**).

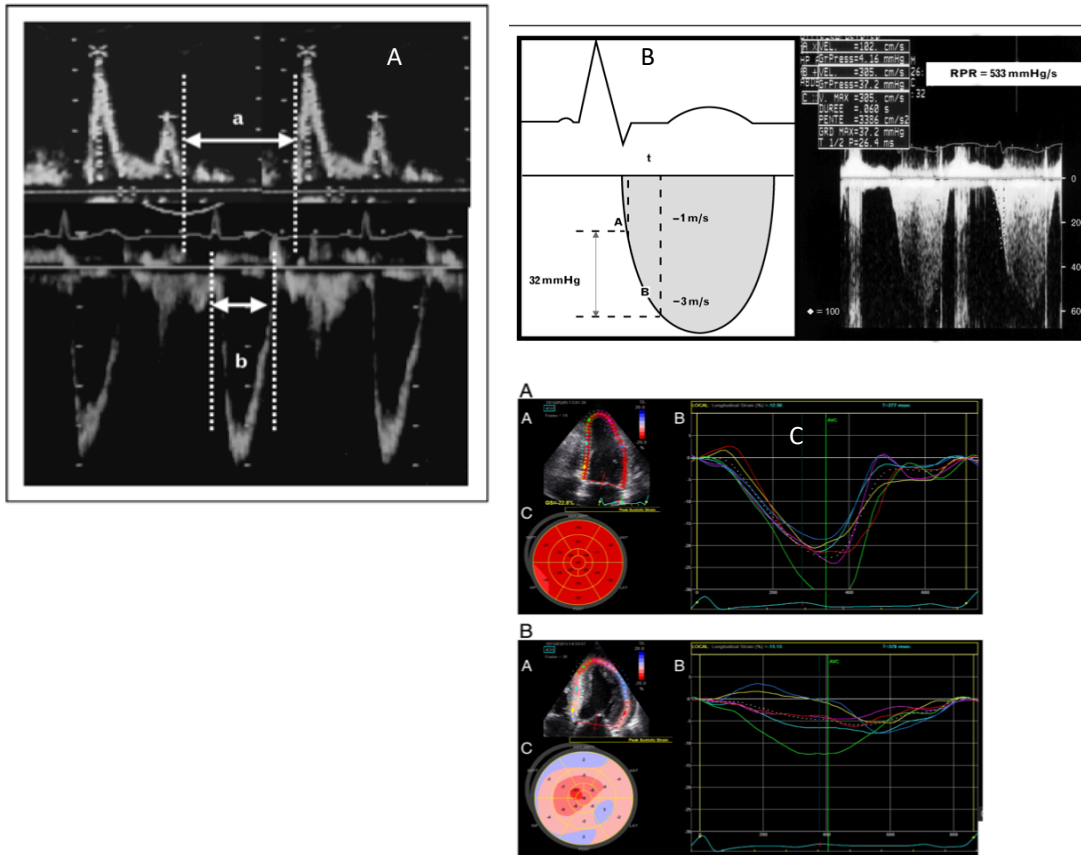


Figura 19. Exemples de mesures de: A) Índex de Tei. B) dp/dt màxim. C) GLPS. Font: Extret de (Ehrman et al., 2018; Slama & Maizel, 2006).

Existeixen diversos paràmetres que poden ser emprats com a indicadors de la resposta del pacient al tractament amb volum. La pressió venosa central (PVC) i la pressió capil·lar pulmonar (PCP) no són útils per a valorar la resposta a volum d'un pacient, ja que aquestes mesures són determinacions puntuals, anomenades paràmetres estàtics, que avaluen com estan les pressions en un moment concret i no pas com es respon en el temps davant una acció (Marik et al., 2008; Monnet et al., 2016).

A continuació, es descriuen les dades més habituals emprades a les UMI per a la valoració de la resposta a volum d'un pacient:

INTRODUCCIÓ

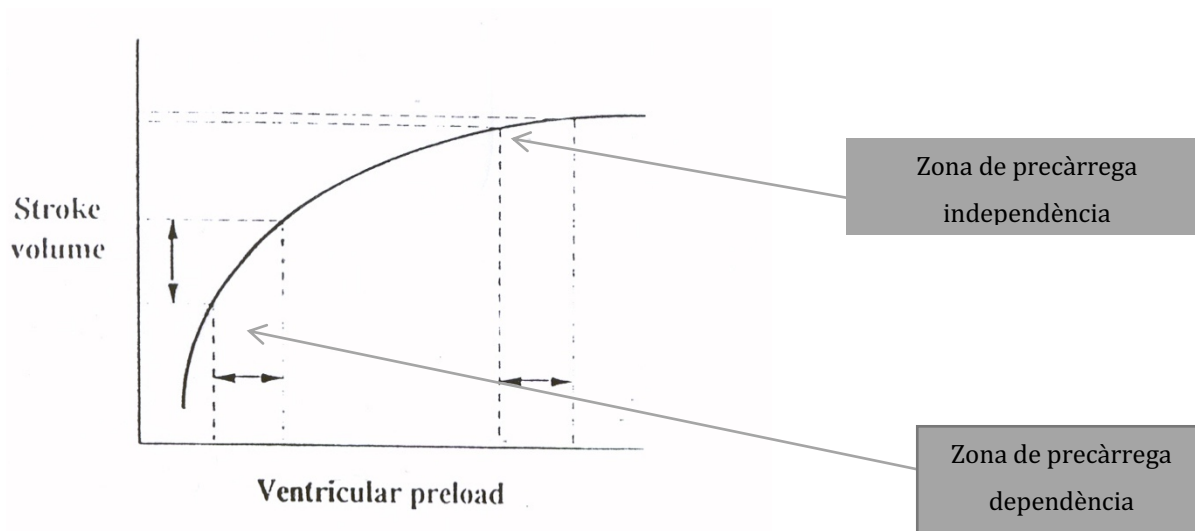


Figura 20. Llei de Frank-Starling. L'administració de volum en un pacient que es troba en la zona de precàrrega dependència ocasiona un increment en el volum sistòlic, mentre que aquesta mateixa acció en el mateix pacient però que ja es troba en zona de precàrrega independència, no provoca aquest augment en el volum de sang ejectat. *Font:* Modificat de (Slama & Maizel, 2011).

A. Dades hemodinàmiques obtingudes de la cateterització arterial o d'altres sistemes de monitoratge avançat (Vigileo® o similars); són paràmetres dinàmics derivats d'una avaluació funcional i basats en la interacció cor-pulmó sota VM. Es diferencien dues variables principalment:

- **Variabilitat de la pressió de pols (VPP):** és resultat de la fórmula (Figura 21):

$$VPP (\%) = \frac{PP \text{ màx} - PP \text{ mín}}{(PP \text{ màx} + PP \text{ mín})/2} \times 100$$

Figura 21. Fórmula del càlcul de la variabilitat de pressió de pols. PP és la pressió de pols i és el resultat de PAS - PAD. Un resultat > 12-13% és indicatiu de resposta a volum (Sabatier et al., 2012).

- **Variabilitat del volum sistòlic (VVS):** basat en el mateix principi d'interacció cor-pulmó, per bé que en aquest cas els valors > 10% són indicadors de resposta a volum (Bendjelid & Romand, 2003).

B. Dades ecocardiogràfiques:

- **Índex de col·lapsabilitat de la vena cava superior a través d'ETE o de la vena cava inferior mitjançant ETT** (Barbier et al., 2004; Feissel et al., 2001). Aquests índexs tenen l'inconvenient que és necessari, per a la seva correcta interpretació, que el pacient estigui sota VM (adaptat i correctament analgosedat) i en ritme sinusal

(Figura 25). Hi ha algun estudi recent (Preau et al., 2017) que confirma la seva fiabilitat també en pacients amb respiració espontània.

- **Variació del pic de velocitat o de la integral temps-velocitat del flux aòrtic (ITV)** (Feissel et al., 2001). Aquesta mesura consisteix en primer lloc en obtenir les múltiples integrals temps-velocitat corresponents als batecs cardíacs i en un cicle respiratori únic i segon, en determinar la variabilitat dels valors de velocitat pic màxim i mínim d'aquestes integrals. Tal i com s'observa en la Figura 23, s'obté el gràfic amb velocitats pic màximes i mínimes i s'aplica la següent fórmula:

$$\Delta \text{ITV (\%)} = \frac{V \text{ pic màx} - V \text{ pic mín}}{(V \text{ pic màx} + V \text{ pic mín})/2} \times 100$$

Figura 22. *Fórmula del càlcul de la variació del pic de la integral temps-velocitat del flux aòrtic.* Δ ITV és la variabilitat de les integrals de temps-velocitat del tracte de sortida de VE. Si l'increment del pic de velocitat és > 12% es considera que el pacient és responentor. *Font:* Extret de (Feissel et al., 2001).

C. Altres paràmetres:

- **Resposta del pacient a la maniobra d'elevació de les cames** (Boulain et al., 2002; Monnet & Teboul, 2013). Aquesta maniobra es realitza baixant el capçal del malalt a 0° i posteriorment elevant les cames a 45° (Figura 24); l'efecte màxim d'aquesta maniobra s'observa al cap de 90 segons, i es caracteritza per un increment del retorn venós en 300 mL. Si el flux aòrtic augmenta per sobre del 10%, es considera que el pacient és responentor (Monnet et al., 2016). Aquesta maniobra és vàlida per a pacients amb respiració espontània i també en pacients amb arrítmies (Monnet & Teboul, 2020).
- **Test d'oclusió al final de l'expiració** (Monnet et al., 2009). Aquest test consisteix en la interrupció de la VM durant 15 segons al final de l'expiració, per tal d'afavorir el retorn venós i la precàrrega transitòriament. Si la GC augmenta per sobre del 5%, es considera que el pacient és responentor.

INTRODUCCIÓ

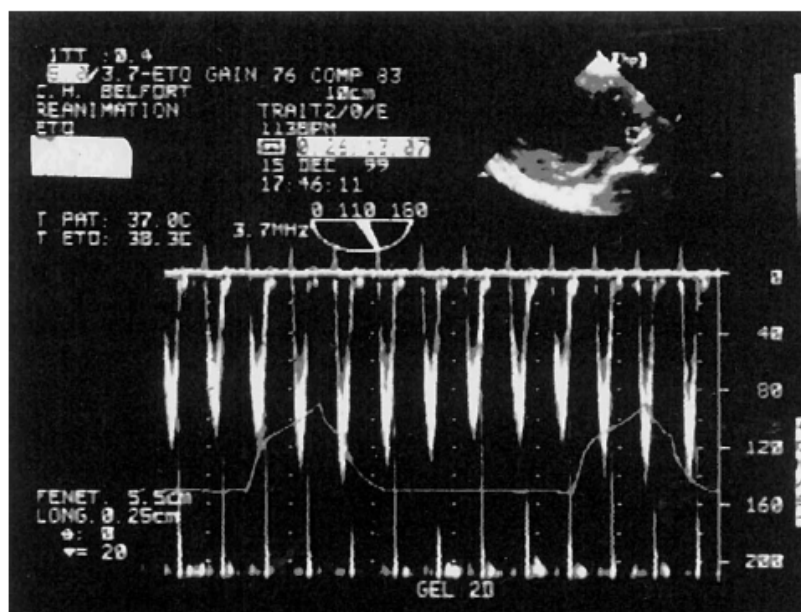


Figura 23. Esquema del càlcul ecocardiogràfic de la Δ ITV. Imatge ecocardiogràfica on s'han obtingut les diverses integrals temps-velocitat batec a batec d'un cycle respiratori i on es pot aplicar la fórmula de variabilitat de la ITV a partir de la velocitat pic màxima (que en aquest cas és 144 cm/seg) i la velocitat pic mínima (114 cm/seg) obtenint una variabilitat del 23% i determinant, doncs, que el pacient en aquest cas és responentor a l'administració de volum. *Font:* Extret de (Feissel et al., 2001).

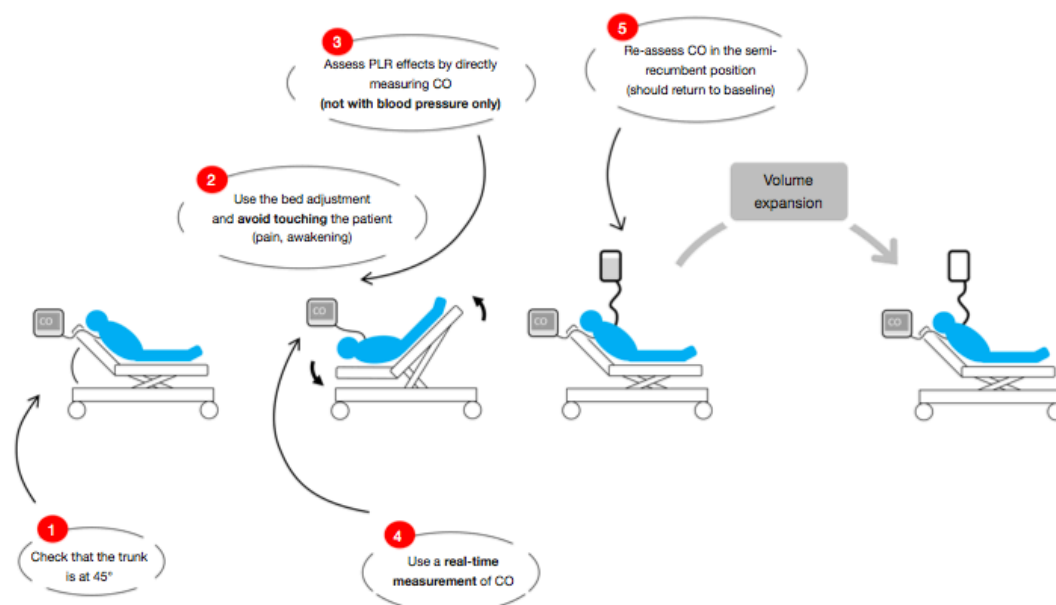


Figura 24. Maniobra d'elevació de les cames. 1) Assegurar que el pacient té el capçal inclinat a 45°, 2) Modificar la posició del pacient, a poder ser de forma automàtica amb els comandaments del llit articulat, de tal manera que el pacient quedi amb el capçal a 0° i les cames elevades 45°, 3) Mesurar l'efecte de la maniobra mesurant la despesa cardíaca del pacient, a poder ser amb 4) mesures directes de despesa cardíaca, 5) re-avaluar la despesa cardíaca quan el pacient torna a la posició inicial i prendre la decisió d'administrar o no serumteràpia. *Font:* Extret de (Monnet & Teboul, 2020).

- **Fluid challenge o mini-fluid challenge** (Muller et al., 2011). Es basa en l'administració d'un aport de 500 mL de cristal·loides o 100 mL de col·loide al pacient. Per fer correctament la maniobra, cal determinar el canvi de GC abans i després de la descàrrega, pel que la seva utilitat en la pràctica clínica diària no és del tot clara. De fet, aquesta maniobra es considera més un tractament que un test predictiu.

Els paràmetres hemodinàmics i ecocardiogràfics tenen cada cop menys utilitat en la pràctica diària de la UMI, ja que tots ells estan validats en condicions de volum *tidal* elevats (8 mL/Kg) i a la majoria de les UMI es ventila amb volums corrent inferiors (sobretot en casos de SDRA). A més, aquests paràmetres també precisen, per ser vàlids, de sedació profunda i adaptació total a la VM i avui dia, es tendeix a sedar menys profundament als pacients, donant prioritat a una correcta analgèsia i al *driving* respiratori del pacient (Chanques et al., 2020).

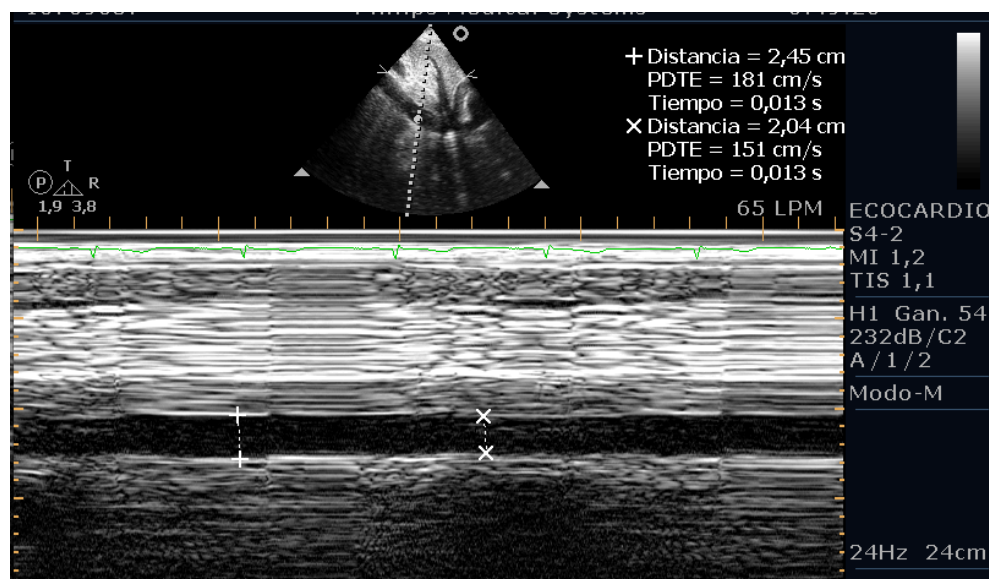


Figura 25. Mesura ecocardiogràfica del diàmetre i col·lapsabilitat de la vena cava inferior en un dels pacients inclosos en l'Estudi 1 i 2 de la Tesi Doctoral. S'observa la manca de col·lapsabilitat d'aquesta en relació als canvis respiratoris (sota VM).

D. Dades analítiques:

- **Gap veno-arterial de CO₂** (Ltaief et al., 2021). Es tracta d'un indicador de perfusió tissular, pel que el seu càlcul és important en la valoració del xoc. Actualment, s'estan desenvolupant diferents algorismes per tal d'ajudar en el monitoratge i tractament de pacients

INTRODUCCIÓ

amb xoc. El punt de tall es fixa en > 6 i la seva interpretació va lligada als valors de saturació venosa central d'oxigen (SatvcO₂) (Ltaief et al., 2021).

- **Aclariment de lactat** (Ryoo et al., 2018) i **de SatvcO₂** (Wittayachamnankul et al., 2016). Es tracta de dos indicadors d'hipòxia tissular. La manca d'aclariment amb el pas de les hores indica que la situació d'hipòxia tissular no s'ha resolt i que, per tant, caldrà realitzar una actuació terapèutica, ja sigui amb l'administració de líquids o bé amb fàrmacs vasopressors/inòtrops.
- Existeixen altres variables de **microhemodinàmia** que engloben paràmetres novedosos com la tonometria gàstrica, l'espectroscòpia en el límit de la llum infraroja i la vídeo-microscòpia (Mesquida et al., 2011). De tota manera, aquests paràmetres no estan validats en les recomanacions actuals de reanimació del pacient crític (Ochagavía et al., 2014). Malgrat les dificultats, l'avaluació global de la macro i la microhemodinàmia de forma conjunta constitueix un dels reptes i projectes més ambiciosos del futur immediat en el monitoratge hemodinàmic avançat del pacient crític.

Finalment, cal remarcar que tot i les múltiples opcions que es tenen a l'abast en el dia a dia del maneig del pacient inestable amb xoc sèptic, la clínica del pacient sempre mana i si aquest està inestable, s'administrarà volum com a premissa inicial. Tot i així, cal tenir en compte també que un pacient pot ser responent a volum però no necessitar-lo, per tant, de nou la clínica és determinant. Finalment, sempre s'ha de valorar el risc-benefici de l'administració de volum amb ecografia pulmonar o d'altres. Recentment, s'ha comparat la metodologia clàssica de valoració hemodinàmica en la sèpsia per decisió de tractament a implementar *versus* un maneig més acurat combinat amb ecocardiografia i ecografia pulmonar (Yu et al., 2022). Els resultats d'aquest estudi posen de manifest la rellevància del diagnòstic per ecografia del pacient crític en xoc sèptic, malgrat que altres paràmetres com l'aclariment de lactat i el balanç de fluids en les primeres 12-24 h després de l'ingrés constitueixen també eines complementàries de diagnòstic (Yu et al., 2022). Paral·lelament, la introducció de l'estàndard de realització de la *Point-of-Care*

Ultrasound (POCUS) a les UMIs ofereix una aproximació més acurada tant diagnòstica com del maneig del pacient crític (Guevarra & Greenstein, 2020).

II. Disfunció diastòlica de ventricle esquerre

La disfunció diastòlica del VE es defineix com una alteració progressiva de la relaxació i de la compliança del VE (Suárez et al., 2016). Engloba el 35-50% dels casos de fallida cardíaca i afecta més freqüentment les dones d'edat avançada, amb obesitat, hipertensió, anèmia i fibril·lació auricular. A la UMI afecta un 30% del total de pacients, i els seus símptomes són inespecífics i difícils de diferenciar d'altres entitats com la dispnea, ortopnea o dispnea paroxística nocturna, per bé que es caracteritzen per manifestar poca tolerància a l'exercici, fatiga, taquicàrdia, taquipnea, retenció de sodi i aigua en forma d'edemes, crepitants en l'auscultació respiratòria, ingurgitació jugular i reflux hepatojugular. L'edema agut de pulmó (EAP) associat a crisi hipertensiva és la presentació clínica més freqüent de la disfunció diastòlica en pacients crítics (Suárez et al., 2016). Diferents factors com la isquèmia miocàrdica, la sèpsia, el fracàs del *weaning* de la VM, l'ús de PEEP o una excessiva administració de fluids en pacients crítics, poden desembocar també en fallida diastòlica (Suárez et al., 2016). En la sèpsia, a més, aquesta disfunció pot manifestar-se conjuntament amb disfunció sistòlica del VE o amb disfunció del VD (Landesberg et al., 2012; Pulido et al., 2012; Rolando et al., 2015). Les principals característiques de la disfunció diastòlica de VE estan detallades a la **Figura 26**.

Durant la diàstole ventricular es produeix la interacció de diversos paràmetres fisiològics, d'entre els quals cal destacar (Pirracchio et al., 2007; Saleh & Vieillard-Baron, 2012; Suárez et al., 2016):

- Característiques de la relaxació ventricular: La relaxació de les fibres musculars cardíques requereix d'energia en forma d'ATP. Aquesta energia és necessària per al transport del calci citoplasmàtic cap a l'interior del reticle sarcoplasmàtic, on queda emmagatzemat. La disminució dels nivells de calci citoplasmàtic permet la formació del complex troponina-tropomiosina, responsable de la dissociació entre els filaments d'actina i de miosina durant la relaxació muscular. Per altra

INTRODUCCIÓ

banda, la relaxació de les fibres musculars cardíques provoca una caiguda brusca de la pressió del VE, de manera que aquesta caiguda està directament relacionada amb el grau de relaxació de les fibres musculars.

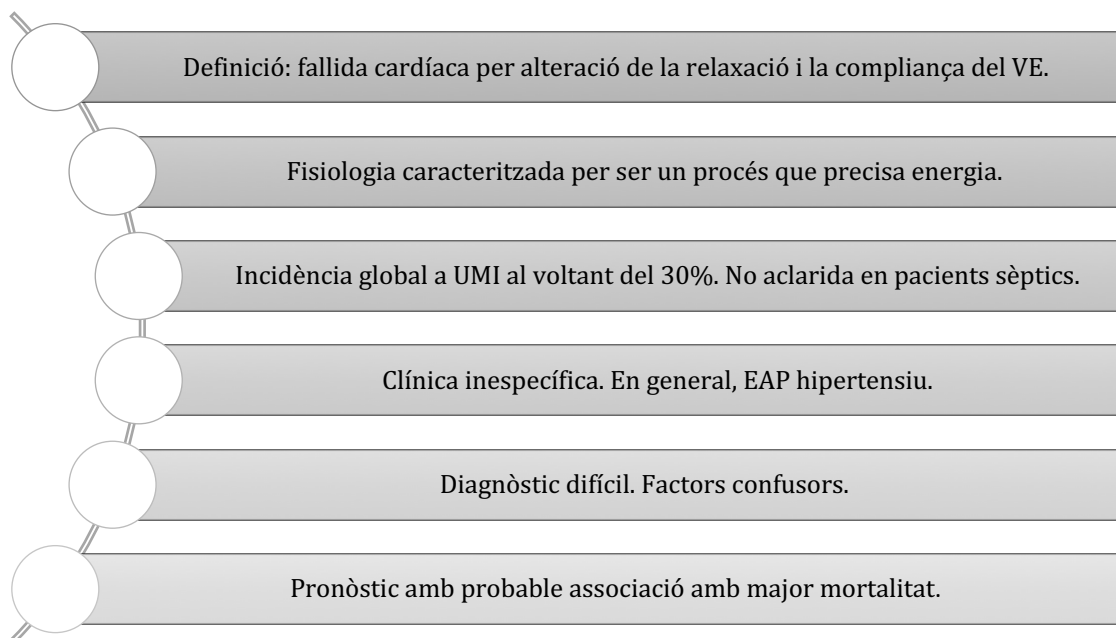


Figura 26. *Característiques generals de la disfunció diastòlica de ventricle esquerre.* Abreviacions: EAP: edema agut de pulmó, UMI: unitat de medicina intensiva, VE: ventricle esquerre.

- La compliança del VE depèn de la relació entre l'estirament de les fibres miocàrdiques i l'estrès, que en aquest cas estaria provocat per l'entrada de sang de l'aurícula al ventricle. Aquesta associació està afectada per la relaxació activa dels sarcòmers i el contingut relatiu de fibres elàstiques i col·làgenes del teixit connectiu. Aquestes fibres determinen la mida i la forma anatòmica del VE i configuren la matriu extracel·lular que converteix l'escurçament i l'allargament de les fibres musculars en canvis de pressió. La pressió inicial requerida és baixa però augmenta geomètricament a mesura que les fibres elàstiques i col·làgenes es van allargant. Aquest fenomen explica que, tot i en pacients sans, si la sobrecàrrega de volum és excessiva, es pot produir una fallida cardíaca.
- Contracció auricular: La funció de l'aurícula esquerra (AE) depèn de la seva precàrrega, postcàrrega i contractilitat. En pacients que tenen una alteració de la relaxació ventricular, la precàrrega auricular augmenta, portant a un major augment de volum d'ejecció auricular. Aquest mecanisme permet mantenir la GC en pacients amb relaxació ventricular

alterada. Però si el pacient entra en fibril·lació auricular, la despesa cardíaca pot caure i portar a símptomes congestius i fallida cardíaca secundària.

La combinació de la relaxació activa i la compliança passiva assegura un volum sistòlic i una despesa cardíaca adequats amb una pressió d'ompliment normal. En la disfunció diastòlica, una o vàries d'aquestes propietats es veuen alterades i la pressió a l'AE pot elevar-se per tal de mantenir una correcta GC (Suárez et al., 2016).

Tot i que la cateterització cardíaca segueix essent el *gold standard* en el diagnòstic de la disfunció diastòlica (Pirracchio et al., 2007), altres eines menys invasives estan guanyant terreny, com l'ecocardiografia. Alguns autors afirmen que el paper de la disfunció diastòlica de VE ha estat clàssicament subestimada perquè ha estat molt poc estudiada (Saleh & Vieillard-Baron, 2012). Amb la implementació de l'ecocardiografia ha millorat l'estudi i diagnosi d'aquesta disfunció, de manera que actualment es pot avaluar de forma ràpida i a peu de llit.

Signes ecocardiogràfics que suggereixen disfunció diastòlica de VE

Els principals signes ecocardiogràfics indicadors d'una disfunció diastòlica de VE són:

Avaluació en 2-D

Un volum indexat de l'AE $> 34 \text{ mL/m}^2$ suggereix la presència de pressions d'ompliment elevades. Aquest paràmetre ha estat exclòs en l'escenari de la sèpsia, ja que la presència d'una aurícula amb un volum augmentat és un indicador de cronicitat de disfunció diastòlica i en la sèpsia es pretenen diagnosticar alteracions agudes. La presència d'hipertròfia ventricular també ho suggereix però l'absència d'hipertròfia no l'exclou. La presència de FE alterada o segmentarismes pot també suggerir disfunció diastòlica (Suárez et al., 2016).

Doppler polsat

El *doppler* polsat o PW mesura el flux de sang intracardíac generat pel gradient de pressió entre les dues càmeres (cm/seg). En ritme sinusal, el polsat identifica dues ones durant l'ompliment ventricular. La primera ona (ona E) correspon a

INTRODUCCIÓ

L'ompliment passiu diastòlic precoç del VE, mentre que la segona ona (ona A) es correspon amb la contracció auricular. En condicions normals, el valor de l'ona E és superior al de l'ona A. Juntament amb aquestes ones de pressió, existeix un altre paràmetre anomenat temps de desacceleració de l'ona E (DT), que és la pendent que forma l'ona E fins a la línia de base (**Figura 27**). Aquests valors conformen uns patrons que clàssicament s'han relacionat amb diferents graus de disfunció: grau 1 o alteració de la relaxació, grau 2 o pseudonormal, i grau 3 o patró restrictiu (Brown et al., 2012). La presència de disfunció diastòlica és elevada i s'associa a una major mortalitat (Brown et al., 2012). Tot i així, i atès que l'ona E és clarament molt dependent de la volèmia del pacient, no es recomana valorar la presència de disfunció diastòlica de VE únicament a través del *doppler* mitral polsat (Brown et al., 2012; Ehrman et al., 2018; Landesberg et al., 2012).

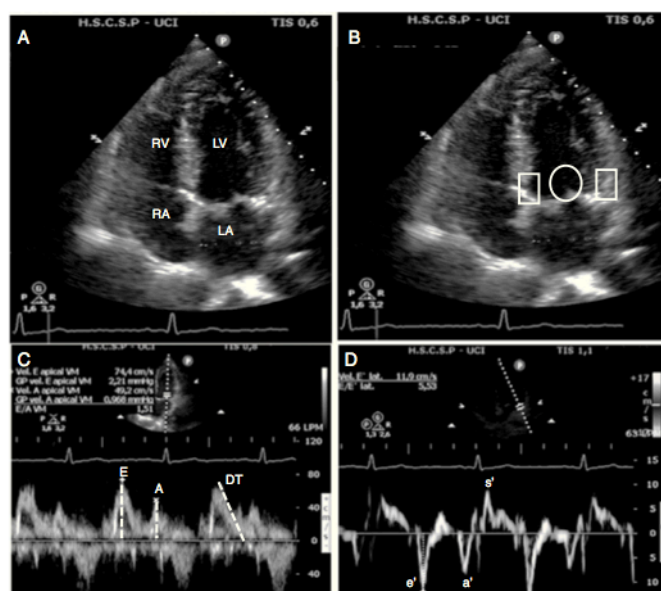


Figura 27. Càlculs de *doppler* polsat mitral i *doppler* tissular mitral. Pla apical 4 càmeres (imatge A) amb zones assenyalades de realització de les mesures (imatge B) i exemples de mesures ecocardiogràfiques de C) *doppler* polsat mitral i D) DTI mitral lateral. Font: Extret de (Suárez et al., 2016).

Ona E' mitral obtinguda per *doppler* tissular (DTI)

El DTI mesura la velocitat de canvi de l'estirament del teixit miocàrdic (cm/seg). En un pla apical, es posiciona el cursor en la inserció de les valves de la vàlvula mitral (a la cara septal o lateral) i s'ajusta per cobrir tant la sístole com la diàstole. L'ona E' mitral es considera indicativa de l'estat de relaxació del VE (**Figures 27 i 28**), i no

està tan influenciada per les condicions de pre- i postcàrrega del pacient (Ehrman et al., 2018). En alguns estudis es considera que la mesura de l'ona E' a la cara lateral és més fiable i no tan influenciable per l'estat de volèmia com la mesura realitzada a la cara septal (Vignon et al., 2007).

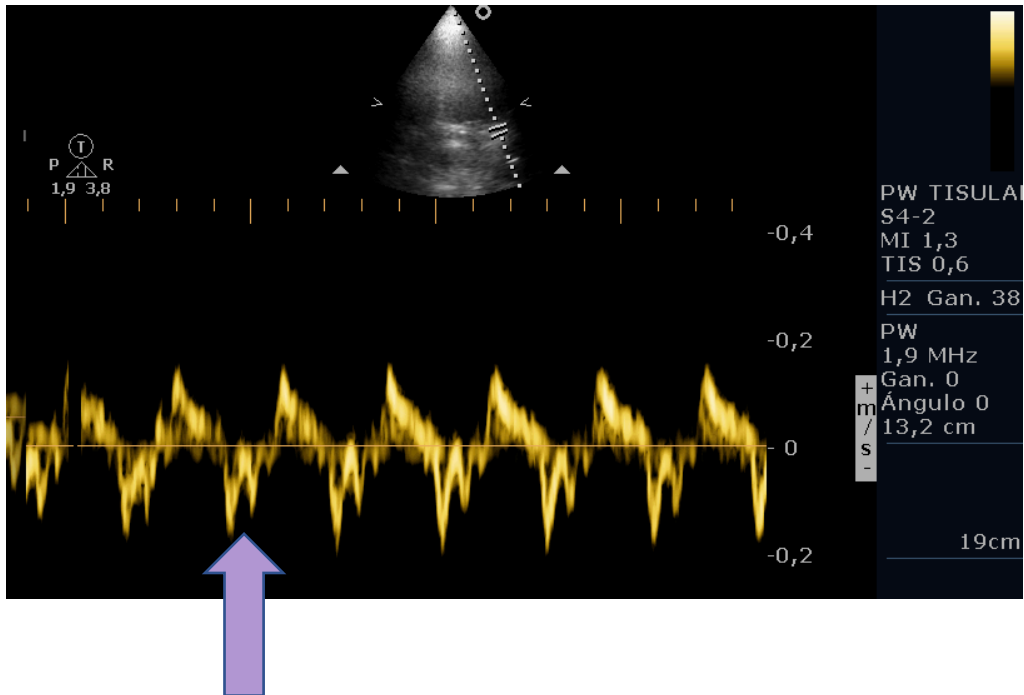


Figura 28: Registre ecocardiogràfic de l'ona E' mitral. Tal com s'observa en l'esquema, la fletxa lila assenya la determinació d'aquesta mesura en un pacient inclòs en els Estudis 1 i 2 de la Tesi Doctoral.

Velocitat pic de la regurgitació tricúspide

Aquesta s'obté en *doppler* continu (CW). L'alteració de la relaxació del VE es pot transmetre a les cavitats dretes provocant hipertensió pulmonar (HTP). Un pic de velocitat de regurgitació tricúspide superior a 2,8 m/seg es relaciona amb una disfunció diastòlica i una pressió a l'AE elevada, sempre que s'hagin descartat altres malalties pulmonars que puguin provocar aquesta HTP.

Altres

Un altre paràmetre que també s'ha utilitzat en el diagnòstic de disfunció diastòlica de VE és la **velocitat de propagació de l'ona E (Vp)**. Aquesta s'obté en combinació de mode M i *doppler* color, i es consideren vàlids els seus valors sempre que la FE del pacient sigui < 40%. El valor de tall establert com a patològic és <40 cm/seg, tot i que alguns estudis han optat per definir aquesta disfunció com una combinació de

INTRODUCCIÓ

valors patològics de V_p i ona E' mitral lateral (Bouhemad et al., 2008), obtenint una elevada incidència de disfunció diastòlica (50%), confirmant la reversibilitat d'aquesta disfunció i també relacionant-la amb nivells elevats de troponina. Per últim, el **flux venós pulmonar** (*doppler* espectral), que mostra el deteriorament del flux a través de les venes pulmonars cap a l'AE a causa de les pressions d'ompliment altes del VE, és un paràmetre ecocardiogràfic que de moment no té aplicació clínica en pacients crítics.

Les noves Guies i Recomanacions per a l'avaluació de la disfunció diastòlica del VE amb ecocardiografia han canviat els criteris de diagnòstic de disfunció diastòlica del VE (Nagueh et al., 2016). Segons les guies anteriors, era suficient demostrar una E' lateral baixa per diagnosticar la disfunció diastòlica de VE (Nagueh et al., 2009). Actualment l'esquema ha canviat i es precisa complir (sempre que el pacient presenti una FE > 40%) amb més d'un 50% dels criteris següents: 1) $E/E' > 14$, 2) ona E' lateral < 10 cm/seg o septal < 7 cm/seg, 3) pic de velocitat de regurgitació tricúspide > 2,8 m/seg i 4) volum d'AE indexat > 34 mL/m². Si la FE és < 40% els criteris són molt més complicats encara (Nagueh et al., 2016). Sembla doncs que el diagnòstic que recomanen les guies estan molt centrades en la disfunció diastòlica crònica i amb paràmetres dependents de precàrrega. És per aquest motiu, que aquests paràmetres no són els més adients per a valorar la disfunció aguda dels pacients sèptics, en els que la precàrrega és baixa i s'alteren, per tant, els valors obtinguts.

Per a la correcta valoració de la presència de disfunció diastòlica de VE, doncs, és fonamental utilitzar paràmetres que siguin independents o el màxim independents possibles de la precàrrega. Les mesures obtingudes amb *doppler* tissular poden ser útils tant com a índex de precàrrega independent de la relaxació del VE, com per fer una estimació de les pressions d'ompliment del VE, en què una ratio $E/E' > 10$ suggereix una PCP >15 amb una sensibilitat del 97% i una especificitat del 78% (Nagueh et al., 1997; Vignon et al., 2008). L'ona E' discrimina el patró normal del pseudonormal ja que l'elevació de la pressió a l'AE anul·la els efectes de l'alteració de la relaxació resultant en una "pseudonormalització" de la velocitat transmitral, és a dir, sembla un patró normal però no ho és i es pot distingir amb el *doppler* tissular (Nagueh et al., 2016).

L'índex E/E' és considerat un bon predictor de mortalitat i, fins i tot, es pot establir un punt de tall predictor (Rolando et al., 2015; Sturgess et al., 2010). *Sturgess et al* (2010), per exemple, determinen que un índex E/E' de 14,5 és discriminatiu entre supervivents i no supervivents amb una sensibilitat del 100% i una especificitat del 83%.

Per tant, el DTI de l'ona E' mitral té clarament dos àmbits d'aplicació en el pacient crític: un primer molt clar que és orientar al diagnòstic de la disfunció diastòlica del VE, essent un paràmetre precàrrega independent, i l'altre, mitjançant la relació amb l'ona E del *doppler* mitral polsat, proporciona la valoració de les pressions d'ompliment del VE (Rolando et al., 2015; Sturgess et al., 2010).

Aquesta última valoració ecocardiogràfica (relació E/E'), conjuntament amb una valoració per ecografia pulmonar de la presència de congestió pulmonar, són indispensables en la valoració hemodinàmica ecocardiogràfica durant el procés de resuscitació del pacient sèptic. Aquesta valoració conjunta evita els efectes perjudicials d'una hipotètica hipervolemia externa, és a dir, d'una disfunció diastòlica de VE per sobrecàrrega de volum causada durant el tractament de reposició de líquids (Guevarra & Greenstein, 2020), que com ja s'ha descrit prèviament està relacionada amb una major mortalitat.

Pel que fa específicament a la disfunció diastòlica associada a VE "*per se*" i secundària a un procés sèptic, hi ha dos estudis relativament recents que corroboren el valor de l'ona E' mitral en aquest diagnòstic. Així doncs, segons Landesberg *et al.* (2012) l'ona E' (lateral i septal) disminuïda (< 8 cm/seg) és el predictor més potent associat a mortalitat; aquests mateixos autors estableixen que la taxa de mortalitat als 6 mesos és del 65%. Per altra banda, González *et al* (2016) determinen que els valors baixos de l'ona E' lateral (< 10 cm/seg) provoquen un descens de la taxa de supervivència dels pacients, per bé que quan s'ajusten aquests valors amb els obtinguts amb l'índex SAPS II aquesta relació perd robustesa.

Així doncs, si tenim present que és necessari fer un diagnòstic ràpid, senzill i fàcilment reproduïble entre operadors dels pacients crítics, el valor de l'ona E' mitral és vàlid com a paràmetre aïllat pel diagnòstic de disfunció diastòlica del VE (Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012). Aquesta és una mesura relativament

INTRODUCCIÓ

precàrrega independent (Nagueh et al., 1997; Vignon et al., 2007), i pràcticament postcàrrega independent. S'ha establert també que a menor valor de l'ona E', major severitat de la disfunció (Landesberg et al., 2012). El punt de tall habitualment emprat és 10 cm/seg mesurat a la cara lateral (Gonzalez et al., 2016; Nagueh et al., 2016), per bé que alguns autors proposen valors més baixos (Etchecopar-Chevreuil et al., 2008; Landesberg et al., 2012).

Cal mencionar també que, en el cas de presència de fibril·lació auricular, les mesures s'han de repetir un mínim de 5 vegades i calcular la mitjana dels valors obtinguts (Nagueh et al., 2016).

III. Disfunció de ventricle dret

Malgrat que el ventricle dret és essencial en l'homeòstasi cardiovascular, no existeix una definició universalment acceptada de la seva disfunció (Sanz et al., 2019; Vieillard-Baron et al., 2018). En termes generals la síndrome cardíaca aguda dreta (*acute right heart syndrome*) o disfunció del VD es defineix com una síndrome ràpidament progressiva amb congestió sistèmica. Aquesta congestió pot ser secundària a un insuficient ompliment del ventricle dret i/o a un flux de sortida reduït del ventricle dret (Grignola & Domingo, 2017; Harjola et al., 2016). Cal tenir present que la circulació pulmonar és un sistema d'alts fluxos i baixes pressions i, per tant, l'anatomia del VD tolera poc l'increment de la postcàrrega (augment de resistències vasculars pulmonars (RVP)) (Sanz et al., 2019; Vieillard-Baron et al., 2018).

En pacients crítics, aquesta síndrome es diagnostica habitualment amb una combinació d'augment de postcàrrega de VD i disfunció contràctil que provoca hipoperfusió sistèmica (extremitats fredes, confusió, dolor toràcic, arrítmia, ili paralític, oligúria i/o acidosi làctica) i congestió venosa (venes jugulars ingurgitades, hepatomegàlia, amb edema i ascites si existeix prèviament fallida dreta de forma crònica). A la UMI, a més, una gran majoria de pacients estan sotmesos a VM i PEEP, la qual cosa provoca a nivell fisiopatològic un augment de pressió de l'aurícula dreta, una disminució de la despesa cardíaca i un increment en la postcàrrega del VD. Els canvis secundaris a la pressió positiva respiratòria defineixen la majoria de canvis

dinàmics en l'*output* del VE, quantificat amb la VPP o VVS (Bendjelid & Romand, 2003; Sabatier et al., 2012). Per altra banda, el VD és el principal factor limitant de resposta a volum (Vieillard-Baron et al., 2020).

A nivell fisiològic, el ventricle dret presenta un mecanisme d'adaptació homeomètrica (o mecanisme d'*Anrep*) que consisteix en un augment de la seva contractilitat en resposta a un increment agut de la pressió arterial pulmonar (PAP), per tal de fer coincidir-lo amb la postcàrrega (acoblament ventriculo-arterial) (Vieillard-Baron et al., 2018). Tot i així, en pacients crítics, tant la hipotensió sistèmica com la inflamació contribueixen al dany miocàrdic i limiten conseqüentment aquest mecanisme adaptatiu. Quan aquest mecanisme falla (augment PAP), el ventricle dret es dilata per preservar el volum sistòlic (mecanisme d'adaptació heteromètric o mecanisme de *Frank-Starling*). Es definirà també fallida dreta quan aquest sigui incapaç de satisfer les demandes de flux (interdependència ventricular). Aquesta baixa despesa cardíaca provoca un descens de la pressió arterial, pel que el flux sanguini al ventricle dret també es redueix. Per tant, hi ha un risc d'isquèmia de VD ja que la perfusió del VD depèn del gradient de pressió entre l'aorta i el ventricle dret (Vieillard-Baron et al., 2018). A més, aquesta mateixa interdependència ventricular ocasiona una afectació diastòlica del VE, a causa d'un augment de pressió i sobrecàrrega de volum a VD. Finalment, la dilatació del VD activa de forma reflexa el sistema nerviós simpàtic i l'eix renina-angiotensina-aldosterona, que condueixen a la retenció de sals i aigua i agreugen la congestió sistèmica, empitjorant encara més les interaccions inter-ventriculars i la dilatació del VD (Ventetuolo & Klinger, 2014). Les causes de fallida de VD són múltiples i es detallen a la **Taula 7** (Harjola et al., 2016).

Signes ecocardiogràfics que suggereixen disfunció de VD

La valoració ecocardiogràfica de la funcionalitat del ventricle dret, basada en les guies americanes (Rudski et al., 2010) i britàniques (Zaidi et al., 2020) és extremadament complexa i engloba multitud de paràmetres i connotacions. Aquestes guies i recomanacions no estan validades per a pacients sèptics crítics.

INTRODUCCIÓ

Taula 7. Causes i diagnòstic diferencial de fallida de ventricle dret.

<ul style="list-style-type: none">○ Fallida aguda de VE.○ Infart/isquèmia de VD.○ Embolisme pulmonar agut.○ Exacerbació de malaltia crònica pulmonar i/o hipoxèmia.○ SDRA.○ Sèpsia.○ Hipertensió pulmonar crònica.○ Tamponament pericàrdic.○ Arrítmies.○ Malalties del cor congènites.○ Valvulopaties.○ Miocardiopaties.○ Miocarditis o altres malalties inflamatòries.○ Cirurgia cardíaca.○ Malalties hematològiques.
--

Abreviacions: SDRA: síndrome de distrès respiratori agut, VD: ventricle dret, VE: ventricle esquerre.

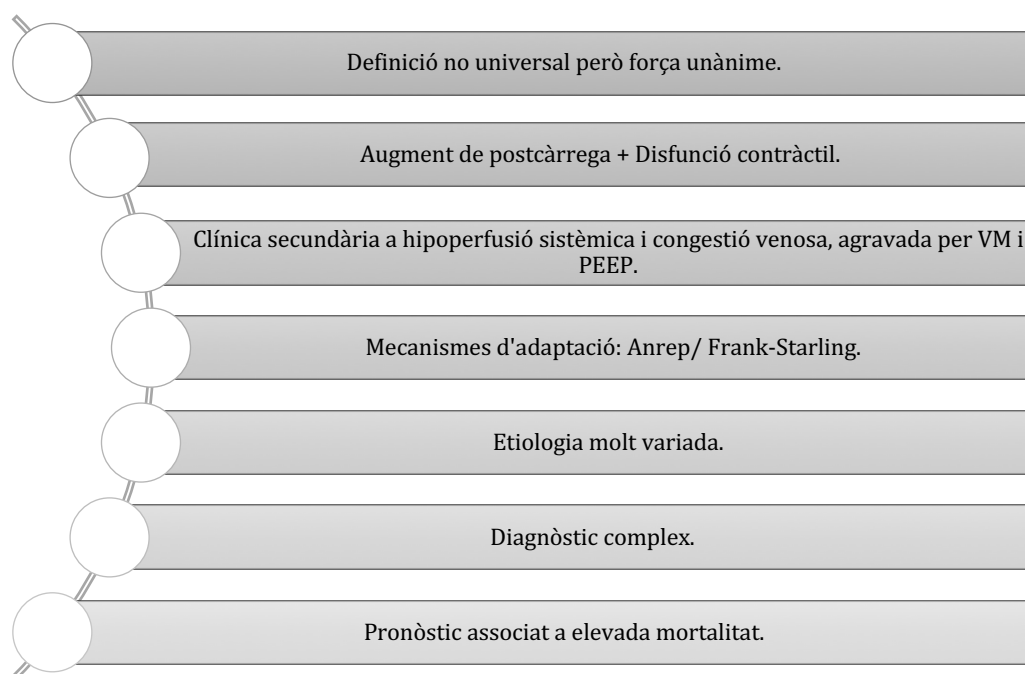


Figura 29. Característiques generals de la disfunció de ventricle dret. Abreviacions: PEEP: pressió positiva al final de l'inspiració, VM: ventilació mecànica.

Tot i que l'ecocardiografia permet avaluar la precàrrega, la contractilitat i la postcàrrega del VD (Levitov et al., 2016), no hi ha unes directrius clares de com definir la disfunció del VD amb criteris ecocardiogràfics. A més, i per acabar-ho de complicar, cal recordar que inicialment serà implícit valorar com està el VE a causa de la seva interacció i interdependència amb el VD. Els valors ecocardiogràfics més habitualment emprats en la pràctica diària de UMI són el *Tricuspid Annular Plane*

Systolic Excursion (TAPSE) i Ona S' tricúspide obtinguda per *doppler* tissular (DTI), els quals es descriuen a continuació.

Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)

El moviment durant la sístole de la base de la paret lliure del VD proporciona una de les visions de mobilitat d'aquest. El TAPSE mesura l'excursió sistòlica del segment anular del VD a través d'un pla apical en 4 càmeres estàndard. S'adquireix en Mode M a través de l'anell tricúspide i es mesura l'altura màxima, corresponent al pic sistòlic, tal i com es mostra en la **Figura 30**. Com a inconvenients cal mencionar que aquest valor, que avalua el desplaçament d'un sol segment del VD, és assumit com a representatiu de tot el VD. A més, podria tractar-se d'un valor pre- i postcàrrega dependent (Ehrman et al., 2018).

Ona S' tricúspide obtinguda per doppler tissular (DTI)

L'ona S' tricúspide és equivalent al mode d'adquisició que l'ona S' mitral, però en aquest cas es realitza al costat dret, a nivell de la inserció de la vàlvula tricúspide (**Figura 31**). No s'han establert valors de tall en pacients crítics; les Guies de la Societat Americana d'Ecocardiografia (Rudski et al., 2010) i de la Societat Britànica (Zaidi et al., 2020) estableixen un punt de tall patològic de < 10 cm/seg, mentre que el Consens de la *European Society of Cardiology* fixa el *cutt-off* en < 9,5 cm/seg (Álvarez-Arranz et al., 2020; Harjola et al., 2016).

Aquest paràmetre ecocardiogràfic fa també una avaluació regional, no representativa del global del VD, essent aquesta la seva limitació més destacable (Ehrman et al., 2018). Per contra, tant la ona S' tricúspide com el TAPSE són tècnicament molt fàcilment reproduïbles i poc operador dependents. Així, d'una forma ràpida i senzilla, que és el que interessa davant d'un pacient inestable ingressat a la UMI, es pot estimar la funció sistòlica del VD.

Altres criteris de disfunció de VD que també es poden utilitzar en l'avaluació a la UMI són (Schneider & Binder, 2018):

INTRODUCCIÓ

- **Fractional Area Change (FAC):** es tracta d'una estimació quantitativa de la funció global del VD. S'obté en un pla apical en 4 càmeres i es tracen vores endocàrdiques de les àrees telediastòlica i telesistòlica del VD, calculant el percentatge corresponent com l'àrea telediastòlica de VD menys l'àrea telesistòlica de VD dividit per l'àrea telediastòlica de VD. El valor considerat com normal és $> 35\%$ (Rudski et al., 2010; Schneider & Binder, 2018).

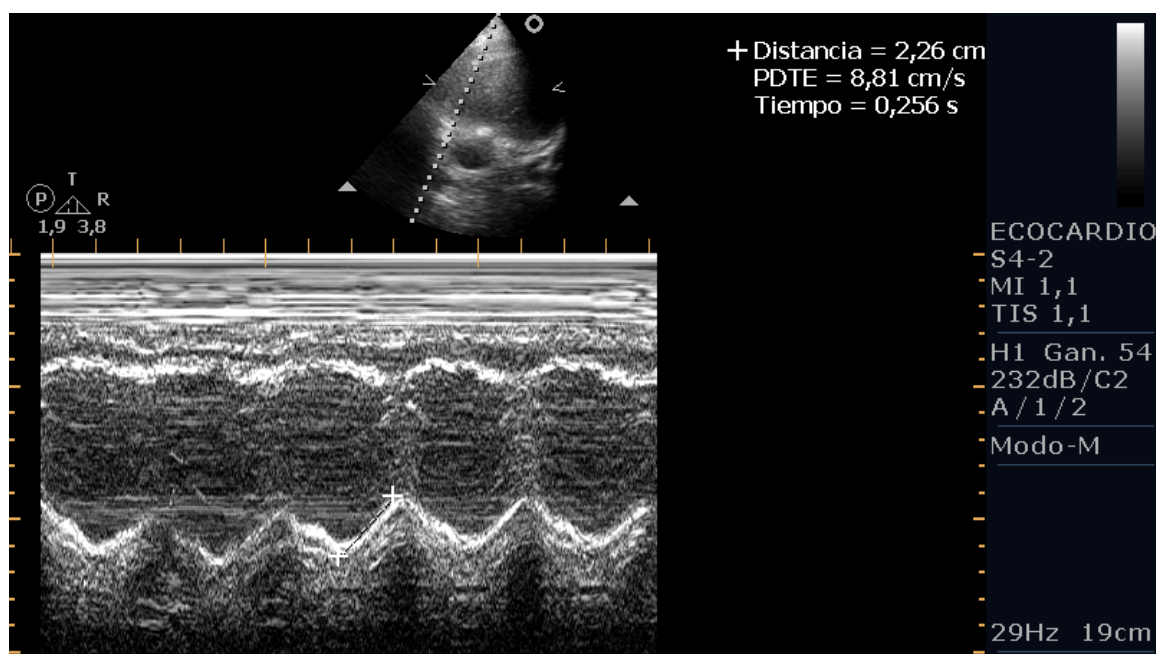


Figura 30. *Obtenció ecocardiogràfica de la mesura de TAPSE en un dels pacients sèptics inclosos en els estudis 1 i 2 de la Tesi Doctoral.*

- **Hipoquinèsia global en 2D amb presència de cavitats dretes dilatades.** El primer pla que es pot realitzar per a la valoració del VD és el pla paraesternal llarg, que mostra la mida del VD en relació al VE i ofereix una primera impressió de si està dilatat o no (Kaplan et al., 2011). La relació normal de la ratio àrea telediastòlica de VE i àrea telediastòlica de VD és d'entre 0,36 i 0,6. Si la relació que s'obté està entre 0,7 i 0,9 es considera que la dilatació és moderada i si la ratio és > 1 , la dilatació ja és severa (**Figura 32**). L'ídoni és realitzar mesures d'àrees telediastòliques d'ambdós ventricles i fer la ratio. Aquesta dilatació es relaciona amb la sobrecàrrega diastòlica (Kaplan et al., 2011). A més, hi ha alguns paràmetres objectius i quantitius que

poden orientar a aquesta dilatació, com un diàmetre telediastòlic a nivell basal de VD > 27 mm. En general però, no s'aconsella fer mesures exactes si no comparacions i observar la presència de dilatació en sí mateixa.

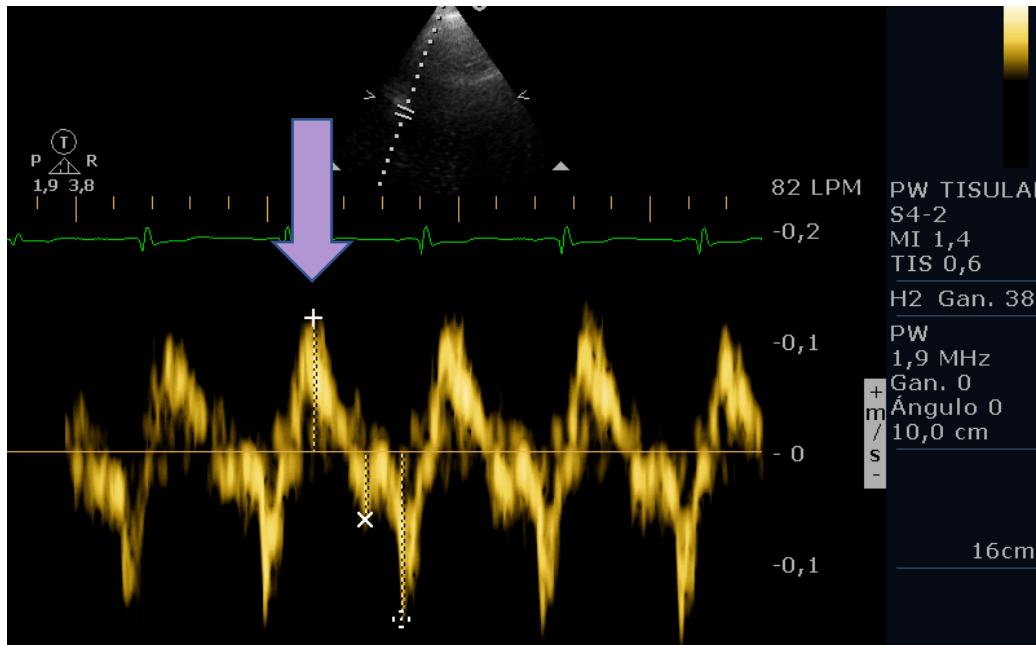


Figura 31. Captura ecocardiogràfica d'ona S' tricuspíde (fletxa lila) en un pacient amb xoc sèptic inclòs a l'estudi 1 d'aquesta Tesi Doctoral.

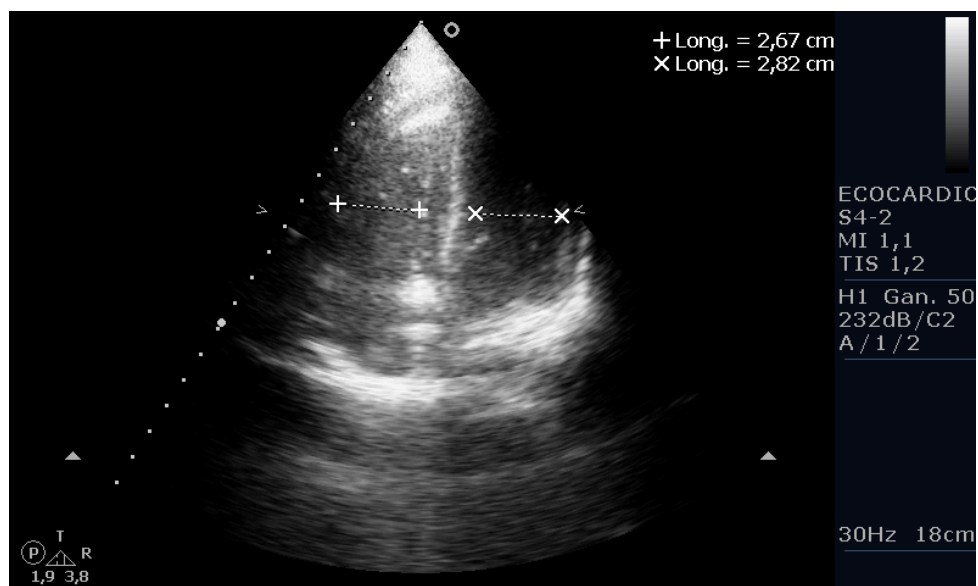


Figura 32. Dilatació ecocardiogràfica de cavitats dretes cardíques. La imatge mostra una relació entre el VD i el VE de 0,94 d'un dels pacients inclosos en l'estudi 1 d'aquesta Tesi Doctoral, per tant existeix dilatació moderada de cavitats dretes.

INTRODUCCIÓ

- **Presència de discinèsia septal. Interdependència ventricular.** El VE és un cercle i el septe és un arc que engloba 2/5 parts de la seva circumferència. En condicions normals, el septe és convex en direcció al VD i còncav en direcció al VE, però les alteracions en la configuració del VD poden provocar un aplanament del septe indicant sobrecàrrega. En situacions de sobrecàrrega diastòlica de VD el septe s'aplanarà durant la diàstole ja que la pressió diastòlica del VD iguala o sobrepassa a la del VE. En canvi, la sobrecàrrega sistòlica provocarà un aplanament o septe en "D" tant en sístole com en diàstole (Ayuela Azcarate et al., 2012). En relació a aquest aplanament septal, un altre paràmetre que avalua precisament la rectificació d'aquest septe és **l'índex d'excentricitat** que és el quocient entre la distància antero-posterior i septo-lateral de la cavitat ventricular esquerra, fixant valors de normalitat propers a 1 (**Figura 33**) (Ryan et al., 1985).

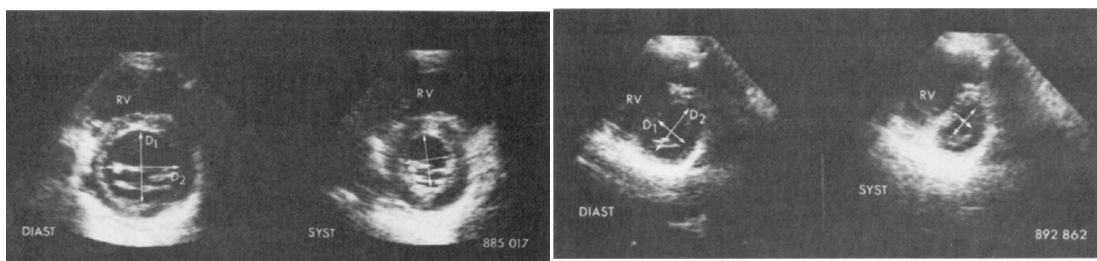


Figura 33. Índex d'excentricitat. Pla paraesternal curt que mostra el càlcul de l'índex d'excentricitat en un pacient sense patologia (valor pròxim a 1) respecte un pacient amb sobrecàrrega dreta (índex > 1). Font: Extret de (Ryan et al., 1985).

Alguns autors defineixen el *cor pulmonale* agut com la combinació de sobrecàrrega sistòlica i diastòlica del VD (increment agut de postcàrrega de VD) (Jardin et al., 1997); aquesta alteració es manifesta ecocardiogràficament amb la presència de discinèsia septal, dilatació ventricular, hipertensió pulmonar i alteració de la funció diastòlica del VE (Jardin et al., 1997). Mitjançant l'ecocardiografia es pot inferir la pressió arterial pulmonar sistòlica a través de la mesura de la velocitat pic de la regurgitació tricuspídia (Kaplan et al., 2011). El *cor pulmonale* s'associa habitualment amb hipertensió pulmonar, tot i que si el VD està severament afectat pot no detectar-se (Kaplan et al., 2011). També és important destacar que la

presència d'hipertròfia de VE indica que la hipertensió pulmonar no és aguda sinó crònica (Grignola & Domingo, 2017).

Existeixen altres paràmetres més complexes que valoren el VD de forma més global, però que tenen l'inconvenient de ser precàrrega dependents, com són: 1) el *myocardial performance index* (MPI) o índex de *Tei* o RIMP (valor de normalitat fins a 0,40 en *Doppler* i 0,55 en DTI) i 2) el dP/dT màx de VD (amb valor de normalitat fixat en > 400 mmHg/s). Aquests paràmetres, que ja han estat abordats prèviament a l'apartat de disfunció sistòlica de VE, no es realitzen de forma habitual a la pràctica diària de la UMI (Schneider & Binder, 2018).

Existeixen pocs estudis sobre la disfunció de VD en el context de sèpsia, probablement a causa de l'alta complexitat de diagnòstic inherent a aquest. Per altra banda, la revisió exhaustiva de la bibliografia posa de manifest la manca d'homogeneïtat tant en les tècniques emprades com en els paràmetres avaluats. Així doncs, en els primers estudis pioners, el diagnòstic de disfunció de VD es feia mitjançant tècniques de ventriculografia radionuclear i cateterització del costat dret del cor (Kimchi et al., 1984), mentre que d'altres estudis més recents utilitzen DTI amb ona S' tricúspide aïllada (Furian et al., 2012) o acompanyada d'altres indicadors com el MPI (Harmankaya et al., 2013), o el TAPSE i el FAC (Vallabhajosyula, Kumar, et al., 2017). Malgrat aquestes diferències, la disfunció de VD es correlaciona amb una major mortalitat del pacient sèptic, tant hospitalària com a llarg termini (1 any) (Furian et al., 2012; Gajanana et al., 2015; Harmankaya et al., 2013; Vallabhajosyula, Kumar, et al., 2017).

Les avantatges i limitacions més destacables dels paràmetres ecocardiogràfics habitualment emprats en el diagnòstic dels diferents tipus de disfunció miocàrdica associada a la sèpsia es resumeixen a la **Taula 8**.

INTRODUCCIÓ

Taula 8. Resum de les característiques dels paràmetres ecocardiogràfics més rellevants per a la valoració de la disfunció miocàrdica associada a sèpsia.

PARÀMETRE ECOCARDIOGRÀFIC	AVANTATGES	LIMITACIONS	COMENTARIS	
DISFUNCIÓ SISTÒLICA DE VE	FE (%)	Fàcil adquisició	El mètode de <i>Simpson</i> requereix una qualitat d'imatge adequada. Mesura precàrrega dependent. Dificultat afegida en taquicàrdia. No ben validat.	Tècnica d'extensa aplicació en la clínica i de gran precisió diagnòstica.
	Ona S' mitral	Fàcil adquisició. Poc dependent d'estat de precàrrega	Heterogeneïtat en els punts de tall. Pot estar alterada per alteracions segmentàries regionals, calcificacions de l'anell mitral i vàlvules protèsiques.	No precisa d'alta tecnologia.
	GLPS	Més precisió respecte FE independentment de l'angle	Precisa de tecnologia específica. Manca de consens en els valors de tall.	Precisa d'alta tecnologia.
	MPI	Poc dependent de precàrrega.	Precisa d'una tècnica molt acurada per determinar els temps a calcular. El MPI pot inferir disfunció sistòlica i diastòlica de VE.	Poca familiaritat dels clínics amb aquest paràmetre
DISFUNCIÓ DIASTÒLICA DE VE	MAPSE	Fàcil adquisició.	Manca de consens en punt de tall. Pot estar alterada per alteracions segmentàries regionals, calcificacions de l'anell mitral i vàlvules protèsiques.	
	Ona E' mitral	Fàcil adquisició. Bon valor pronòstic. Punt de tall força consensuat.	Pot estar alterada per alteracions segmentàries regionals i/o malaltia isquèmica cardiològica. Heterogeneïtat de valors dependent de l'edat.	Forta associació amb mortalitat.
	Ratio E/E'	Fàcil adquisició.	Pot estar alterada per alteracions segmentàries regionals i/o malaltia isquèmica cardiològica, calcificació de l'anell mitral, valvulopatia mitral o malaltia de pericardi. Heterogeneïtat de valors dependent de l'edat.	Útil en la inferència de valors de PCP.
DISFUNCIÓ DE VD	TAPSE	Fàcil adquisició. Ha demostrat valor pronòstic. Punt de tall força consensuat.	Només avalua l'escurçament longitudinal. Pot estar afectat per la presència de disfunció sistòlica de VE i per regurgitació tricúspide.	Forta associació amb mortalitat.
	Ona S' tricúspide	Fàcil adquisició.	No ben validat. Heterogeneïtat en els punts de tall. Pot estar alterada per alteracions segmentàries regionals, calcificacions de l'anell mitral i vàlvules protèsiques.	No precisa d'alta tecnologia

Abreviacions: FE: fracció d'ejecció, GLPS: *global longitudinal peak systolic strain*, MAPSE: *mitral annular plane systolic excursion*; MPI: *myocardial performance index*, TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*, VD: ventricle dret, VE: ventricle esquerre. Font: Modificat de (Ehrman et al., 2018).

2.3.2. Biomarcadors de dany miocàrdic

I. Troponina

Procés de contracció cardíaca

La troponina o complex de troponines cardíques són proteïnes reguladores que controlen la interacció entre els filaments d'actina i els filaments de miosina en presència de calci. El complex de troponines està format per tres unitats: i) la troponina T, amb un pes molecular de 37 kDa i dues fraccions (una lliure al citoplasma i l'altra unida al sistema fibril·lar), que s'uneix a la tropomiosina, la qual en condicions de repòs ocupa els centres actius del filaments d'actina; ii) la troponina I de 23 kDa que inhibeix la interacció actina-miosina, mantenint-se unida a l'actina en condicions de repòs; i iii) la troponina C, de 18 kDa, que s'uneix als ions calci i provoca un canvi de conformació del complex de troponines, el qual arrossega la tropomiosina fora dels centres actius dels filaments d'actina (Favory & Nevieri, 2006). Per tant, en condicions de repòs la troponina T està unida a la tropomiosina, la troponina I està unida a l'actina i la troponina C actua de pont entre les troponines T i I (**Figura 34**). Aquesta unió entre els filaments d'actina i el complex troponina-tropomiosina impedeix la unió entre els filaments d'actina i de miosina, ja que els punts d'unió o centres actius dels filaments d'actina estan ocupats.

El sarcòmer és la unitat contràctil del miòcit; cada sarcòmer està constituït per filaments gruixuts (filaments de miosina) i filaments primers (filaments d'actina), disposats alternadament, i està limitat per dos discs Z. Cadascun dels discs Z estan constituïts per diverses proteïnes que tenen com a funcions mantenir les posicions dels filaments d'actina i de miosina dins del sarcòmer i la longitud dels filaments d'actina, així com assegurar la continuïtat entre sarcòmers (**Figura 35**). El conjunt de sarcòmers units en cadena constitueix una miofibril·la, que s'estén d'un extrem a l'altra de la fibra muscular. En les miofibril·les, la disposició dels filaments d'actina i miosina proporciona un patró de bandes clares i fosques que es disposen alternadament i que són visibles al microscopi (Kierszenbaum & Tres, 2012).

Quan s'inicia la contracció, el calci citosòlic s'uneix a la troponina C, provocant un canvi de configuració del complex de troponines, el qual arrossega la tropomiosina

INTRODUCCIÓ

deixant lliures els centres actius dels filaments d'actina; això permet que es pugui donar la unió dels caps globulars dels filaments de miosina als filaments d'actina. Com a resultat d'aquesta unió es produeix l'escurçament dels tots els sarcòmers de la cèl·lula i, conseqüentment, la contracció del miòcit (**Figura 34**).

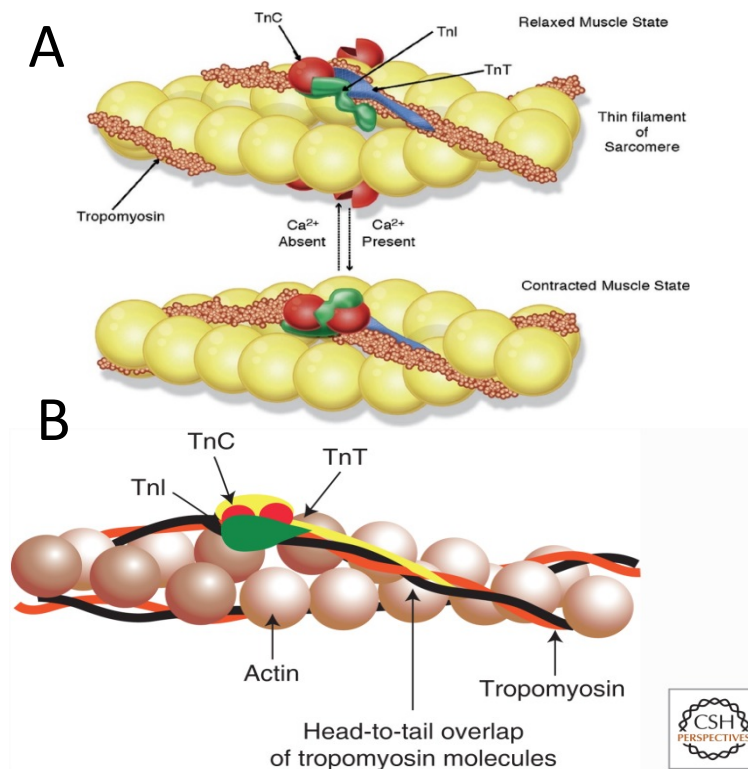


Figura 34. Configuració del complex de troponines i procés de contracció. A) Configuració del complex de troponines en presència i absència de calci. Quan el calci s'uneix a la troponina C, es produeix un canvi de configuració del complex troponina-tropomiosina, que arrossega les molècules de troponina i deixa al descobert els centres actius dels filaments d'actina. B) Detall del procés d'interacció entre els filaments d'actina i els filaments de miosina durant el procés de contracció cel·lular. En presència de calci, els caps globulars dels filaments de miosina s'uneixen als centres actius dels filaments d'actina, amb hidròlisi d'ATP. Font: Extret de (Shave et al., 2010; Sweeney & Hammers, 2018).

En els cardiomiòcits, la contracció cel·lular s'estimula a través del potencial d'acció generat a les cèl·lules marcapàs del node sinusal, ubicades a la part superior de l'aurícula dreta. En aquest procés de contracció hi ha dos orgànuls cel·lulars que són essencials: les mitocòndries, que proporcionen energia en forma d'ATP per a la contracció i relaxació cel·lulars, i el reticle sarcoplasmàtic, que actua com a magatzem de calci intracel·lular durant el procés de relaxació. De tota manera, no tot el calci necessari per a la contracció es troba emmagatzemat al reticle

sarcoplasmàtic, sinó que també pot provenir de l'espai extracel·lular a través de canals de sodi/calci presents a la membrana plasmàtica (Hall, 2020b).

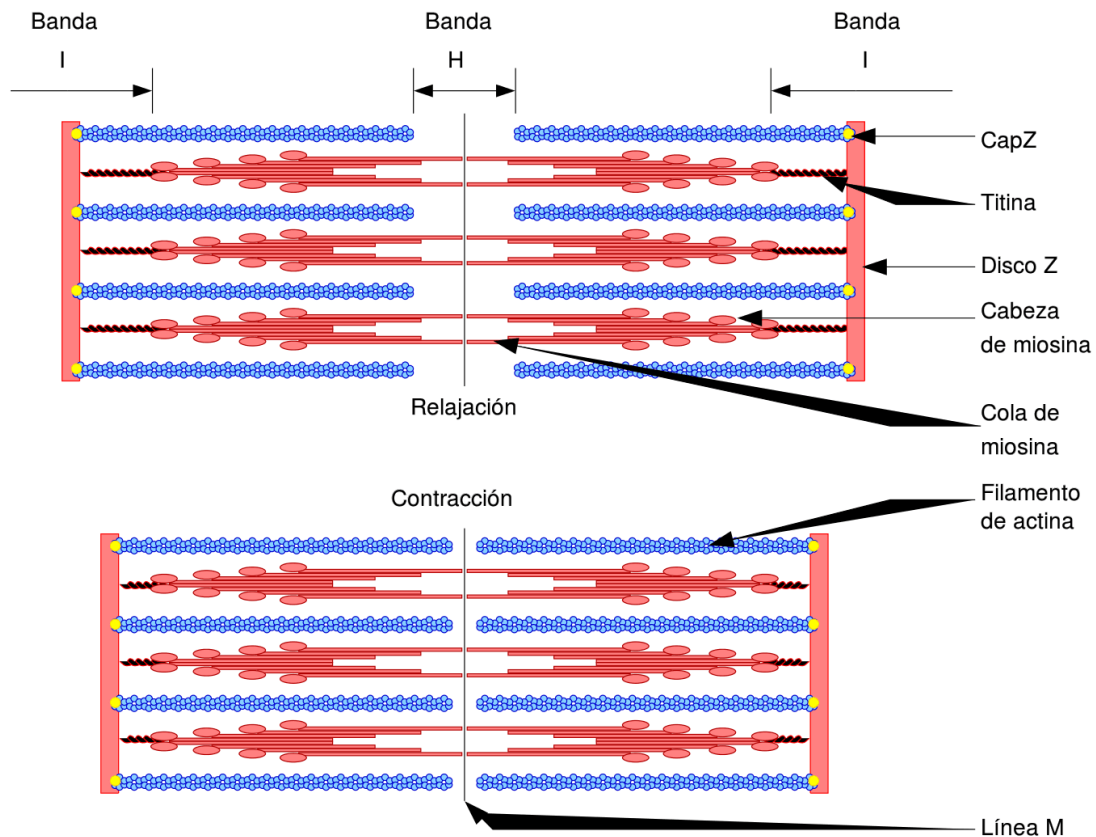


Figura 35. Esquema d'un sarcòmer relaxat i en contracció. La banda H constitueix aquella regió del sarcòmer que conté només filaments de miosina i la línia M és la zona on els filaments de miosina adjacents s'uneixen entre sí. La banda I conté filaments d'actina de sarcòmers adjacents separats pel disc Z. Durant la contracció desapareix la banda H, mentre que la banda I es fa més estreta com a conseqüència del lliscament dels filaments d'actina per sobre dels filaments de miosina. Font: https://en.wikiversity.org/wiki/WikiJournal_of_Medicine/Medical_gallery_of_David_Richfield_2014

El procés de contracció s'inicia quan els caps globulars dels filaments de miosina s'activen amb la incorporació d'una molècula d'ATP, la qual és hidrolitzada a difosfat d'adenosina (ADP) i fosfat inorgànic (Figura 36). L'energia alliberada de la hidròlisi de l'ATP permet que els caps globulars de miosina s'uneixin als centres actius dels filaments d'actina. Un cop s'ha produït aquesta unió, s'allibera el fosfat inorgànic dels caps globulars de miosina, reforçant la seva unió als centres actius dels filaments d'actina. Posteriorment, l'alliberament de l'ADP provoca un gir dels caps de miosina, que arrossega els filaments d'actina cap al centre del sarcòmer, provocant el seu escurçament i en conseqüència la contracció cel·lular. Finalment,

INTRODUCCIÓ

la unió d'una nova molècula d'ATP debilita la unió entre l'actina i la miosina, separant-les. De nou, aquest ATP s'hidrolitza i torna a activar els caps de miosina per iniciar un nou cicle de contracció. Un cop s'ha acabat l'estímul de la contracció, el calci és transportat de nou al reticle sarcoplasmàtic; això permet que el complex troponina-tropomiosina adopti novament la seva configuració de repòs i que la tropomiosina torni a ocupar els centres actius dels filaments d'actina.

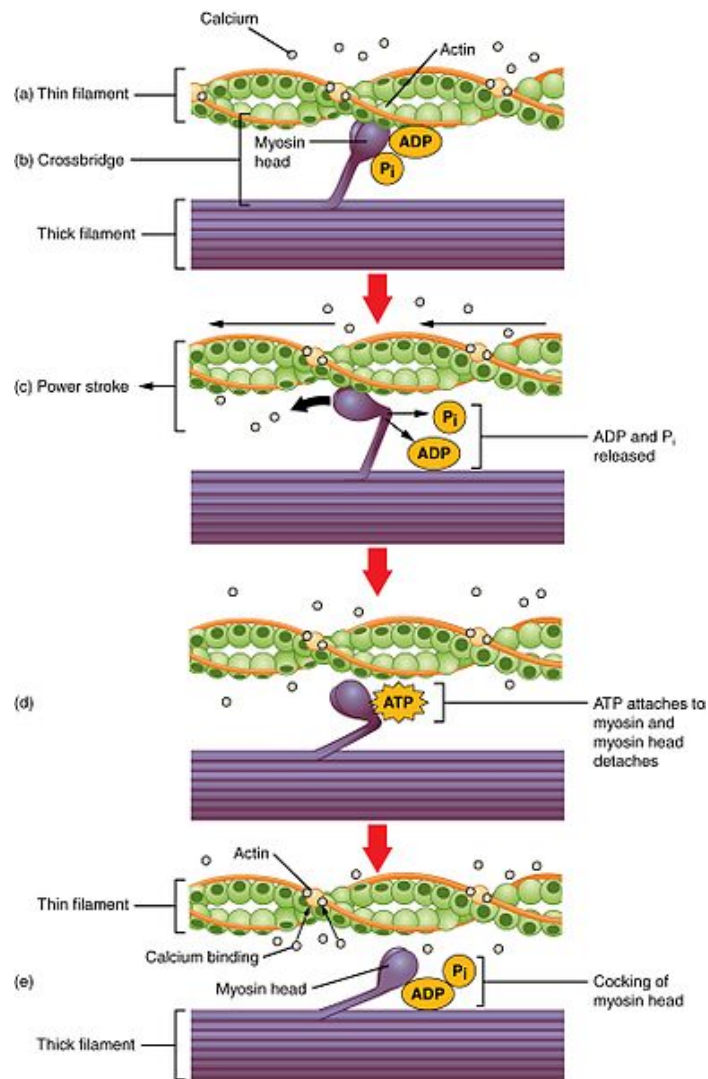


Figura 36. Procés de contracció cardíaca. La contracció s'inicia quan els caps de miosina s'activen a l'incorporar ATP, que és hidrolitzat a ADP i fosfat inorgànic (P_i). L'energia alliberada en aquesta hidròlisi fa que els caps de miosina s'uneixin als filaments d'actina. Un cop produïda aquesta unió, s'allibera el P_i reforçant aquesta unió. Finalment, s'allibera l'ADP que provoca el gir dels caps de miosina, que al seu pas, arrosseguen els filaments d'actina i generen l'escurçament del sarcòmer (contracció cel·lular). L'últim pas és la incorporació d'una nova molècula d'ATP que debilita la unió actina-miosina, separant-les. Font: <https://teachmephysiology.com/wp-content/uploads/2017/03/muscle-contraction.jpg>

Detecció de la troponina en sang. Causes i mecanismes d'alliberament. Dany miocàrdic

En general, en persones sanes els nivells de troponina no són detectables; de manera que l'elevació dels seus nivells en sang és un indicador de dany miocàrdic. Les tècniques d'anàlisi molecular ofereixen la possibilitat de diferenciar entre les troponines T i I, mitjançant anticossos monoclonals (Vaz et al., 2019). En canvi, la troponina C cardíaca és indistingible de la troponina C del múscul esquelètic, pel que no té cap utilitat clínica en el diagnòstic de dany cardíac.

Actualment s'han desenvolupat tècniques d'anàlisi ultrasensibles per a la detecció de la troponina en sang, que tenen una efectivitat 100 vegades superior a les tècniques d'anàlisi convencional i que proporcionen una major precocitat diagnòstica, obtenint resultats a les 1-3 h posteriors de l'esdeveniment clínic (Vaz et al., 2019). Aquesta elevada sensibilitat proporciona un diagnòstic pràcticament inequívoc dels pacients amb i sense dany miocàrdic.

De totes maneres, l'elevada sensibilitat d'aquesta tècnica diagnòstica presenta un inconvenient a destacar ja que, en tenir el percentil de detecció tan elevat, moltes patologies o fins i tot algunes situacions de població sana com l'exercici intens, poden resultar en valors falsament patològics d'aquest marcador (Vaz et al., 2019). A continuació es detallen les possibles causes de l'increment dels nivells de troponina en sang utilitzant tècniques d'anàlisi ultrasensible:

- **Cardiopatia isquèmica i altres causes cardíques** com miocarditis, traumatisme cardíac, cirurgia cardíaca, cardioversió, ablació, implantació de marcapàs, biòpsia endomiocàrdica, insuficiència cardíaca, arrítmies, valvulopaties, dissecció aòrtica, quimioteràpia, fàrmacs antiretrovirals, alcoholisme.
- **Malalties sistèmiques:** Insuficiència renal, ictus, sèpsia, xoc de qualsevol etiologia, tromboembòlies pulmonars, hipertensió pulmonar greu, neoplàsia, sarcoïdosi, rabdomiòlisi, hipotiroïdisme, grans cremats.
- **Població normal:** Exercici extenuant, exercici moderat en persones no entrenades, estrès.

INTRODUCCIÓ

La majoria de les molècules de troponina dels cardiomiòcits es troben unida als filaments d'actina, i només una petita proporció es troba lliure al citosol. Quan es produeix dany miocàrdic, independentment de quina sigui la seva etiologia, té lloc l'alliberament immediat de la troponina lliure del citosol, i a continuació de la troponina unida als filaments d'actina, els quals es troben alterats. Com ja s'ha vist prèviament, la troponina C cardíaca no és distingible de la del múscul esquelètic, per tant, es pot valorar el dany miocàrdic a partir de l'anàlisi dels nivells de troponina T i I, les quals són diferents entre fibres musculars cardíques i musculars (Favory & Neviere, 2006; Maeder et al., 2006).

La visió clàssica de l'alliberament de la troponina és la que deriva d'un dany cel·lular irreversible provocat per la degradació gradual i progressiva dels complexos de troponina units als filaments d'actina, com passa, per exemple, en un infart agut de miocardi (Wu, 2001). En aquests casos, la troponina s'allibera del citosol a la sang amb una semivida de 2 h i posteriorment persisteix en sèrum durant 7-10 dies (**Figura 37a**).

En la sèpsia, però, la disfunció miocàrdica associada és reversible pel que l'etiopatogènia de com s'allibera la troponina en aquest context no pot ser la mateixa que en processos de dany irreversible. Es creu que l'alteració secundària a l'insult sèptic és conseqüència de la formació de petits porus a la membrana plasmàtica dels cardiomiòcits, alterant-ne la seva permeabilitat (Vaz et al., 2019; Wu, 2001). En aquest cas, es produeix la degradació "*in situ*" de la troponina que hi ha lliure al citosol, mitjançant l'activació de cascades intracel·lulars, sense que s'alterin els complexos troponina-actina. La troponina lliure degradada, de baix pes molecular, travessa la membrana plasmàtica i arriba a la sang (**Figura 37b**). L'increment dels nivells de troponina en sang és, doncs, hipotèticament menor ja que no està associat a un dany estructural irreversible dels cardiomiòcits (Wu, 2001). Malgrat que diversos estudis donen suport a aquest model, es desconeix quina és la cinètica d'alliberament de la troponina o quin és el llindar de concentració de troponina que podria suggerir dany miocàrdic en el context de la sèpsia (Vallabhajosyula, Sakhuja, et al., 2017; Yucel et al., 2008).

Un altre aspecte important a tenir en compte és que el dany miocàrdic, definit com l'elevació dels nivells de troponina en sang, no sempre es correspon amb la

presència de disfunció miocàrdica avaluada mitjançant les tècniques ecocardiogràfiques habituals. Fins i tot alguns estudis determinen que més del 50% dels pacients que tenen dany miocàrdic no presenten disfunció miocàrdica (Guest, 1995). També existeixen divergències entre estudis pel que fa a la relació entre dany miocàrdic i mortalitat en pacients amb sèpsia (Guest, 1995; Kollef et al., 1997). Malgrat aquestes discrepàncies, la majoria d'estudis estan d'acord en què el dany miocàrdic té una elevada incidència en pacients crítics (Ammann et al., 2003; Noble et al., 1999). Inicialment es va determinar que la incidència era d'aproximament un 70% dels casos. De tota manera, amb la recent incorporació de les tècniques d'anàlisi ultrasensible dels nivells de troponina en sang, aquest percentatge s'ha incrementat fins al 90-100% (Landesberg et al., 2014; Røsjø et al., 2011).

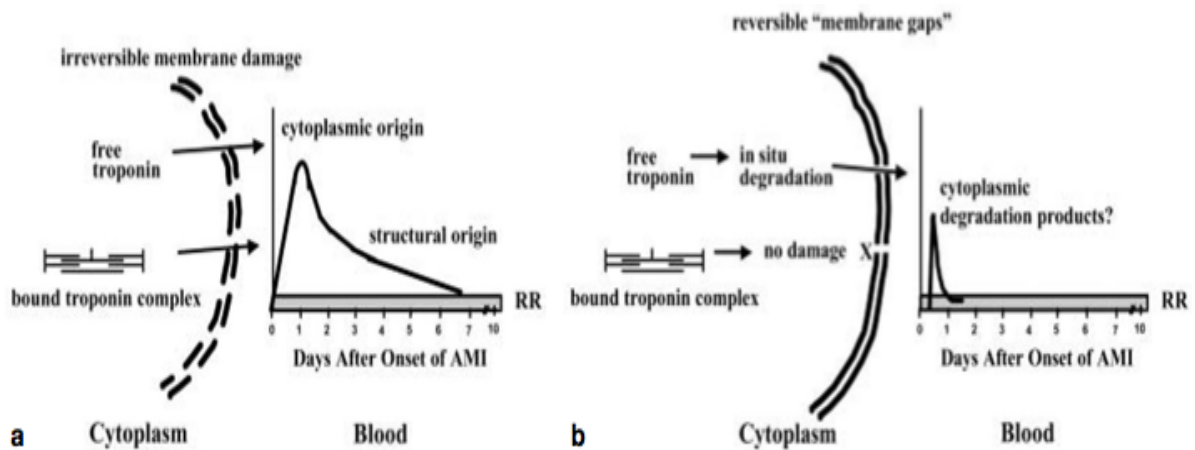


Figura 37. Efecte de l'alteració dels cardiomiòcits sobre l'alliberament de troponina plasmàtica en sang. La disfunció dels cardiomiòcits es manifesta associada a alteracions reversibles o irreversibles de la membrana plasmàtica, que afavoreixen l'alliberament de troponina. Quan les alteracions de la membrana plasmàtica són irreversibles (a) es produeix la sortida de molècules de troponina lliure i de molècules de troponina unides a filaments d'actina, que es manifesta en un increment significatiu i persistent dels nivells de troponina en sang. En les alteracions reversibles de la membrana plasmàtica (b) es formen petits porus que només permeten la sortida de les molècules de troponina lliure i provoquen un increment transitori i menor dels nivells de troponina en sang. Font: Extret de (Wu, 2001).

Les causes de l'alliberament de la troponina en els pacients sèptics no estan del tot clares; s'ha suggerit que la formació dels porus a la membrana plasmàtica és una conseqüència de la miocitotoxicitat cardíaca induïda per endotoxines, citocines i radicals lliures d'oxigen generats pel propi procés infecció i produïts per neutròfils activats, macròfags i cèl·lules endotelials (Altmann et al., 2010; Favory & Neviere,

INTRODUCCIÓ

2006; Fromm, 2007; Lazzeri et al., 2008; Maeder et al., 2006). A més, la taquicàrdia i l'augment de la despesa cardíaca característiques de la sèpsia, poden agreujar una probable isquèmia focal o dany microvascular i disminuir l'aport de sang. Finalment, l'administració de dosis elevades de catecolamines provoca un efecte tòxic que se suma a la toxicitat generada pel propi procés infecció i que també contribueix a un major alliberament de molècules de troponina a la sang (Maeder et al., 2006).

El dany miocàrdic és, doncs, un escenari molt freqüent i analíticament detectable a través de biomarcadors, per bé que no sempre clínicament reconeixible (Fernandes et al., 1999).

Rol de la troponina com a marcador pronòstic en la sèpsia

Un biomarcador és una substància que indica un estat biològic, patològic o la resposta a un tractament. El paper de la troponina com a biomarcador pronòstic en la sèpsia va ser descrit per primera vegada a finals dels anys 90' (Spies et al., 1998). Des de llavors, varis estudis i metanàlisis han intentat determinar si la troponina T i la troponina I, juguen un paper en la predicció de mortalitat associada a la sèpsia. La majoria d'aquests d'estudis suggereixen que la troponina és un bon biomarcador de mortalitat en pacients sèptics (Ammann et al., 2001; Bessière et al., 2013; Choonngarm & Partpisanu, 2008; John et al., 2010; Kim et al., 2019; King et al., 2005; Lim, 2006; Lippi et al., 2021; Mannam et al., 2004; Sheyin et al., 2015; Spies et al., 1998; Turley & Gedney, 2005) per bé que d'altres consideren que només pot proporcionar un pronòstic fiable si s'utilitza en combinació amb altres marcardors (Arlati et al., 2000; Brivet et al., 2006; Innocenti et al., 2014; Tiruvoipati et al., 2012). Aquesta variabilitat entre estudis pot ser deguda a diferències en la mida mostral, la inclusió tant de pacients sèptics com no sèptics, el tipus de subunitat de troponina analitzada, diferències en els valors de llinar de troponina en sang i en el moment de mesura, així com la presència de factors confusors. A la **Taula 9** es mostren alguns dels estudis més rellevants i les principals conclusions.

Un dels factors confusors que podria provocar l'alliberament de troponina és la isquèmia focal, és a dir, la reducció de l'aport d'oxigen en petites zones del cor, fet que ocorre quan hi ha una hipotensió arterial significativa (Arlati et al., 2000). En aquest sentit, doncs, alguns estudis suggereixen que la hipotensió arterial és un dels

factors que indueix dany miocàrdic, de manera que aquest pot detectar-se en qualsevol tipus de xoc, no només en el xoc sèptic (Arlati et al., 2000).

Les metanàlisis de Bessière *et al.* (2013) i Sheyin *et al.* (2015) van demostrar que la presència d'elevats nivells de troponina, mesurats mitjançant tècniques convencionals no ultrasensibles, identifica pacients amb elevat risc de morir. És important destacar que, malgrat que ambdues metanàlisis inclouen estudis molt heterogenis, l'anàlisi multivariant conclou que la troponina és un factor independent de mortalitat, i que és necessari determinar tant la capacitat de precisió d'aquest biomarcador, com l'establiment de punts de tall òptims per millorar la seva capacitat pronòstica. Pel que fa a la troponina ultrasensible, l'any 2011 es publica el primer estudi on es comparen els nivells de troponina T ultrasensible (TnT US) amb els de troponina T convencional en una cohort de pacients amb sèpsia severa i xoc sèptic (Røsjø et al., 2011). Els resultats demostren un increment dels nivells de TnT US en tots els pacients, mentre que utilitzant mètodes convencionals l'augment s'observa en només un 60% dels pacients. Així doncs, la TnT US és un bon marcador del dany miocàrdic en pacients amb xoc sèptic, per bé que no és un predictor independent de mortalitat (Røsjø et al., 2011).

De tota manera, estudis posteriors han avaluat el paper de la troponina ultrasensible en la sèpsia, sense obtenir conclusions clares (Frencken et al., 2019; Masson et al., 2016). En algun d'aquests estudis, fins i tot, es proposa que en pacients sense patologia cardíaca aguda (Árnadóttir et al., 2018), la TnT US és un indicador de mortalitat més precís que la troponina I ultrasensible. Altres estudis proposen la combinació dels valors de TnT US amb escales de gravetat (en aquest cas amb l'escala SAPS III) com a model predictor de mortalitat en pacients sèptics (Andersson & Frigyesi, 2019).

Rol de la troponina com a marcador de disfunció miocàrdica associada a sèpsia

Alguns estudis han valorat el valor predictiu de la troponina en la disfunció miocàrdica associada a la sèpsia. Com ja s'ha comentat anteriorment en aquesta memòria, el dany miocàrdic és sovint difícil d'identificar clínicament amb els mètodes diagnòstics convencionals.

INTRODUCCIÓ

A finals dels anys 90', el diagnòstic de disfunció miocàrdica es basava en la presència exclusivament de disfunció sistòlica de VE, diagnosticada mitjançant ecocardiografia o bé a través d'altres sistemes invasius, majoritàriament amb CAP. Alguns estudis van intentar relacionar aquest subtipus de disfunció miocàrdica amb majors nivells de troponina (Ammann et al., 2003; Mehta et al., 2004; Turner et al., 1999; ver Elst et al., 2000). Malgrat que es va demostrar que el 100% dels pacients amb FE < 50% presentaven valors elevats de troponina, no tots els pacients amb troponina elevada tenien disfunció sistòlica de VE avaluada per ecocardiografia (Fernandes et al., 1999). A la **Taula 10** es mostra una selecció d'estudis que avaluen la relació entre nivells alts de troponina convencional i disfunció sistòlica de VE.

Estudis posteriors van confirmar la presència de disfunció diastòlica de VE (Bouhemad et al., 2008) i, a més, van demostrar que la sèpsia també pot provocar disfunció de VD (Harmankaya et al., 2013; Pulido et al., 2012); ambdues disfuncions es manifesten associades a un increment dels nivells de troponina convencional.

Existeixen pocs estudis que valorin el valor predictiu de la troponina ultrasensible com un marcador de disfunció miocàrdica associada a sèpsia. Landesberg *et al.* (2012) demostren que en pacients amb sèpsia severa i xoc sèptic, la disfunció sistòlica, la disfunció diastòlica i la combinació d'ambdues es manifesten associades a un increment dels nivells de TnT US i de BNP en sang i que, un cop ajustats pels nivells de creatinina, ambdós marcadors són predictors de mortalitat. Posteriorment, aquest mateixos autors determinen que la disfunció diastòlica del VE i la disfunció del VD, i no la disfunció sistòlica del VE, són les que poden explicar l'associació entre la Tn US i la mortalitat en el xoc sèptic i la sèpsia greu (Landesberg et al., 2014).

Per altra banda, les dades sobre la cinètica de variació dels nivells de troponina en sang al llarg del temps són escasses. Alguns estudis suggereixen que el pic de troponina plasmàtica es relaciona millor amb la disfunció miocàrdica (quan s'avalua la presència de disfunció en global) que el valor de troponina en el moment de l'ingrés (Kim et al., 2019). L'anàlisi en funció del tipus específic de disfunció miocàrdica indica que el pic de troponina està relacionat amb la presència de disfunció sistòlica de VE i amb disfunció de VD, mentre que els nivells de troponina inicial es relacionen amb la disfunció diastòlica de VE (Kim et al., 2019).

Taula 9. Paper de la troponina convencional com a marcador pronòstic de mortalitat.

AUTOR, ANY	n	TIPUS TROPONINA	CUTT-OFF	TIPUS DE PACIENTS	CONCLUSIÓ
Spies et al., 1998	26	T	0,2 mcg/L	Quirúrgics sèptics	Existeix una relació directa entre els nivells de troponina i la mortalitat.
Arlati et al., 2000	31	I	0,5 ng/mL	Xoc hipovolèmic i sèptic	Els nivells de troponina estan directament relacionats amb el grau i durada de la hipotensió, però no amb la mortalitat.
Amman et al., 2001	20	I	0,1 mcg/L	SIRS, sèpsia i xoc sèptic	El 85% dels pacients avaluats tenen nivells elevats de troponina.
Mannam et al., 2004	24	I	1 ng/mL	Sèptics	Existeix una relació directa entre els nivells de troponina i la mortalitat i severitat.
King et al., 2005	128	I	0,7 ng/mL	Mèdics variats*	Els nivells de troponina no són un factor independent de mortalitat als 28 dies.
Babuín et al., 2008	1657	T	0,01 mcg/L	Mèdics variats*	Els pacients amb troponina elevada presenten més mortalitat.
Choon-ngarm et al., 2008	40	T	0,1 ng/mL	SIRS, sèpsia i xoc sèptic	Els pacients amb troponina elevada presenten més mortalitat.
John et al., 2010	598	I	0,06 ng/mL	Sèpsia severa	Relaciona el grup de troponina alta amb major taxa de mortalitat
Tiruvoipati et al., 2012	293	I	0,1 mcg/L	Sèpsia severa	La troponina no és un predictor independent de mortalitat.
Innocenti et al., 2014	135	T	No especificat	Sèpsia severa i xoc sèptic	L'escala SOFA, però no els nivells de troponina, és un predictor de mortalitat.

Abreviacions: SIRS: síndrome inflamatòria de resposta sistèmica, SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment. * Els pacients mèdics variats inclouen tant pacients sèptics com no sèptics (intoxicacions, insuficiència respiratòria, patologies neurològiques o gastrointestinals vàries, entre d'altres).

Taula 10. Estudis destacats que avaluen la troponina convencional com a marcador de disfunció sistòlica de VE.

AUTOR, ANY	n	TIPUS TROPONINA	CUTT-OFF	TIPUS DE PACIENTS	CONCLUSIÓ
Fernandes et al., 1999	10	I	0,6 ng/mL	Sèptics	La troponina detecta dany miocàrdic, el qual no és sempre diagnosticat a través de la FE (%).
Tumer et al., 1999	15	I	0,4 ng/mL	Compara grup de xoc sèptic (n=9) amb grup control (n=6)	Existeix una correlació negativa entre LVSWi baix i nivells elevats de troponina.
Ver elst et al., 2000	46	I + T	0,4 mcg/L + 0,1 mcg/L	Xoc sèptic	Existeix una relació entre disfunció miocàrdica i nivells de elevats de troponina I, que és més sensible que la troponina T.
Ammann et al., 2003	58	I + T	0,1 mcg/L (les dues)	Mèdics variats*	Els pacients amb troponina elevada tenen major mortalitat i FE (%) més baixa.
Mehra et al., 2004	37	I	1 ng/mL	Xoc sèptic	Es relaciona el grup amb troponina més elevada amb menor FE (%), major mortalitat, major requeriment de suport vasoactiu i major gravetat.

Abreviacions: LVSWi: *Left ventricular systolic work index* *Els pacients mèdics variats inclouen tant pacients sèptics com no sèptics (intoxicacions, insuficiència respiratòria, patologies neurològiques o gastrointestinals vàries, entre d'altres).

Així doncs, la bibliografia mostra una gran heterogeneïtat de resultats, de manera que no queda clar si l'increment dels nivells sèrics de troponina té alguna relació amb un subtipus concret de disfunció o bé amb varis.

Un dels punts claus en la recerca relacionada amb la troponina, tant si s'utilitzen les tècniques d'anàlisi convencional com les tècniques d'anàlisi ultrasensible, és conèixer i avaluar l'existència d'un punt de tall òptim o *cutt-off* que determini la presència de disfunció miocàrdica. A més, seria de gran interès conèixer la cinètica d'alliberament de la troponina al llarg de les hores/dies a fi de determinar si un *delta* de troponina podria constituir una eina útil i eficaç en el diagnòstic i pronòstic dels pacients crítics sèptics. De fet, són pocs els estudis que s'han dut a terme en aquest sentit. *Mehta et al* (2004) proposen diferents punts de tall de troponina I per predir la mortalitat en pacients sèptics, i demostren que existeix una estreta relació entre aquests punts de tall i la capacitat predictiva de mortalitat. Altres autors suggereixen que el valor predictiu de la troponina I no només és dependent del punt de tall, sinó també del temps, de manera que el seguiment seriat dels nivells de troponina milloren la seva capacitat predictiva, augmentant tant la sensibilitat com l'especificitat (Yucel et al., 2008). La concentració de troponina T en sang també varia al llarg del temps, de manera que els nivells a l'ingrés estan directament relacionats amb una major mortalitat, mentre que el valor *delta* a les 0-6 h no incrementa el seu valor pronòstic (Vallabhajosyula, Sakhuja, et al., 2017). Val a dir doncs, que tot i que no es coneix en profunditat la cinètica d'alliberament de la troponina en els pacients sèptics, és probable que sigui necessari fer un seguiment durant, com a mínim, més enllà de les primeres 6 h després de l'ingrés a fi d'obtenir una estimació fiable del patró de variació de la troponina T en pacients amb xoc sèptic.

Així doncs, de forma conjunta, aquests estudis semblen indicar que l'anàlisi de la cinètica d'alliberament de la troponina, tant de troponina T com de troponina I, pot constituir un paràmetre clínic de gran rellevància per al diagnòstic i tractament dels pacients sèptics.

II. Pèptid natriurètic cerebral

El pèptid natriurètic cerebral o pèptid natriurètic tipus B (BNP) és un polipèptid de 32 aminoàcids secretat pels ventricles en resposta a un estirament dels cardiomiòcits, és a dir, a un increment de la càrrega de volum. En general, l'anàlisi dels nivells de BNP és fonamental en la detecció, diagnòstic i pronòstic de la insuficiència cardíaca, per bé que es desconeix quin és el seu valor diagnòstic o pronòstic en el context de la sèpsia (Maeder et al., 2006).

El BNP té propietats vasodilatadores i natriurètiques ja que augmenta la taxa de filtració glomerular renal, atès que estimula l'excreció de sodi i inhibeix la secreció de l'aldosterona (Olivo et al., 2006). Això provoca una reducció de la pressió sanguínia i la precàrrega ventricular a causa de la vasodilatació i la supressió de l'activitat simpàtica (Olivo et al., 2006). Els mecanismes d'alliberament del BNP en la sèpsia estan relacionats amb la vasodilatació ventricular, ressuscitació de volum i desregulació genètica del BNP, que es desenvolupa de forma secundària a l'acció de lipopolisacàrids i citocines (Olivo et al., 2006).

Alguns autors proposen que el BNP pot actuar com a biomarcador pronòstic de mortalitat en la sèpsia en relació a la presència de dany miocàrdic (Brueckmann et al., 2005; Khoury et al., 2017; Landesberg et al., 2012; Masson et al., 2016; McLean et al., 2007; Mokart et al., 2007; Singh et al., 2017; Yucel et al., 2008), per bé que no hi ha unanimitat (Papanikolaou et al., 2014). Tot i així, el BNP augmenta en una gran varietat de condicions patològiques del cor, de manera que no aporta especificitat per distingir-les entre elles (McLean et al., 2003, 2008).

Tanmateix, el seu paper diagnòstic en la disfunció miocàrdica associada a la sèpsia també és controvertit. Així doncs, la majoria d'estudis indiquen que l'increment dels nivells de BNP està correlacionat amb la disfunció sistòlica de VE (Charpentier et al., 2004; Post et al., 2008; Turner et al., 2011; Wittayachamnankul et al., 2016), tot i que alguns autors consideren que és un biomarcador de disfunció diastòlica de VE (Landesberg et al., 2012), mentre que d'altres afirmen que és un biomarcador de disfunció de VD (Papanikolaou et al., 2014). Fins i tot, alguns autors no observen cap correlació entre la disfunció miocàrdica i l'increment dels nivells de BNP (Tung et al., 2004). Per altra banda, tampoc no sembla que l'aclariment de BNP pugui ser una

eina que contribueixi a millorar el maneig i/o pronòstic dels pacients sèptics (Papanikolaou et al., 2014; Pirracchio et al., 2007), ni que el punt de tall de BNP pugui ser utilitzat com un marcador eficaç de mortalitat en pacients sèptics (Vallabhajosyula et al., 2020).

III. Osmolalitat plasmàtica

L'aigua corporal total representa aproximadament un 60% del pes de l'organisme, i es distribueix majoritàriament en dos compartiments: dos terços en el compartiment intracel·lular i un terç en el compartiment extracel·lular; el compartiment extracel·lular comprèn l'espai intersticial i l'espai intravascular en una proporció de 1:4. Els compartiments intra i extracel·lulars estan separats entre sí per les membranes plasmàtiques, les quals es caracteritzen per ser semipermeables, de manera que afavoreixen l'intercanvi de soluts i aigua lliure entre el citosol i el medi extracel·lular. És interessant destacar que la major part de l'aigua de l'espai intersticial està associada a les glicoproteïnes i glicosaminoglicans de la matriu extracel·lular; això fa que es trobi en forma de gel, i per tant, la seva mobilitat és limitada (Guillen et al., 2013; Hall, 2020d).

En condicions d'estabilitat, els líquids i soluts no estan distribuïts de forma estàtica entre els compartiments. L'intercanvi d'aigua entre els espais intracel·lular i extracel·lular està controlat per la pressió osmòtica exercida pels soluts a ambdós costats de la membrana plasmàtica. Els ions intracel·lulars més importants són el potassi, el magnesi i els fosfats, mentre que el medi extracel·lular és ric en ions sodi i clor; finalment, l'anió bicarbonat és present en ambdós compartiments, per bé que és més abundant en el compartiment extracel·lular (Guillen et al., 2013; Hall, 2020c; Leache et al., 2013).

La concentració de soluts d'una solució s'expressa en osmols per Kg d'aigua, i en aquest cas es refereix com a osmolalitat, o en osmols per litre de solució, referint-se com a osmolaritat. En la pràctica clínica l'osmolalitat i l'osmolaritat s'utilitzen de forma indistinta ja que les diferències entre ambdues mesures són despreciables (Hall, 2020c). L'osmolalitat equival a la relació de l'osmolaritat entre 0,93.

INTRODUCCIÓ

El desplaçament de l'aigua entre els compartiments intra- i extracel·lulars del cos humà està determinat principalment per la diferència d'osmolalitat del sodi, glucosa i la urea a cadascun dels costats de la membrana plasmàtica. Quan l'osmolalitat d'un compartiment disminueix, l'aigua es desplaça en direcció al compartiment de major osmolalitat, amb la finalitat d'igualar les diferències d'osmolalitat entre ambdós costats de la membrana plasmàtica (Delgadillo et al., 2013; Hall, 2020c).

L'osmolalitat extracel·lular s'ha de mantenir estable entre 275 i 295 mOsm/Kg (Fazekas et al., 2013), independentment de la ingesta d'aigua i soluts. Petits increments de l'osmolalitat detectats a nivell dels osmoreceptors hipotalàmics s'acompanyen de ràpids increments de vasopressina i de l'aparició de la sensació de set (Ishikawa & Schrier, 2003; Schrier, 2008). La vasopressina s'uneix a diferents receptors, produint vasoconstricció, hipercoagulabilitat, retenció d'aigua a nivell renal i un augment de l'adrenèrgia (Hussain et al., 2007). Quan es produeix una disminució d'osmolalitat, el sistema respon suprimint la secreció de vasopressina, resultant en una disminució de la reabsorció d'aigua en els túbuls renals i en una excreció de l'excés d'aigua (**Taula 11**).

Tot i que l'equilibri osmòtic corporal està regulat principalment per la vasopressina, les cèl·lules disposen de diferents mecanismes per a compensar l'efecte d'un entorn hiperosmòtic i restaurar l'equilibri, com (Brocker et al., 2012): 1) l'activació de canals no selectius per a cations, que faciliten l'entrada de sodi per tal d'equilibrar l'osmolalitat de l'interior de la cèl·lula; de tota manera, les alteracions en aquests canals poden provocar desequilibris iònics severos; 2) la síntesi d'osmolits, és a dir, de petites molècules orgàniques que són osmòticament actives i que contribueixen a regular l'osmolalitat intracel·lular; 3) la inducció de l'expressió de determinats tipus de canals aquaporina (AQP) per a facilitar el flux de l'aigua; 4) la reorganització del citoesquelet per mantenir el volum cel·lular; 5) l'activació d'enzims antioxidants per a contrarestar l'augment de ROS i l'estrès oxidatiu; i 6) l'activació de processos de degradació autofàgica.

La hiperosmolalitat plasmàtica o estrès hiperosmòtic s'ha associat amb una important resposta inflamatòria, un augment en la producció de ROS, l'aparició de resistència a la insulina i trastorns metabòlics, cardiovasculars i renals, així com amb un major risc de mortalitat. S'ha determinat que tot aquest conjunt d'alteracions

està directament relacionat amb la disfunció de les proteïnes cel·lulars com a conseqüència de la deshidratació cel·lular provocada per la hiperosmolalitat del medi extern. Aquesta deshidratació afecta l'estructura i funció de les proteïnes i enzims cel·lulars (Wang et al., 2018), disminuint l'activitat metabòlica i la taxa de transcripció i traducció gènica, i generant alteracions en la cadena de transport mitocondrial i en el patró organitzatiu del citoesquelet (Brocker et al., 2012; Burg et al., 2007).. El nivell de dany cel·lular és proporcional al grau de desequilibri osmòtic, de manera que el dany acumulat desencadena l'apoptosi o mort cel·lular programada (Lang, 2007). Així doncs, s'ha descrit que l'aigua citosòlica s'uneix a les molècules de glicògen i assegura una bona disponibilitat de nutrients, optimitza l'ús dels recursos energètics i promou l'anabolisme. El dèficit d'aigua intracel·lular redueix doncs la disponibilitat de nutrients i conseqüentment, promou el catabolisme intracel·lular. La relació entre el contingut d'aigua extracel·lular respecte del contingut intracel·lular és doncs un indicador de l'estat d'hidratació cel·lular.

Taula 11. Receptors i efectes de la vasopresina.

RECEPTOR	LLOC D'ACCIÓ	EFFECTE
V1	Múscul llis vascular	Vasoconstricció
	Plaquetes	Hipercoagulabilitat
	Fetge	
	Ronyó	
	Melsa	
	Escorça suprarrenal	
	Òrgans reproductors	
V2	Escorça renal	Antidiuresi
	Túbuls col·lectors medul·la renal	
V3 (V1b)	Hipòfisi anterior	Alliberament ACTH

Abreviacions: ACTH: hormona adrenocorticotròpica; V1: receptors de vasopressina tipus 1, V2: receptors de vasopressina tipus 2, V3: receptors de vasopressina tipus 3. *Font:* Modificat de (Hussain et al., 2007).

Estudis recents realitzats en pacients amb sèpsia suggereixen que les alteracions en l'osmolalitat plasmàtica es produeixen per una desregulació en l'activitat de les

INTRODUCCIÓ

AQPs (Rump & Adamzik, 2018). Les AQPs constitueixen una família de 13 proteïnes de membrana que són essencials per a la regulació del flux d'aigua i ions en la cèl·lula. S'ha determinat que les AQPs 3, 5 i 9 podrien tenir un paper en la regulació de la migració de cèl·lules immunes durant la sèpsia. Per altra banda, s'ha suggerit que en la sèpsia es produeixen alteracions en l'expressió d'alguns tipus d'AQPs, les quals afectarien de forma específica a determinats òrgans diana i provocarien efectes perjudicials per l'hoste (Rump & Adamzik, 2018). Més concretament, es produeix una expressió anòmala de l'AQP1 i AQP5 al teixit pulmonar, de l'AQP4 al cervell i de l'AQP2 al ronyó (Rump & Adamzik, 2018); de tota manera, es desconeix quina és la base fisiològica i molecular de l'alteració del patró d'expressió d'aquestes AQPs.

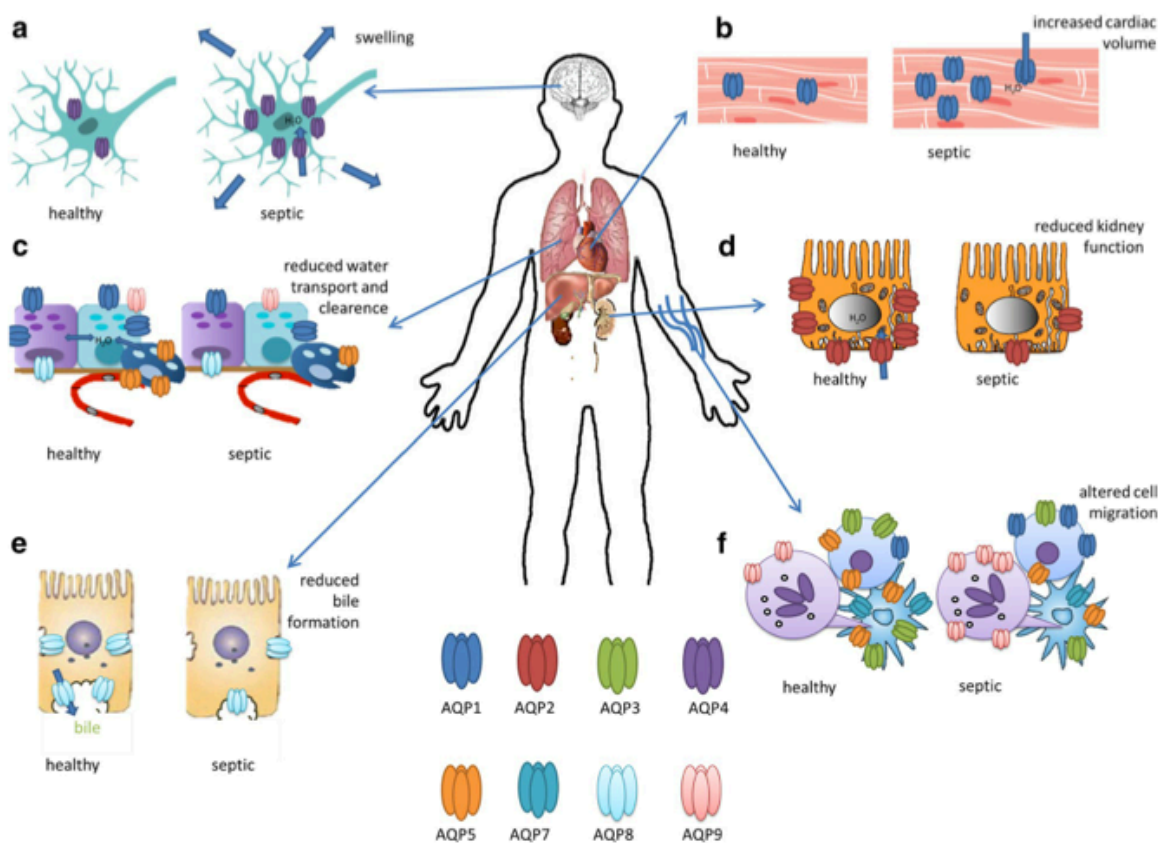


Figura 38. Efectes clínics de la desregulació dels diferents tipus d'aquaporina en la sèpsia. Aquesta desregulació pot provocar (a) edema cerebral, (b) increment del volum cardíac, (c) alteració en el transport de l'aigua intracel·lular, (d) deteriorament de la funció renal, (e) descens de la producció de bilis i (f) alteració de la migració cel·lular. Font: Extret de (Rump & Adamzik, 2018).

Alguns efectes clínics secundaris a l'increment de l'osmolalitat plasmàtica són l'edema cerebral, l'increment del volum cardíac, el deteriorament de la funció renal,

el descens en la producció de bilis, entre d'altres (Rump & Adamzik, 2018) (**Figura 38**). El paper de les AQP's en l'etiopatogènia de la disfunció miocàrdica no ha estat del tot descrit, per bé que alguns estudis realitzats en models animals suggereixen que, per exemple, l'AQP1 pot ser rellevant en la fisiologia de la miocardiopatia sèptica ja que estaria relacionada amb la disfunció mitocondrial, prèviament descrita en aquesta memòria (Cimolai et al., 2015; Flynn et al., 2010; Madonna et al., 2012; Montiel et al., 2014; Rudiger & Singer, 2007).

L'osmolalitat plasmàtica s'ha identificat també com un biomarcador de mortalitat en diverses patologies d'origen cardiològic (Kaya et al., 2017; Rohla et al., 2014; Tatlisu et al., 2017) i neurològic (Bhalla et al., 2000; Nag et al., 2012). També s'ha comprovat que els pacients admesos als Serveis d'Urgències i Emergències que presenten valors d'osmolalitat per sobre del rang de normalitat tenen un major risc de morir que aquells amb valors normals. De tota manera, l'osmolalitat plasmàtica no és un predictor independent de mortalitat per sí mateix, sinó que precisa de la seva combinació amb altres predictors (Nicholson et al., 2012). En pacients crítics, els valors d'osmolalitat plasmàtica per sobre de 300 mmol/L es relacionen amb una major mortalitat (Eklund, 2007; Gründling et al., 2007; Holtfreter et al., 2006; Shen et al., 2017).

2.3.3. Altres tècniques diagnòstiques

La disfunció miocàrdica es pot avaluar a través de diversos instruments diagnòstics, a més de l'ecocardiografia que ha estat àmpliament revisada en aquesta memòria i que constitueix la base de la recerca que s'ha dut a terme en aquesta tesi. A continuació, es descriuen les més importants.

El **catèter d'artèria pulmonar (CAP) o catèter de Swan Ganz** constitueix un mètode de monitoratge invasiu que requereix de la col·locació d'un catèter des d'un accés venós central fins als capil·lars pulmonars (Chatterjee, 2009). A través d'aquest monitoratge, s'obté el valor de la pressió de l'artèria pulmonar tant sistòlica (PAPs), diastòlica (PAPd) com mitja (PAPm) i d'enclavament, també anomenada pressió capil·lar pulmonar (PCP). També s'obtenen valors relacionats directament amb la contractilitat cardíaca, com són la GC a través de la termodilució

INTRODUCCIÓ

transpulmonar. Aquesta termodilució es realitza injectant un indicador (habitualment sèrum isotònic fred) a través de la llum del catèter venós central, que té un sensor de temperatura extern (Monnet & Teboul, 2017). Un cop la injecció passa al torrent sanguini, el termistor del catèter arterial detecta les variacions de la temperatura generant la corba de termodilució (equació de *Stewart-Hamilton*) i inferint la GC. Algunes de les limitacions a destacar d'aquesta tècnica són, per una banda, que el valor obtingut de la despesa cardíaca pot infraestimar-se en presència de regurgitació tricúspide significativa, i que la seva col·locació està contraindicada en estenosis tricúspide o pulmonar, pacients portadors de pròtesis en aquestes localitzacions, presència de masses intracavitàries dretes, al·lèrgia al làtex o casos de tetralogia de Fallot (Pereyra & Bilbao, 2017).

Els valors derivats del CAP i que poden relacionar-se amb la contractilitat cardíaca són:

- **Despesa cardíaca (GC)/Índex cardíac (IC):** La GC no és un estimador pur de contractilitat ja que està influenciada per la precàrrega i la postcàrrega (Ochagavía et al., 2012). Es tracta, doncs, d'un estimador de la funció cardíaca global. La GC resulta del producte entre VS i FC. L'IC és el valor de GC indexat per superfície corporal.
- **Left ventricular stroke work index (LVSWi):** És un índex de treball sistòlic de VE, dependent de precàrrega i independent de postcàrrega. S'obté a partir de la fórmula (**Figura 39**):

$$\text{LVSWi} = 1,36 (\text{PAM} - \text{PCP}) \times \text{IVS}/100$$

Figura 39. *Fórmula del Left Ventricular stroke work index.* PAM és la pressió arterial mitja, PCP és la pressió capil·lar pulmonar i IVS és l'índex de volum sistòlic. El seu rang de normalitat oscil·la entre 50 i 62 g.m/m² (Ochagavía et al., 2012; Turner et al., 1999).

- **Right ventricular stroke work index (RVSWi):** Poc utilitzat en la pràctica clínica diària. S'obté de la fórmula (**Figura 40**):

$$\text{RVSWi} = 1,36 (\text{PAPm} - \text{PVC}) \times \text{IVS}/100$$

Figura 40. *Fórmula del Right Ventricular stroke work index.* PAPm és la la pressió arterial pulmonar mitja, PVC és la pressió venosa central i IVS és l'índex de volum sistòlic. S'ha establert que el seu valor de normalitat es troba entre 7,9 i 9,7 g.m/m² (Ochagavía et al., 2012).

- **Cardiac Power o Cardiac Work index (CWi):** Aquest és un índex, precàrrega dependent i postcàrrega independent, que s'obté del producte entre el flux i la pressió generats pel cor. Es calcula mitjançant la fórmula (**Figura 41**):

$$CWi = PAM \times IC \times 0,0022$$

Figura 41. Fórmula del Cardiac Power index. PAM és la pressió arterial mitja i IC és l'índex cardíac. El seu valor normal està entre 0,5-0,7 W/m² (Ochagavía et al., 2012).

- **Afterload related cardiac performance (ACP):** Es pot definir com la relació entre la GC mesurada (en situació de sèpsia per exemple) i la GC prevista en condicions normals multiplicada per 100. D'aquesta manera, s'infereix en certa manera la capacitat que té el cor per mantenir la GC en condicions de RVS baixes i mantenir una adequada PAM. Aquesta és una mesura que es calcula a partir de la fórmula (**Figura 42**). El seu valor de normalitat és > 80%. Avaluat ja des de fa anys com a factor independent de mortalitat en pacients sèptics (Werdan et al., 2011; Wilhelm et al., 2013), segueix en l'actualitat considerat com un bon predictor de disfunció miocàrdica en aquest tipus de pacients (Chen et al., 2021).

$$ACP = 100 \times GC / (560,68 \times ((PAM-PVC) \times 80 / GC))^{-0,645}$$

Figura 42. Fórmula de l' Afterload related cardiac performance. GC és la despesa cardíaca, PAM és la pressió arterial mitja i PVC és la pressió venosa central.

El **Sistema Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO®)** és un monitoratge hemodinàmic que calcula la despesa cardíaca a partir de l'anàlisi del contorn de l'ona de pols mitjançant termodilució transpulmonar. A través d'aquest mètode, s'infereixen diferents paràmetres útils en la valoració de la funció sistòlica de VE. A diferència del CAP, que mesura pressions, el sistema PiCCO® mesura volums. Els paràmetres més destacats són el volum telediastòlic global (VTDG o GEDV), l'índex de funció cardíaca (IFC), la fracció d'ejecció global (FEG) o el ja mencionat dP/dT màxim. Cal indicar que d'aquest monitoratge també s'obtenen paràmetres de valoració de resposta a volum, com la VPP o VVS, a través de l'anàlisi continu de l'ona de pols. Un dels inconvenients del sistema PiCCO® és que els valors obtinguts no són vàlids en presència d'arrítmies ni en pacients en respiració espontània, ja que les

INTRODUCCIÓ

corbes d'interpretació requereixen de la presència de ritme sinusal, és a dir, que totes les corbes obtingudes siguin similars, i de la manca de col·laboració del pacient (Martín Vivas et al., 2008).

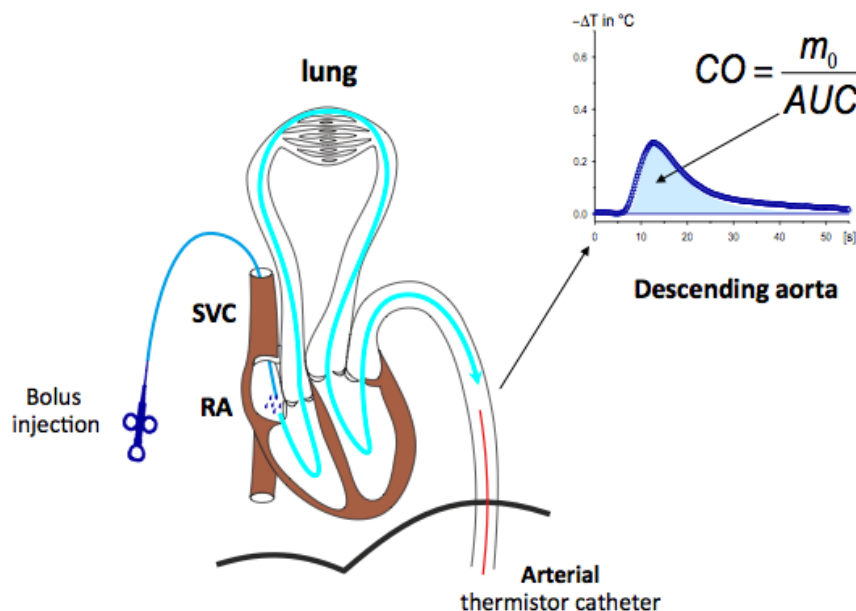


Figura 43. Concepte de termodilució. L'administració d'un bolus de sèrum fred a través d'un catèter venós central passa a través de l'aurícula dreta, ventricle dret, circulació pulmonar i d'aquesta a cavitats esquerres i circulació sistèmica a través de l'aorta descendent, detectant a través d'un termistor al catèter arterial un canvi de temperatura que produeix una ona de pols i s'acaba inferint la despesa cardíaca. *Abreviacions:* ΔT: descens de la temperatura de la sang, °C: graus Celsius, AUC: àrea sota la corba de termodilució, CO: Despesa cardíaca, m_0 : quantitat de sèrum fred injectat en el moment de la injecció (t_0), que es correspon a la temperatura de la sang menys la temperatura del sèrum injectat multiplicat pel volum injectat menys el volum d'espai mort del catèter, SVC: vena cava superior, RA: aurícula dreta. *Font:* Extret de (Teboul et al., 2016).

La **ressonància magnètica cardíaca** és molt útil en pacients crònics ja que proporciona una avaluació més precisa i detallada del ventricle dret, però no té utilitat en pacients crítics (Vieillard-Baron et al., 2018).

L'**acoblament ventriculo-arterial** és la relació entre l'elastància arterial i l'elastància ventricular (E_a/E_{es}). Quan aquesta relació té el valor 1 ($FE=50\%$), es considera que l'acoblament és òptim. En el context de disfunció ventricular, l' E_{es} està disminuïda i l' E_a elevada, de manera que la relació és > 1 , la qual infereix una $FE < 50\%$. L'elastança ventricular és un paràmetre de referència ja que pràcticament és independent de les condicions de càrrega. Tot i així, precisa de monitoratge

invasiu amb CAP i de la generació de diferents bucles de pressió-volum, i això fa que actualment el seu ús estigui pràcticament restringit a models animals. Malgrat alguns intents per combinar l'acoblament ventriculo-arterial amb determinacions ecocardiogràfiques, però malgrat aquesta possibilitat, les maniobres necessàries no són aconsellables en pacients inestables ja que cal administrar fàrmacs com la dobutamina o el propranolol (Ochagavía et al., 2012).

2.4. Incidència i pronòstic

Disfunció sistòlica del ventricle esquerre (VE)

La incidència de la disfunció sistòlica del VE en pacients amb xoc sèptic mostra una gran variabilitat en funció dels estudis (**Taula 12**), de manera que pot variar des d'un 14% (Sato et al., 2016) a un 60% (Vieillard-Baron et al., 2008).

Aquesta gran variabilitat entre estudis pel que fa a la incidència de la disfunció sistòlica de VE està determinada per (Ehrman et al., 2018; Huang et al., 2013; Ouellette & Shah, 2014; Vieillard-Baron, 2011): 1) la manca de definició universal de disfunció miocàrdica; 2) les diferències de criteris en la definició de xoc sèptic; 3) les característiques de la població a estudi; 4) les característiques de l'estudi pel que fa als tipus de tractaments administrats, les tècniques diagnòstiques i punts de tall utilitzats en cada paràmetre, o la mida mostral; 5) la dependència de la precàrrega i/o la postcàrrega de molts paràmetres diagnòstics de disfunció; 6) el període de temps en el que es fan les avaluacions; i 7) la diversitat de criteris d'exclusió, la manca d'homogeneïtat en els grups de pacients que es comparen, i els factors confusors, sobretot, la presència de valvulopaties severes.

Alguns estudis previs han demostrat que el període de temps òptim per avaluar la presència de disfunció miocàrdica és durant les primeres 72 h d'evolució (Repressé et al., 2013; Vieillard-Baron, 2011). Les valoracions fetes en les primeres 6 o 12 h o, fins i tot, en les primeres 24 h mostren una incidència inferior a la real (**Figura 44**) (Repressé et al., 2013; Vieillard-Baron, 2011).

En la majoria d'estudis realitzats fins ara, la disfunció sistòlica de VE no s'associa a una major mortalitat hospitalària ni tampoc passats 30 dies posteriors a l'alta. De

INTRODUCCIÓ

fet, alguns estudis inicials associaven la presència de disfunció sistòlica de VE amb una major supervivència (Jardin et al., 1999; Parker, 1984). De tota manera, la majoria d'estudis posteriors van demostrar que no existeixen diferències entre grups de pacients supervivents i no supervivents en relació a la FE (Etchecopar-Chevreuil et al., 2008; Furian et al., 2012; Pulido et al., 2012; Vieillard-Baron et al., 2008), per bé que algun treball aïllat sí que correlaciona una baixa FE amb una major mortalitat (Prabhu, 2015).

Taula 12. *Estudis amb percentatge d'incidència de disfunció sistòlica de VE.*

AUTOR, ANY	n	INCIDÈNCIA	VE DILATAT (%)	CONCLUSIÓ
<i>Parker et al., 1984</i>	20	65,0%	100%	No relacionat amb mortalitat
<i>Vieillard-Baron et al., 2001</i>	40	17,5%		
<i>Vieillard-Baron et al., 2003</i>	183	35,0%		
<i>Etchecopar et al., 2008</i>	35	46,0%	11%	La disfunció és reversible. No diferències en mortalitat
<i>Vieillard-Baron et al., 2008</i>	67	60,0%		No diferències en mortalitat
<i>Bouhemad et al., 2009</i>	54	50,0%	30%	Per haver-hi dilatació hi ha d'haver FE baixa
<i>Pulido et al., 2012</i>	106	27,0%		No relacionat amb mortalitat
<i>Furian et al., 2012</i>	45	35,6%		No relacionat amb mortalitat
<i>Sanfilippo et al., 2015</i>	636	29,6%		No relacionat amb mortalitat
<i>Prabhu et al., 2015</i>	66	43,7%		Relacionat amb mortalitat
<i>Sato et al., 2016</i>	210	13,8%		No relacionat amb mortalitat
<i>Boissier et al., 2017</i>	132	22,0%		Amb GLPS la incidència augmenta al 73%. No relacionat amb mortalitat.

Abreviacions: FE: fracció d'ejecció, GLPS: *global longitudinal peak systolic strain*, VE: ventricle esquerre.

Per altra banda, la incorporació del *doppler* tissular aporta resultats coherents als obtinguts amb la FE, per bé que emprant aquesta tecnologia s'obté que els pacients que sobreviuen tenen valors inferiors d'ona S' mitral (7,8 respecte 11 cm/seg), i que els valors de FE no difereixen entre pacients supervivents i no supervivents (Weng et al., 2012). Aquests resultats indiquen que el *doppler* tissular té més precisió diagnòstica que la FE clàssica (Weng et al., 2012).

Diversos metanàlisis han demostrat que els pacients amb FE baixa o bé amb el VE dilatat tenen una major supervivència, per bé que els diàmetres no indexats de VE (que serien valors més consistents) són superiors en els pacients supervivents

respecte als no supervivents (Huang et al., 2013), i que la presència de disfunció miocàrdica sistòlica del VE, valorada a partir d'una FE baixa, no es relaciona amb una major mortalitat (Sanfilippo et al., 2015; Sevilla Berrios et al., 2014).

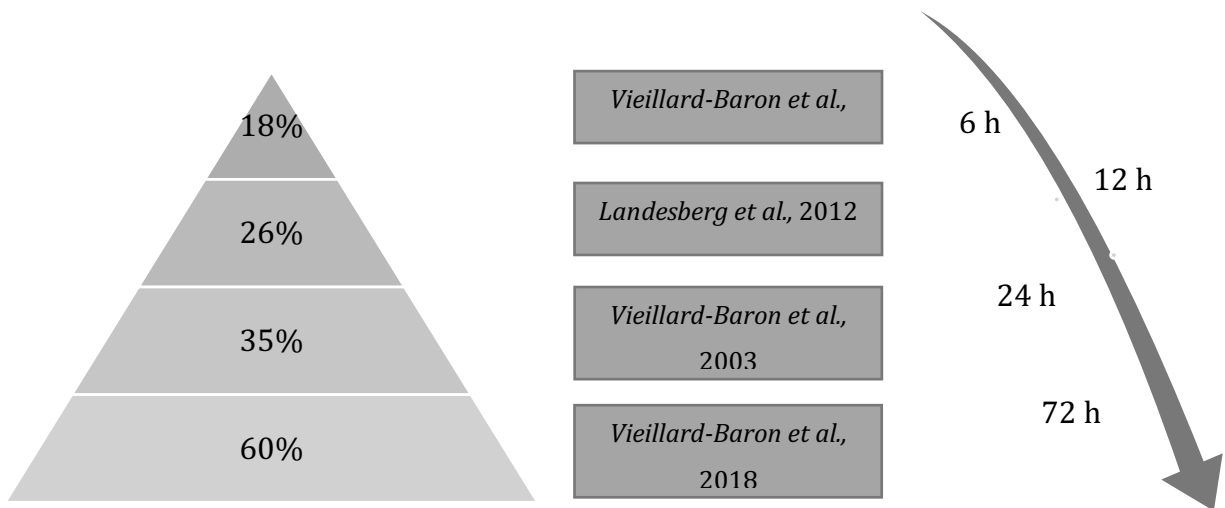


Figura 44. *Efecte del temps en el diagnòstic i incidència de la disfunció sistòlica de VE.* La incidència s'incrementa a mesura que s'allarga el període de temps de diagnòstic, essent l'interval òptim de 72 h. *Font:* Modificat de (Repressé et al., 2013).

Actualment, i com ja s'ha explicat prèviament en aquesta memòria, s'han desenvolupat noves tècniques ecocardiogràfiques, entre les que destaquen el GLPS, la qual permet valorar la funció global del VE d'una forma molt més precisa que els mètodes convencionals (Sanfilippo et al., 2018). Utilitzant aquesta tècnica alguns autors descriuen que els valors baixos de GLPS s'associen a una major mortalitat (Chang et al., 2015; Kalam et al., 2014; Palmieri et al., 2015), mentre que d'altres no confirmen aquesta relació (Boissier et al., 2017; De Geer et al., 2015; Orde et al., 2014; Zaky et al., 2016).

En definitiva, avui dia encara no s'ha demostrat que existeixi una relació directa entre mortalitat i presència de disfunció sistòlica de VE en pacients sèptics (Jeong et al., 2018; Sato et al., 2016).

INTRODUCCIÓ

Taula 13. *Estudis amb percentatge d'incidència de disfunció diastòlica de VE.*

AUTOR, ANY	n	INCIDÈNCIA	CONCLUSIÓ
<i>Etchecopar et al., 2008</i>	35	20%	La disfunció és reversible.
<i>Bouhemad et al., 2008</i>	54	50%	La disfunció diastòlica en supervivents es va resoldre quan es van normalitzar els nivells de troponina I.
<i>Sturgess et al., 2010</i>	21	57%	E/E' és predictor independent de supervivència hospitalària, millor que els biomarcadors cardíacs.
<i>Brown et al., 2012</i>	78	36%	El Grau I de disfunció diastòlica es relaciona amb major mortalitat.
<i>Landesberg et al., 2012</i>	262	38%	E' baixa és el predictor més potent de mortalitat.
<i>Pulido et al., 2012</i>	106	37%	No relacionat amb mortalitat.
<i>Rolando et al., 2015</i>	60	84%	E/E' i el SOFA score són predictors independents de mortalitat.
<i>González et al., 2016</i>	223	31%	Tendència a tenir major disfunció diastòlica en pacients no-supervivents.

Abreviacions: SOFA: *Sepsis-related Organ Failure Assessment*.

Disfunció diastòlica del ventricle esquerre (VE)

La incidència de la disfunció diastòlica del VE, mesurada en la major part dels estudis mitjançant ecocardiografia, presenta una gran variabilitat en funció dels paràmetres ecocardiogràfics escollits (Ehrman et al., 2018). Avui dia, el paràmetre més emprat per al diagnòstic de disfunció diastòlica és l'ona E' mitral, a través de la tècnica *doppler* tissular (Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012). Prèviament s'havia utilitzat el *doppler* mitral i la relació entre les ones E i E' mitral i la velocitat de propagació de l'ona E mitral (Bouhemad et al., 2008; Brown et al., 2012; Rolando et al., 2015; Sturgess et al., 2010). Aquesta gran diversitat de paràmetres i els valors diagnòstics emprats al llarg dels anys, així com la diversitat de factors que poden alterar els resultats d'aquestes mesures, fan que la incidència d'aquesta disfunció variï entre el 20 i el 84%, en funció dels autors (**Taula 13**). En l'estudi de metanàlisi publicat recentment, *Sanfilippo et al. (2015)* (Sanfilippo et al., 2015) obtenen que en pacients amb xoc sèptic la incidència de la disfunció diastòlica de VE és d'un 50%.

Taula 14. *Estudis amb percentatge d'incidència de disfunció de VD.*

AUTOR, ANY	n	INCIDÈNCIA	CONCLUSIÓ
<i>Vieillard-Baron et al., 2001</i>	40	32,5%	
<i>Vieillard-Baron et al., 2003</i>	40	32,0%	
<i>Vieillard-Baron et al., 2008</i>	67	24,0%	No diferències en mortalitat
<i>Pulido et al., 2012</i>	106	31,0%	No relacionat amb mortalitat.
<i>Furian et al., 2012</i>	45	31,8%	Relacionat amb mortalitat.
<i>Gajanana et al., 2015</i>	120	68,3%	TAPSE < 2,4 cm augmenta la mortalitat
<i>Vallabhajosyula et al., 2017</i>	388	55,2%	Relacionat amb mortalitat a llarg plaç

Abreviacions: TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*.

En general, la disfunció diastòlica del VE es relaciona amb una major mortalitat en pacients sèptics (Landesberg et al., 2012; Sanfilippo et al., 2015), malgrat que, en alguns estudis no s'observa un increment de la taxa de mortalitat en els pacients amb disfunció diastòlica de VE (Etchecopar-Chevreuril et al., 2008; Pulido et al., 2012; Sturgess et al., 2007).

Disfunció del ventricle dret (VD)

En pacients amb sèpsia, la incidència de la disfunció del VD mostra també una gran variabilitat segons els estudis, amb valors que van del 24 al 68% (**Taula 14**) (Ehrman et al., 2018; Grignola & Domingo, 2017; Sanz et al., 2019; Vieillard-Baron et al., 2018, 2020).

La correlació entre la disfunció del VD i la mortalitat és poc clara. Malgrat que alguns estudis conclouen que no hi ha diferències en la funció i la mida del VD entre pacients supervivents i no supervivents (Huang et al., 2013; Pulido et al., 2012), altres estudis descriuen un increment de la mortalitat en pacients sèptics amb disfunció de VD (Furian et al., 2012; Gajanana et al., 2015; Landesberg et al., 2014; Vallabhajosyula, Kumar, et al., 2017).

2.5. Tractament i maneig

El tractament de la miocardiopatia sèptica ha de basar-se fonamentalment en el maneig de la sèpsia i de les causes d'aquesta (Evans et al., 2021). Algunes de les consideracions específiques que cal tenir en compte en funció del tipus de disfunció miocàrdica es detallen a continuació.

Per al diagnòstic de la disfunció sistòlica del VE cal valorar la resposta a volum del pacient sèptic (Aneman & Vieillard-Baron, 2016; Kakihana et al., 2016; Vieillard-Baron, 2011) i assegurar que es realitza el diagnòstic un cop està correctament ressuscitat. També cal tenir present que la precàrrega no està elevada a causa de la venoplègia del quadre clínic, pel que és de vital importància conèixer en quina zona de la corba de *Frank-Starling* es troba el pacient, i evitar administrar més fluids si està a la zona de precàrrega-independència. Cal tenir en compte que la disfunció miocàrdica pot aparèixer al llarg de les primeres 72 h des de l'insult sèptic (Vieillard-Baron, 2011). També cal valorar l'administració d'un fàrmac inotròpic, com pot ser la dobutamina, sempre que la volèmia sigui l'òptima. La dobutamina no està exempta d'efectes adversos com la taquicàrdia o la immunosupressió i, fins i tot, en alguns estudis se suggereix que pot tenir efectes pro-inflamatoris (Aneman & Vieillard-Baron, 2016). A més, és recomanable titular l'administració de noradrenalina amb l'objectiu de mantenir un valor de RVS al límit baix de la normalitat (Vieillard-Baron, 2011). Finalment, una altra opció de tractament seria valorar l'administració de vasopressina (Evans et al., 2021; Russell et al., 2008), tot i que encara es tracta d'un medicament no validat en la pràctica diària a les UMI de Catalunya.

El maneig de la disfunció diastòlica del VE pot millorar amb la realització d'una repleció adequada en pacients amb xoc dependents de precàrrega (Mahjoub et al., 2012). D'aquesta manera, s'aconseguiria una millora del flux coronari, per bé que cal tenir present que aquesta millora post-repleció no es produeix en els pacients no responedors (Ehrman et al., 2018; Sanfilippo et al., 2015; Suárez et al., 2016). Així doncs, cal tenir molta precaució, ja que si la ressuscitació és inadequada es podria induir o agreujar aquesta disfunció per aportació externa (Ehrman et al., 2018; Sanfilippo et al., 2015; Suárez et al., 2016).

La disfunció diastòlica de VE pot manifestar-se fins i tot en pacients que presenten un estat de precàrrega baixa (Ehrman et al., 2018). Per poder administrar fluids amb seguretat i poder garantir la repleció adequada sense excedir-se, es pot monitoritzar la *ratio* E/E', ja que aquesta no augmentarà si el pacient encara és responent a volum; també es pot realitzar un control d'ecografia pulmonar per valorar l'aparició de línies B, les quals serien indicatives de transsudat pulmonar i, per tant, constituiria un factor limitant a l'administració de més líquids (Ehrman et al., 2018).

La presència de taquicàrdia excessiva en el pacient sèptic és nociva i es relaciona amb major mortalitat (Azimi & Vincent, 1986). S'han avaluat diferents opcions terapèutiques per tal d'intentar disminuir la FC, tant amb l'administració de fàrmacs beta-bloquejants (Sanfilippo et al., 2015; Vela-Vásquez et al., 2015) com amb levosimendan (Gordon et al., 2016; Zangrillo et al., 2015), per bé que cap d'aquestes opcions s'han implementat, de moment, en la pràctica clínica diària.

Tal i com s'ha descrit prèviament amb les altres disfuncions miocàrdiques, part del tractament de la disfunció del VD inclou també la resolució de la causa i l'optimització respiratòria, que en aquest cas ajudarà a augmentar la postcàrrega del VD i garantir un correcte suport hemodinàmic (Price et al., 2010; Schuurin & Lagrand, 2018). També és important mantenir una adequada precàrrega del VD, tot i que aquesta mesura és controvertida, essent el mateix VD un factor limitant de resposta a volum, ja que si s'administra un excés de fluids es produeix edema pulmonar (Repressé et al., 2013).

Una altra opció terapèutica és l'administració de vassopressors a fi d'evitar la isquèmia del VD, sempre que es garanteixi una adequada pressió a l'aorta i un valor de RVS correcte (Price et al., 2010). Un dels objectius a assolir és que el valor de les RVP sigui menor a la de les RVS (Price et al., 2010). També es pot valorar l'administració d'inotrops, normalment dobutamina a dosis baixes (< 10 mcg/Kg/min) per augmentar la GC, o bé la infusió de fàrmacs vasodilatadors com la milrinona o el levosimendan, els quals poden contribuir en la disminució de la postcàrrega del VD reduint les RVP (Price et al., 2010). Per al diagnòstic i maneig de la hipertensió pulmonar i la disfunció miocàrdica de VD, cal monitoritzar el pacient, a ser possible, amb la col·locació d'un CAP.

INTRODUCCIÓ

No es pot oblidar la correcció de factors reversibles que augmenten les RVP, com són la presència d'anèmia, acidosi o hipoxèmia (Price et al., 2010). Finalment, altres opcions terapèutiques que es poden valorar són el suport mecànic circulatori, el baló de contrapulsació intraòrtic (BCIAo) o ECMO (Price et al., 2010).

JUSTIFICACIÓ

La disfunció miocàrdica en el pacient amb xoc sèptic és un procés complex i poc estudiat. A diferència d'altres causes de xoc, en el xoc sèptic tots els components implicats en el transport d'oxigen poden estar desregulats, el que fa que el seu maneig sigui més complex. Si bé és cert que la majoria dels pacients presenten hipovolèmia i vasoplègia, una part no menyspreable poden presentar disfunció miocàrdica, endotelitis i/o afectació de la microcirculació en major o menor grau. Per altra banda l'estat de disfunció miocàrdica pot manifestar-se de formes diverses, ja sigui sistòlica o diastòlica, del ventricle esquerre o dret, aïllades o en combinació.

La detecció precoç i de forma no invasiva d'aquells pacients amb xoc sèptic que es troben en risc de presentar disfunció miocàrdica pot millorar el maneig inicial, identificant pacients potencialment més greus i, per tant, tributaris d'un monitoratge més estret, i evitant la sobrecàrrega de volum o la sobredosificació de fàrmacs vasoconstrictors.

Per altra banda, estudis realitzats en pacients amb altres patologies (cardiopatia isquèmica, neurològiques o en pacients crítics en general) demostren que la funció dels cardiomiòcits es veu greument afectada per canvis en l'osmolalitat. Després de realitzar una extensa recerca bibliogràfica es constata que no s'han fet estudis en pacients amb disfunció miocàrdica sèptica, de manera que es desconeix quin comportament té l'osmolalitat durant les fases inicials del xoc sèptic i quina associació podria tenir amb les diferents formes de disfunció miocàrdica, així com la seva rellevància en el disseny de la serumteràpia o en la identificació del moment per iniciar el tractament amb fàrmacs vasoactius o inòtrops.

Els treballs que es presenten en aquesta Tesi Doctoral pretenen aprofundir en la relació entre la disfunció miocàrdica i el xoc sèptic, a partir de la revisió de la seva incidència i tipologia, la determinació per una banda del valor predictiu de la troponina T ultrasensible, un biomarcador clàssic de dany miocàrdic per a la detecció precoç de disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic, i per l'altra, l'anàlisi del grau de correlació entre l'osmolalitat plasmàtica i la presència de disfunció miocàrdica en el xoc sèptic.

HIPÒTESIS I OBJECTIUS

ESTUDI 1. Cinètica de l'alliberament de troponina T ultrasensible en les primeres 72 hores d'ingrés a la UMI en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic

1. Hipòtesi:

- a. La troponina T ultrasensible (TnT US) permet identificar els pacients amb disfunció miocàrdica durant les fases inicials del xoc sèptic.

2. Objectius:

- a. Conèixer la cinètica d'alliberament de la TnT US al llarg de les primeres 72 hores d'evolució en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic.
- b. Determinar si existeix un valor de tall de TnT US que es relacioni amb la presència de disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic, tant a l'ingrés com a les 72 hores d'evolució després d'ingressar a la UMI.
- c. Estimar la incidència de la disfunció miocàrdica i la seva relació amb mortalitat als 28 dies, així com la freqüència dels diferents tipus de disfunció miocàrdica (sistòlica de ventricle esquerre, diastòlica de ventricle esquerre o disfunció de ventricle dret) que presenta la nostra cohort de pacients amb xoc sèptic.
- d. Avaluar l'ús de la TnT US com a biomarcador pronòstic en el xoc sèptic.

ESTUDI 2. Relació entre l'osmolalitat plasmàtica i la disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic

1. Hipòtesi:

- a. L'increment de l'osmolalitat plasmàtica s'associa a la presència de disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic.

2. Objectius:

- a. Conèixer la cinètica de variació de l'osmolalitat plasmàtica en les primeres 72 hores d'ingrés dels pacients amb xoc sèptic.
- b. Valorar si la hiperosmolalitat plasmàtica en les primeres 72 hores pot ser utilitzada com un biomarcador de mortalitat en pacients amb xoc sèptic.

MATERIAL I MÈTODES

1. DISSENY EXPERIMENTAL

Aquesta tesi inclou dos estudis unicèntrics prospectius realitzats a la UMI de l'Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona. Aquesta unitat és polivalent i disposa de 18 llits tant d'àmbit mèdic com quirúrgic i traumàtic.

Cadascun dels estudis (**Estudi 1** i **Estudi 2**) s'ha dut a terme amb pacients diagnosticats de xoc sèptic; malgrat que inclouen un nombre diferent de pacients, ambdós comparteixen els mateixos criteris d'inclusió. En cadascun d'aquests estudis s'ha determinat el valor predictiu de dos biomarcadors moleculars com a eina de diagnòstic i detecció precoç de pacients amb xoc sèptic i elevat risc de presentar disfunció miocàrdica, així com la possible relació entre aquests marcadors i un tipus específic de disfunció miocàrdica.

En ambdós estudis, a més de l'anàlisi ecocardiogràfica i dels biomarcadors moleculars s'han inclòs altres variables com els indicadors d'episodi a l'ingrés (focus sèptic i escales de severitat) i els indicadors de consum (estada a la UMI), així com el resultat (supervivència o èxitus a la UMI i als 28 dies). A més de l'edat, es van recollir les variables epidemiològiques de gènere, hàbits tòxics, comorbiditats i índex de comorbiditat de *Charlson* (ICC). La gravetat a l'ingrés (temps 0) es va determinar amb les escales APACHE II, SAPS II i SOFA.

L'evolució dels pacients es va establir a partir de l'anàlisi de variables hemodinàmiques i analítiques seriadades. Concretament, es van registrar les variables hemodinàmiques de freqüència cardíaca (FC), pressió arterial sistòlica (PAS) i pressió arterial mitja (PAM) tant a l'ingrés (0 h) com a les 72 h, i es van calcular els corresponents *Shock Index* (SI) i *Modified Shock Index* (MSI). A les 0 i 72 h d'evolució, es va registrar la dosi del suport vasopressor administrat (noradrenalina) en mcg/Kg/min, la presència d'arrítmies i la necessitat de ventilació mecànica.

A nivell analític, es van determinar els nivells sèrics de procalcitonina, proteïna C reactiva (PCR) i creatinina, així com els nivells de lactat i saturació venosa central d'oxigen (SatvcO₂), tant a les 0 h com a les 6 h. A partir d'aquestes dues darreres mesures es van calcular els valors de l'aclariment de lactat ((lactat inicial – lactat a les 6h) /lactat inicial) × 100 (Ryoo et al., 2018) i de SatvcO₂ ((SvcO₂ inicial – SatvcO₂ a les 6h)/ SatvcO₂ inicial) x100 (Wittayachamnankul et al., 2016).

Criteris d'inclusió i d'exclusió

En els dos estudis es van incloure pacients de ≥ 16 anys d'edat que complien amb els criteris de diagnòstic de xoc sèptic en el moment de l'admissió (Singer, 2016).

Els criteris d'exclusió van ser

- 1- Pacients d'edat < 16 anys.
- 2- Pacients amb un quadre clínic evolucionat amb pronòstic vital inferior a 24 hores.
- 3- Pacients amb mesures ecocardiogràfiques subòptimes que van proporcionar valors no vàlids.
- 4- Pacients amb antecedents de disfunció miocàrdica prèvia coneguda i definida com a disfunció sistòlica de VE amb FE $< 45\%$.

Aspectes ètics

Previ a la seva incorporació a l'estudi, es va sol·licitar als pacients i/o familiars/tutors legals la signatura d'un consentiment informat, en el que s'explicava l'objectiu de l'estudi i es detallaven totes les proves realitzar.

Aquest estudi havia estat prèviament aprovat pel Comitè d'Ètica d'Investigació Clínica (CEIC) de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta (número de referència 2012.127).

L'investigador no va ser el metge referent de cap dels pacients inclosos a l'estudi.

2. METODOLOGIA

2.1. Avaluació ecocardiogràfica i selecció dels pacients

En ambdós estudis l'avaluació ecocardiogràfica es va realitzar amb l'ecògraf *Phillips EnVisor C[®]* (*Phillips Medical Systems Nederland B.V., Best, The Netherlands*).

La dinàmica de l'avaluació ecocardiogràfica es va definir prèviament a la realització de les dues proves per pacient, de manera que es va realitzar una primera ecocardiografia (Control 1), durant les primeres 12 h d'ingrés a la unitat i un cop

assolida una correcta ressuscitació inicial (correcció de la hipovolèmia i inici del tractament amb fàrmacs vasoconstrictors); i una segona ecocardiografia (Control 2) a les 72 h de l'ingrés.

En tots els casos, abans de fer el primer control ecocardiogràfic, es va assegurar la correcta ressuscitació del pacient a partir de paràmetres ecocardiogràfics com la manca de col·lapsabilitat de la vena cava inferior, i de paràmetres analítics, com l'aclariment de lactat i de SatvcO_2 .

En tots els pacients les ecocardiografies es van realitzar en posició decúbit supí, durant 3-5 cicles cardíacs i amb monitoratge electrocardiogràfic simultani. En pacients amb arrítmia, majoritàriament per fibril·lació auricular, el procediment establert per obtenir valors vàlids va ser la realització de mesures successives durant 5 cicles i posteriorment calcular la mitjana dels diferents valors obtinguts.

A fi de validar els resultats obtinguts, les imatges ecocardiogràfiques de tots els pacients van ser revisades i supervisades per un metge intensivista extern a l'hospital i expert en ecocardiografia en el pacient crític.

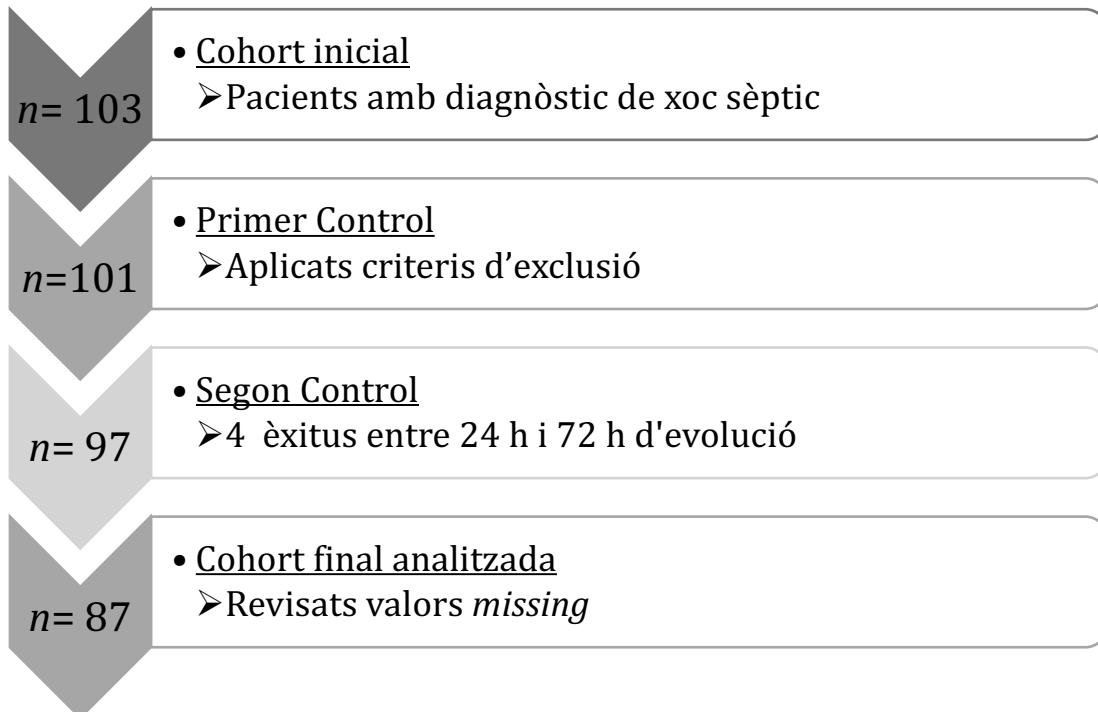


Figura 45. Diagrama de flux de pacients inclosos a l'Estudi 1. De la cohort inicial (103 pacients) se'n van excloure 2 en aplicar els criteris d'exclusió i posteriorment, en el segon control, només es van poder realitzar les ecocardiografies a 97 pacients, ja que 4 van resultar èxits en el període inclòs entre les 24 i les 72 hores d'evolució.

Taula 15. *Check-list de l'exploració ecocardiogràfica.*

- Diàmetre de VE en pla paraesternal llarg.
- Gruix del septe interventricular i paret posterior de VE en pla paraesternal llarg.
- Mesures en 2D i en mode M de la FE de VE.
- Valoració per *doppler* color de la presència i severitat de valvulopaties mitral, aòrtica i tricúspide en els diferents plans.
- Valoració i graduació de la hipertensió pulmonar en pla 4 càmeres.
- Mesures de FE en 4 càmeres pels volums telediastòlic i telesistòlic (Fórmula de *Simpson*). Mètode *Eyeballing* per a la determinació de FE.
- Mesura de l'ona S' mitral a cara lateral en pla 4 càmeres.
- Mesura de l'ona E' mitral a cara lateral en pla 4 càmeres.
- Valoració de la dilatació de cavitats dretes.
- Mesura en 4 càmeres del TAPSE i de la ona S' tricúspide.
- Mesura del diàmetre i la col·lapsabilitat de la vena cava inferior en el pla subcostal.

Abreviacions: FE: fracció d'ejecció, TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, VE: ventricle esquerre, 2D: dues dimensions.

L'**Estudi 1** es va dur a terme durant el període comprès entre gener de 2013 i maig de 2015 (ambdós inclosos). Es va partir d'una cohort inicial de 103 pacients, per bé que dos d'ells van ser exclosos ja durant el Control 1 donat que van proporcionar imatges ecocardiogràfiques subòptimes no vàlides (**Figura 45**). A més, quatre pacients van resultar èxits abans de la realització del segon control ecocardiogràfic a les 72 h després de l'admissió, de manera que la mida final de la cohort va ser de 97 pacients.

Les ecografies es van realitzar seguint una *check-list* (**Taula 15**), de manera que per a cada pacient inclòs a l'estudi es van registrar: presència de dilatació o hipertròfia del VE, valoració de la funció sistòlica i diastòlica del VE, funcionalitat del VD, presència d'hipertensió pulmonar, presència de valvulopaties rellevants, i diàmetre i col·lapsabilitat de la vena cava inferior.

En base als resultats de les ecocardiografies es van identificar tres tipus de disfunció miocàrdica:

1. **DISFUNCió SISTòLICA DE VENTRICLE ESQUERRE (VE):** Definida per un valor de FE $\leq 45\%$ i/o ona S' mitral en mode *doppler* tissular ≤ 9 cm/seg.

2. **DISFUNCIÓ DIASTÒLICA DE VENTRICLE ESQUERRE (VE):** Definida per la presència d'ona E' mitral en mode *doppler* tissular ≤ 10 cm/seg.
3. **DISFUNCIÓ DE VENTRICLE DRET (VD):** Definida per la presència d'un valor TAPSE $\leq 1,5$ cm i/o ona S' tricúspide en mode *doppler* tissular $\leq 9,5$ cm/seg i/o presència de dilatació de les cavitats dretes.

Taula 16. Paràmetres ecocardiogràfics que defineixen cada tipus de disfunció miocàrdica i com s'ha establert el diagnòstic davant la manca de validesa d'algun dels seus valors (valor missing).

Disfunció sistòlica de VE	FE<45%	Ona S' mitral <9 cm/seg	
Missing	No	Missing	
No	No	No	
Si	No	Sí	
Sí	Sí	Missing	
Sí	Sí	No	
Sí	Sí	Sí	

Disfunció de VD	Ona S' tricúspide <9,5 cm/seg	TAPSE <1,5 cm	Dilatació de cavitats dretes
Missing	Missing	Missing	Missing
Missing	Missing	No	No
Sí	Missing	No	Sí
Missing	No	Missing	No
No	No	No	No
Sí	No	No	Sí
Sí	No	Sí	No
Sí	Sí	No	No
Sí	Sí	Sí	No
Sí	Sí	Sí	Sí

Disfunció diastòlica de VE	Ona E' mitral <10 cm/seg
Missing	Missing
No	No
Sí	Sí

Abreviacions: FE: fracció d'ejecció, TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, VE: ventricle esquerre.

MATERIAL I MÈTODES

En aquest estudi, es va establir que la definició de cada tipus de disfunció miocàrdica inclogués almenys un dels paràmetres ecocardiogràfics que defineixen aquesta disfunció, i es va definir la presència de disfunció miocàrdica quan almenys un dels tipus de disfunció (sistòlica de VE, diastòlica de VE o disfunció de VD) estigués present.

Cal destacar que els diferents tipus de disfunció poden coexistir en un mateix pacient, de manera que un pacient pot presentar un sol tipus de disfunció o bé una combinació de dues o tres disfuncions de forma simultània.

Un cop exclosos els pacients amb valors *missing* d'algunes de les variables definitòries de disfunció miocàrdica, la cohort a analitzar estava constituïda per un total de 87 pacients (**Taula 16**).

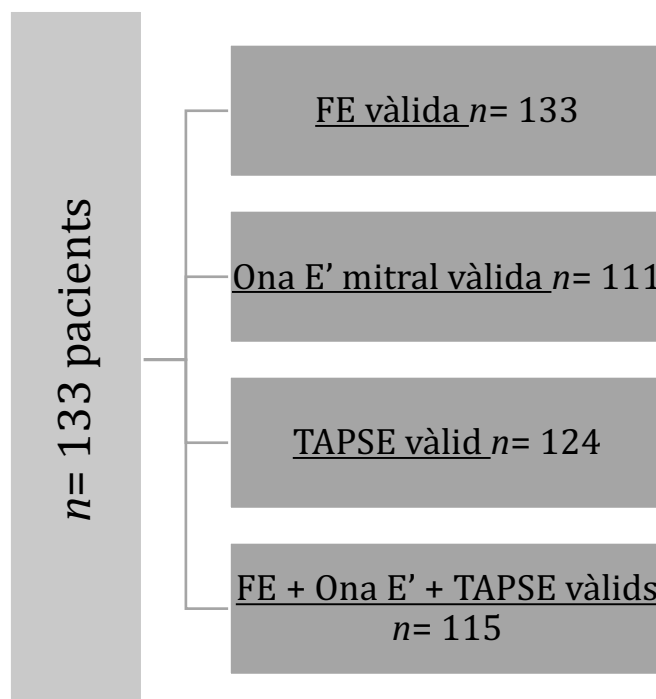


Figura 46. *Diagrama de flux de pacients a l'Estudi 2.* La cohort inicial va ser de 133 pacients, dels quals en tots ells es va poder valorar la FE, però només en 111 es va validar el valor d'ona E' mitral i en 124 pacients es va calcular el TAPSE correctament. Finalment, en 115 pacients es van obtenir els tres paràmetres ecocardiogràfics de forma adequada.

L'**Estudi 2**, realitzat entre novembre de 2011 i maig de 2015 (ambdós inclosos) inclou 133 pacients. Per a cadascun d'ells, les mesures ecocardiogràfiques que es van tenir en compte van ser: 1) FE del ventricle esquerre (%), en pla 4 càmeres i a través de la fórmula de *Simpson* (utilitzant els volums telesistòlic i telediastòlic), o

bé per *Eyeballing* o inspecció visual global, 2) ona E' mitral (cm/seg) a cara lateral i en pla 4 càmeres; i 3) TAPSE (cm) també en pla 4càmeres.

Les avaluacions ecocardiogràfiques van proporcionar dades vàlides de l'ona E' mitral en 111 pacients, de la FE en la totalitat de la cohort (133 pacients), i de TAPSE en 124 pacients (**Figura 46**).

La disfunció sistòlica del VE es va definir com un valor de FE $\leq 45\%$, mentre que la disfunció diastòlica del VE es va associar a valors de l'ona E' mitral ≤ 10 cm/seg. Finalment, la disfunció de VD es va identificar amb valors de TAPSE $\leq 1,5$ cm. En la nostra cohort, només 8 pacients, és a dir un 6,4% del total, presentaren valors patològics de TAPSE; per aquest motiu es va decidir excloure aquest tipus de disfunció de l'anàlisi subseqüent.

2.2. Determinació dels nivells de troponina T ultrasensible

Per a la determinació dels nivells de troponina T ultrasensible (TnT US) de l'**Estudi 1** es van extreure mostres de sang als pacients en el moment de l'ingrés a UMI (0 h), a les 24 h d'evolució i, finalment, es va fer un últim control analític a les 72 h. Totes les anàlisis es van realitzar al Servei d'Anàlisis Clínicas de l'Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona, mitjançant l'analitzador automàtic *Cobas E 601*[®] equipat amb tecnologia d'electroquimioluminiscència (ECL) per immunoassaig (Diagnòstics Roche, Barcelona, Espanya). D'acord amb les especificacions de la casa comercial, l'interval de confiança dels valors obtinguts són d'entre 3 i 10.000 pg/mL. En voluntaris sans, el punt de tall teòric ha estat establert en 14 pg/mL (Saenger et al., 2011).

2.3. Anàlisi de l'osmolalitat plasmàtica

En l'**Estudi 2**, es van mesurar els nivells sèrics d'osmolits a les 0 h, 24 h i 72 h després de l'ingrés a la UMI, a partir d'una determinació quantitativa dels nivells d'urea, glucosa i sodi. Per a la determinació dels nivells d'urea i glucosa es van realitzar assajos enzimàtics utilitzant kits específics (*Sigma-Aldrich, Missouri, USA*) i posterior mesura de l'absorbància en un espectrofotòmetre *Roche Cobas c501* (Basilea,

Switzerland). Així doncs, per a la determinació dels nivells d'urea i nitrogen ureic en sèrum es va emprar el test cinètic de la ureasa i glutamat deshidrogenasa, i posterior lectura de l'absorbància a 670 nm (Löhr et al., 2009), mentre que per a la determinació dels nivells de glucosa es va emprar el mètode enzimàtic de l'hexocinasa i lectura de l'absorbància a 450 nm (Tietz, 2006).

La quantificació dels nivells sodi es va fer a partir de la determinació amb elèctrode selectiu de ions (Tietz, 2006).

Els valors de referència per a cada osmolit van ser:

- Urea: 16.6-48.5 mg/dL
- Glucosa (Glu): 74.0-106.0 mg/dL en adults i 82.0-115.0 mg/dL en pacients entre 60-90 anys.
- Sodi (Na⁺): 136-145 mmol/L

L'osmolalitat plasmàtica, expressada en mOsm/Kg, es va calcular d'acord amb l'Equació de *Worthley* (**Figura 47**) (Rasouli, 2016):

$$\text{Osmolalitat plasmàtica (mOsm/Kg)} = 2 \times (\text{Na}^+) + \frac{\text{Glu (mg/dL)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dL)}}{2,8}$$

$$\text{BUN} = \frac{\text{Urea (mg/dL)}}{2,1428}$$

Figura 47. *Fórmula d'osmolalitat plasmàtica.* Abreviacions: BUN: nitrogen ureic sanguini, Glu: Glucosa, Na⁺: ió sodi.

El rang de normalitat de l'osmolalitat en persones sanes és de 275-295 mOsm/Kg (Fazekas et al., 2013).

2.4. Anàlisi estadística

En primer lloc, s'ha realitzat una anàlisi descriptiva de les variables en estudi seguit d'una estudi comparatiu entre grups. Les variables categòriques s'han expressat com a percentatge i les comparacions s'han realitzat amb el test χ^2 o bé el test exacte de *Fisher* segons correspongués. Les variables contínues amb distribució normal

s'han resumit a través de la mitjana \pm desviació estàndard (DE) i s'han comparat utilitzant el test de la *t-Student* per a mostres independents o l'anàlisi de variància d'una sola via (*one-way ANOVA*). Les variables contínues que no presentaven una distribució normal s'han presentat amb la mediana i l'amplitud interquartílica (primer quartil - Q1 i tercer quartil - Q3), i les comparacions entre grups s'han realitzat a través del test U de *Mann-Whitney* o el test de *Kruskall-Wallis*, respectivament. La normalitat de les variables contínues s'ha explorat amb el test de *Shapiro-Wilk*.

L'evolució temporal de la troponina o osmolalitat entre grups de pacients establerts en funció de les seves característiques diagnòstiques (mortalitat o disfunció miocàrdica) s'ha analitzat utilitzant un model mixt de mesures repetides amb un factor intra-subjecte (temps) i un factor inter-subjectes (grup de pacients). S'ha comprovat l'assumpció d'esfericitat amb el test de *Mauchly* i l'homogeneïtat de variàncies amb el test de *Levene*. La transformació logarítmica va ser aplicada en el cas de no complir-se l'assumpció de normalitat i es va aplicar la correcció de *Bonferroni* en les comparacions post-hoc.

A l'**Estudi 1**, d'acord amb els nivells de TnT US a l'ingrés, la cohort de pacients es va dividir en quatre quartils; les comparacions entre quartils es va fer utilitzant *ANOVA* o *Kruskall-Wallis*, segons fos apropiat. L'avaluació de la capacitat discriminatòria de la TnT US com a potencial biomarcador de la disfunció miocàrdica s'ha examinat a través del mètode de la corba ROC, avaluat a través de l'àrea sota la corba (AUC) i el seu corresponent interval de confiança (ICo) al 95% segons el mètode no-paramètric de *DeLong*. El punt de tall òptim va ser obtingut a través dels valors de sensibilitat i especificitat que maximitzessin l'índex de *Youden*.

Per a determinar els factors predictius de la disfunció miocàrdica o la mortalitat a 28 dies, es va utilitzar un model de regressió logística multivariant. La força d'associació fou estimada a través dels *odds ratio* (OR) amb el seu corresponent interval de confiança al 95%. En el model multivariant s'han inclòs aquelles variables que en l'anàlisi bivariant presentaven una significació estadística menor a 0,20, ajustat pel nivell de TnT US. La bondat d'ajust del model final ha estat avaluada a través del test de *Hosmer-Lemeshow* i la capacitat discriminativa amb l'àrea sota la corba ROC.

MATERIAL I MÈTODES

En totes les anàlisis s'ha establert un nivell de significació de $P < 0,05$ i s'han utilitzat el programes estadístics: SPSS v.25 (*IBM Corp. Released 2018. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp*) i R (*package pROC, R version 3.6.1*)

RESULTATS

ESTUDI 1. Cinètica de l'alliberament de troponina T ultrasensible en les primeres 72 hores d'ingrés a la UMI en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic

1.1. Característiques de la cohort

L'edat mitja de la cohort va ser de $63,0 \pm 14,4$ anys, amb una proporció d'homes del 66,3%. Un 38,6% dels pacients presentaven hàbit de tabaquisme i un 27,7% hàbit enònic. Les comorbiditats més freqüents enregistrades van ser hipertensió arterial (44,6%), dislipèmia (31,7%), diabetis mellitus (31,7%), obesitat (20,8%), immunosupressió (22,8%), malalties pneumològiques cròniques (18,8%), antecedents cardiològics (14,9%), hepatopatia prèvia (11,9%), malalties neurològiques (7,9%) i nefropatia crònica (6,9%). Cal destacar que cap dels 15 pacients que presentaven antecedents cardiològics tenien disfunció miocàrdica prèvia ni valvulopaties severes de base que portessin a una interpretació errònia de la FE en el moment de la valoració ecocardiogràfica.

L'índex de comorbiditat de *Charlson* (ICC) va ser de $4,0 \pm 2,7$ punts. L'etiologia del focus sèptic més freqüent va ser l'abdominal (33,7%) seguit de la respiratòria (28,7%). D'altres focus menys freqüents van ser d'origen urinari (21,9%), infeccions de parts toves (17,8%), neurològic (5,9%) i septicèmia relacionada amb catèter (1,0%). Es van obtenir hemocultius positius en un 57,9% dels pacients, dels quals en un 50% el bacteri responsable va ser *Escherichia coli*.

Les escales de gravetat a l'ingrés mostraren uns valors de l'*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II) de $20,0 \pm 12,6$ punts, *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS II) de $43,4 \pm 20,0$ punts i *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) de $7,7 \pm 2,6$ punts. A l'ingrés, un 81,2% dels pacients estaven sotmesos a ventilació mecànica (VM), mentre que a les 72 h d'evolució el percentatge era del 75,3%. Un 84,2% dels pacients es trobava en ritme sinusal en la primera avaluació, mantenint-se aquest percentatge sense canvis a les 72 h.

El temps d'estada a la unitat de medicina intesiva (UMI) va ser de $13,6 \pm 11,8$ dies i la mortalitat a la UMI del 25%. La mortalitat hospitalària va ser del 31,7% i als 28 dies d'evolució del 29,6%.

RESULTATS

Taula 17. Característiques de la cohort de pacients ingressats a UMI amb diagnòstic de xoc sèptic.

Variable	Cohort (n = 101)	No- supervivents (n = 26)	Supervivents (n = 75)	P valor
Edat (anys)	63,0 ± 14,4	64,7 ± 12,9	62,0 ± 14,0	0,414
Gènere (%)				
Homes	67 (66,3%)	21 (31,3%)	46 (68,7%)	0,071
Dones	34 (23,7%)	5 (14,7%)	29 (85,3%)	
FC 0 h (bpm)	98,0 ± 23,1	106,8 ± 18,4	95,0 ± 23,9	0,024
PAS 0 h (mmHg)	122,6 ± 18,1	119,2 ± 15,4	123,8 ± 18,9	0,269
PAM 0 h (mmHg)	85,1 ± 11,7	81,92 ± 10,4	86,2 ± 11,9	0,107
SI	0,8 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,034
MSI	1,2 ± 0,3	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,4	0,04
ICC	4,0 ± 2,7	5,6 ± 2,7	3,6 ± 2,6	0,001
APACHE II	20,0 ± 12,6	27,6 ± 19,7	17,3 ± 7,4	0,014
SAPS II	43,4 ± 20,0	55,5 ± 19,4	39,2 ± 18,5	<0,001
SOFA	7,7 ± 2,6	8,2 ± 2,6	7,6 ± 2,7	0,287
Lactat 0 h (mg/dL)	26,5 ± 18,90	25,3 ± 14,0	27,0 ± 20,4	0,701
PCR 0 h (mg/L)	26,2 ± 14,6	24,7 ± 15,7	26,7 ± 14,3	0,546
Procalcitonina 0 h (ng/mL)	27,0 ± 31,7	22,0 ± 28,3	28,6 ± 32,8	0,381
Creatinina 0 h (mg/dL)	1,62 ± 1,04	1,90 ± 1,03	1,72 ± 1,09	0,461
LACc	1,0 ± 14,4	2,4 ± 15,5	0,5 ± 14,0	0,572
SATc	-1,9 ± 14,8	-1,1 ± 17,8	-2,23 ± 13,6	0,802
TnT US (pg/mL)				
0 h	217,4 ± 721,5	532,0 ± 1364,3	108,3 ± 166,6	0,127
24 h	348,6 ± 1061,9	640,4 ± 1889,2	235,6 ± 507,1	0,257
72 h	260,4 ± 658,5	380,7 ± 869,9	222,6 ± 579,3	0,329
Noradrenalina (mcg/Kg/min)				
0 h	0,7 ± 0,6	1,0 ± 0,8	0,6 ± 0,5	0,033
72 h	0,4 ± 0,5	0,9 ± 0,7	0,2 ± 0,3	<0,001
Estada a UMI (dies)	13,6 ± 11,8	12,2 ± 13,5	14,2 ± 11,3	0,479

Anàlisi comparativa de variables demogràfiques, hemodinàmiques, analítiques i de gravetat entre pacients supervivents i no supervivents. Els resultats s'expressen com a mitjana ± DE. Els P valors < 0.05 han estat considerats significatius. Abreviacions: APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C-reativa, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*, SATc: aclariment de saturació venosa central d'oxigen, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, TnT US: Troponina T ultrasensible, UMI: unitat de medicina intensiva.

A la **Taula 17** es mostren els resultats obtinguts de l'anàlisi de les variables demogràfiques, hemodinàmiques, de severitat i bioquímiques dels pacients supervivents i no supervivents de la nostra cohort. Els pacients no supervivents van presentar uns valors de *Shock Index* (SI) ($P = 0,034$) i de *Modified Shock Index* (MSI) ($P = 0,040$) significativament superiors als dels pacients supervivents. Així mateix, el grup de pacients no supervivents també va mostrar valors significativament superiors de freqüència cardíaca (FC) ($P = 0,024$), ICC ($P = 0,001$), APACHE II ($P = 0,014$) i SAPS II ($P < 0,001$) respecte els supervivents. Finalment, el grup de pacients no supervivents va requerir de més suport vasoactiu, amb major dosi de noradrenalina administrada tant a les 0 h ($P = 0,033$) com a les 72 h ($P < 0,001$) respecte dels supervivents. No es van observar diferències estadísticament significatives entre els pacients supervivents i no supervivents en cap de les variables bioquímiques analitzades ($P > 0,05$).

1.2. Incidència i mortalitat de la disfunció miocàrdica en el xoc sèptic

La incidència global de la disfunció miocàrdica, incloent tots els tipus de disfunció, és a dir, disfunció sistòlica de ventricle esquerre (VE), disfunció diastòlica de VE i disfunció de ventricle dret (VD), va ser del 73,6% en el primer control ecocardiogràfic realitzat en les primeres 12 h de l'ingrés, i del 67,9% en el segon control dut a terme a les 72 h.

Pel que fa al tipus de disfunció miocàrdica, un 45,5% dels pacients van presentar disfunció sistòlica de VE, un 32,7% disfunció diastòlica de VE i un 20,8% disfunció de VD. No obstant, aquests subtipus de disfunció no van ser excloents, i en percentatges variables de pacients, van coexistir dues o fins i tot les tres disfuncions al mateix temps (**Figura 48**). L'associació més freqüentment observada, amb una incidència del 18,0% dels pacients de la cohort, va ser la de disfunció sistòlica i diastòlica de VE.

Per altra banda, es va analitzar, per a cada subtipus de disfunció, si els pacients tenien major risc de mortalitat a la UMI i passats 28 dies (**Taula 18**). Els resultats obtinguts van mostrar que els pacients amb disfunció sistòlica de VE presentaven un percentatge de mortalitat als 28 dies major que els pacients sense aquesta disfunció ($P = 0,046$), per bé que no existien diferències en la mortalitat a la UMI (P

RESULTATS

= 0,062). En canvi, els pacients amb disfunció diastòlica de VE, presentaven una taxa de mortalitat a la UMI significativament superior a la dels pacients sense aquesta disfunció ($P=0,008$), per bé que no es van observar diferències entre ambdós grups en la mortalitat als 28 dies ($P = 0,062$). Finalment, en els pacients amb i sense disfunció de VD no van diferir de forma estadísticament significativa en la taxa de mortalitat a la UMI ($P = 0,418$) ni als 28 dies ($P = 0,770$).

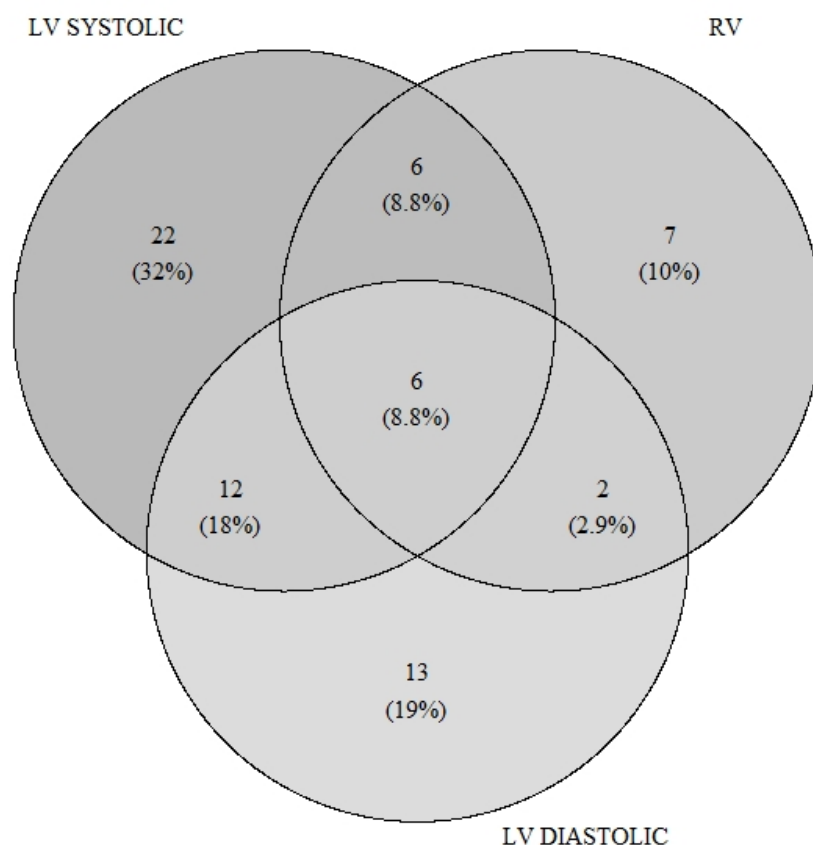


Figura 48. Diagrama de Venn de la distribució i coexistència de les diverses disfuncions miocàrdiques a la cohort de pacients amb xoc sèptic. Abreviacions: LV Systolic: Disfunció sistòlica de ventricle esquerre, LV Diastolic: Disfunció diastòlica de ventricle esquerre, RV: Disfunció de ventricle dret.

1.3. Nivells de troponina T ultrasensible en pacients amb xoc sèptic

A l'ingrés a la UMI, el 82,2% dels pacients tenien valors de troponina T ultrasensible (TnT US) > 14 pg/mL, mentre que un 17,8% presentaven uns valors considerats dins del rang de normalitat.

L'anàlisi comparativa va demostrar que els nivells de TnT US a temps 0 h en pacients no supervivents ($532,0 \pm 1364,3$ pg/mL) eren cinc vegades superiors als dels pacients supervivents ($108,3 \pm 166,6$ pg/mL); de tota manera, a causa de l'elevada desviació típica, els resultats no van diferir de forma estadísticament significativa entre ambdós grups de pacients ($P = 0,127$).

Taula 18. Mortalitat tant a UMI com als 28 dies d'evolució en relació a la presència dels diferents tipus de disfunció miocàrdica i també de disfunció global, entesa com la presència d'almenys un dels subtipus presents.

		No Mortalitat UMI	Sí Mortalitat UMI	P valor
Disfunció sistòlica VE				0,062
	No	34 (53,1%)	7 (30,4%)	
	Sí	30 (46,9%)	16 (69,6%)	
Disf. diastòlica VE				0,008
	No	42 (68,9%)	8 (36,4%)	
	Sí	19 (31,1%)	14 (63,6%)	
Disfunció VD				0,418
	No	41 (70,7%)	16 (80,0%)	
	Sí	17 (29,3%)	4 (20,0%)	
Disfunció global				0,089
	No	20 (31,3%)	3 (13,0%)	
	Sí	44 (68,8%)	20 (87,0%)	
		No Mortalitat als 28 dies	Sí Mortalitat als 28 dies	P valor
Disfunció sistòlica VE				0,046
	No	32 (54,2%)	8 (30,8%)	
	Sí	27 (45,8%)	18 (69,2%)	
Disf. diastòlica VE				0,062
	No	37 (66,1%)	11 (44,0%)	
	Sí	19 (33,9%)	14 (56,0%)	
Disfunció de VD				0,770
	No	41 (75,9%)	16 (72,7%)	
	Sí	13 (24,1%)	6 (27,3%)	
Disfunció global				0,044
	No	20 (33,3%)	3 (12,0%)	
	Sí	40 (66,7%)	22 (88,0%)	

Els P valors < 0.05 han estat considerats significatius. *Abreviacions:* VD: ventricle dret, VE: ventricle esquerre.

L'anàlisi de la distribució temporal dels nivells de TnT US en la cohort va mostrar un increment significatiu entre les 0 i les 24 h ($P = 0,001$) seguit d'un descens també significatiu a les 72 h d'evolució ($P = 0,022$), tant en pacients supervivents com en no supervivents (**Figura 49**).

Per tal de determinar el valor predictiu de la TnT US en els pacients amb xoc sèptic, es va dividir la cohort ($n = 101$) en quartils, prenent com a referència els nivells de TnT US a l'ingrés (**Taula 19**). En el quartil 1 (Q1) es van incloure els pacients amb

RESULTATS

un rang de concentració de TnT US entre 3,0-17,6 pg/mL, en el quartil 2 (Q2) els pacients amb valors entre 17,7 i 39,8 pg/mL, en el tercer quartil (Q3) pacients amb determinacions entre 39,9 i 149,3 pg/mL i en el quartil 4 (Q4) aquells pacients amb valors més elevats, entre 149,4-6332,0 pg/mL. L'anàlisi de les característiques dels pacients inclosos en cadascun dels quartils va mostrar que el Q1 incloïa els pacients més joves i amb valors més baixos de creatinina i ICC, mentre que els pacients del Q4 es caracteritzaven per presentar uns valors més elevats de SAPS II. Els pacients del Q4 a més, van requerir d'un major suport vasoactiu tant a les 0 h ($P = 0,025$) com a les 72 h ($P = 0,009$).

Taula 19. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic d'acord amb la distribució per quartils dels valors de TnT US. Nivells sèrics de TnT US per quartil: Q1, 3,0-17,6; Q2, 17,7-39,8; Q3: 39,9-149,3; Q4: 149,4-6332,0.

Variable	Q1 (n=25)	Q2 (n=26)	Q3 (n=25)	Q4 (n=25)	P valor
Edat (anys)	51,7 ± 13,8	64,9 ± 14,1	64,9 ± 11,5	69,4 ± 12,1	<0,001
FC 0 h (bpm)	103,8 ± 10,8	92,4 ± 20,9	101,6 ± 19,6	94,5 ± 21,5	0,232
PAS 0 h (mmHg)	124,6 ± 17,0	113,9 ± 15,4	126,0 ± 20,9	126,3 ± 16,6	0,038
PAM 0 h (mmHg)	85,8 ± 10,8	81,2 ± 10,8	88,4 ± 12,8	85,1 ± 11,7	0,171
SI	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,699
MSI	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,798
ICC	2,3 ± 2,8	4,7 ± 2,8	4,1 ± 2,2	5,1 ± 2,3	0,001
APACHE II	17,4 ± 9,1	23,6 ± 19,8	18,4 ± 8,1	20,4 ± 9,0	0,305
SAPS II	40,0 ± 19,2	39,4 ± 15,4	39,7 ± 20,3	54,8 ± 21,4	0,011
SOFA	6,6 ± 2,8	8,3 ± 2,4	7,9 ± 3,0	8,0 ± 2,1	0,102
Lactat 0 h (mg/dL)	20,0 ± 15,7	26,5 ± 15,0	30,8 ± 24,6	28,9 ± 18,1	0,200
LACc	-0,1 ± 10,5	4,5 ± 18,4	1,0 ± 13,8	-1,8 ± 13,4	0,499
SATc	-1,4 ± 11,6	0,8 ± 17,1	-8,6 ± 12,2	0,9 ± 17,2	0,377
PCR 0 h (mg/L)	29,0 ± 13,2	27,2 ± 13,0	24,6 ± 15,0	24,0 ± 17,1	0,606
Procalcitonina 0 h (ng/mL)	16,3 ± 24,7	26,1 ± 29,7	41,9 ± 39,8	24,5 ± 27,5	0,041
Noradrenalina (mcg/Kg/min)					
0 h	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,5	0,7 ± 0,4	1,0 ± 0,8	0,025
72 h	0,3 ± 0,3	0,6 ± 0,7	0,2 ± 0,2	0,5 ± 0,5	0,009
Creatinina 0 h (mg/dL)	1,0 ± 0,7	1,9 ± 0,9	2,1 ± 1,2	2,0 ± 1,1	<0,001
Estada UMI (dies)	16,4 ± 11,6	13,4 ± 11,9	14,6 ± 12,1	10,4 ± 11,5	0,336

Els resultats estan expressats amb mitjana ± DE. Els P valors < 0.05 han estat considerats significatius. Abreviacions: APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C- reactiva, SAPS II:

Simplified Acute Physiology Score, SATc: aclariment de ScvO₂, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, UMI: unitat de medicina intensiva.

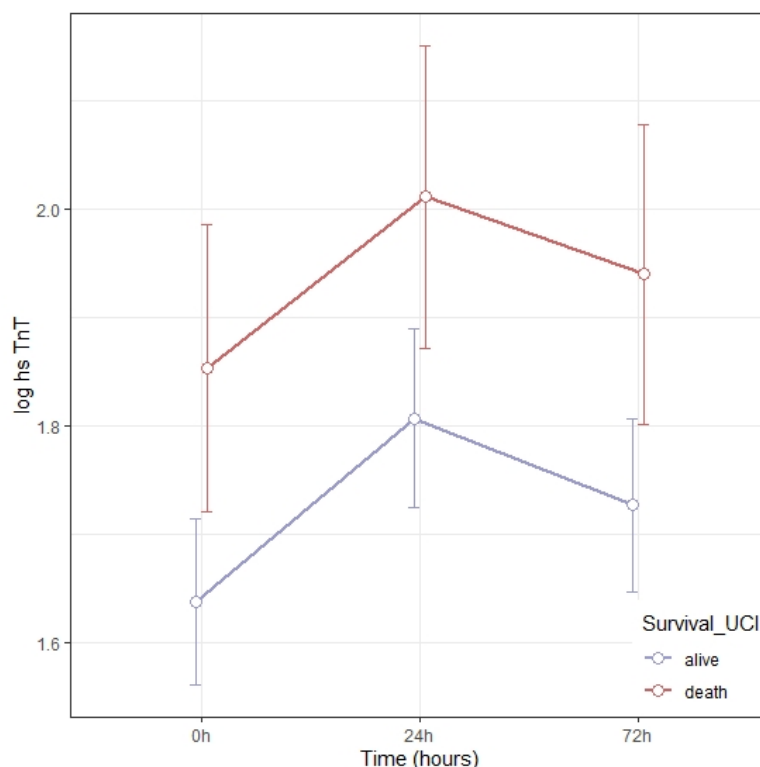


Figura 49. Distribució temporal del logaritme de nivells de TnT US (\log hs TnT) a les 0, 24 i 72 h de l'ingrés a l' UMI en pacients supervivents (línia blava) i pacients no supervivents (línia vermella). Abreviacions: \log hs TnT: logaritme dels nivells de troponina ultrasensible.

1.4. Nivells de troponina T ultrasensible en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic

L'anàlisi comparativa de les variables demogràfiques, hemodinàmiques, de severitat i bioquímiques va demostrar que els pacients amb i sense disfunció miocàrdica només difereixen de forma estadísticament significativa en els valors de SAPS II ($P < 0,001$) i en la variació dels nivells de TnT US al llarg del temps ($P < 0,05$). Així doncs, els pacients amb xoc sèptic i disfunció miocàrdica van presentar nivells de TnT US significativament superiors a les 0 h ($P = 0,004$), 24 h ($P = 0,006$) i 72 h ($P = 0,002$) que els pacients sense disfunció miocàrdica (**Taula 20**). A més, i per cada subtipus de disfunció analitzada per separat (disfunció sistòlica de VE, disfunció diastòlica de VE i disfunció de VD), els nivells de TnT US van ser estadísticament més

RESULTATS

elevats quan la disfunció estava present en comparació amb l'absència d'aquesta disfunció ($P < 0,05$) (**Taula 21**).

Els nivells d'altres biomarcadors com la proteïna C reactiva (PCR) ($P = 0,946$), la procalcitonina ($P = 0,331$) o el lactat ($P = 0,418$) no van diferir entre pacients amb i sense disfunció miocàrdica. Malgrat que la mortalitat a la UMI no va diferir ($P = 0,089$), la mortalitat als 28 dies va ser significativament superior en els pacients amb disfunció miocàrdica respecte els pacients sense disfunció ($P = 0,044$) (**Taula 20**).

Taula 20. Variables hemodinàmiques i analítiques de pacients amb i sense disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic.

Variable	Pacients amb disfunció miocàrdica (n = 64)	Pacients sense disfunció miocàrdica (n = 23)	P valor
Edat (anys)	64,6 ± 14,2	59,8 ± 13,0	0,156
Gènere (%)			
Homes	43 (73,7%)	15 (26,3%)	0,972
Dones	22 (73,7%)	8 (26,7%)	
FC 0 h (bpm)	99,7 ± 21,5	94,4 ± 27,5	0,352
PAS 0 h (mmHg)	121,9 ± 18,6	121,6 ± 16,4	0,880
PAM 0 h (mmHg)	84,63 ± 11,8	84,9 ± 11,3	0,919
SI	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,468
MSI	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,401
ICC	4,4 ± 2,6	3,4 ± 2,8	0,110
APACHE II	20,8 ± 14,6	16,0 ± 5,3	0,130
SAPS II	45,9 ± 20,0	32,6 ± 12,2	<0,001
SOFA	7,9 ± 2,7	7,2 ± 2,7	0,273
Lactat 0 h	28,3 ± 20,4	24,4 ± 18,0	0,418
PCR 0 h (mg/L)	26,1 ± 15,0	26,4 ± 14,8	0,946
Procalcitonina 0 h (ng/mL)	29,6 ± 32,9	22,0 ± 28,5	0,331
Creatinina 0h (mg/dL)	1,80 ± 0,94	1,57 ± 1,16	0,341
LACc	0,4 ± 14,6	4,41 ± 15,5	0,281
SATc	-3,5 ± 14,9	1,6 ± 17,7	0,350
TnT US (pg/mL)			
0 h	294,8 ± 888,0	46,7 ± 58,84	0,004
24 h	511,8 ± 1309,9	40,9 ± 39,0	0,006
72 h	385,4 ± 810,0	37,8 ± 30,3	0,002
Noradrenalina (mcg/Kg/min)			0,057
0 h	0,8 ± 0,6	0,5 ± 0,4	0,552
72 h	0,4 ± 0,4	0,5 ± 0,7	
Estada UMI (dies)	13,1 ± 11,6	14,0 ± 13,5	0,751
Mortalitat (%)			
Intra UMI	31,3%	13%	0,089
Als 28 dies	35,5%	13%	0,044

Els resultats estan expressats amb mitjana \pm DE. Els *P* valors $< 0,05$ han estat considerats significatius. *Abreviacions:* APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C- reactiva, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*, SATc: aclariment de ScvO₂, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, UMI: unitat de medicina intensiva.

Taula 21. Nivells de TnT US en pacients amb xoc sèptic i els diferents tipus de disfuncions detectades a les 0 h.

	Valors de TnT US en pacients amb disfunció	Valors de TnT US en pacients sense disfunció	<i>P</i> valor
Disfunció sistòlica VE FE<45% i/o Ona S' mitral <9 cm/seg	365,8 \pm 1038,7 (n = 46)	74,5 \pm 104,0 (n = 41)	0,039
Disf. diastòlica VE Ona E' mitral <10 cm/seg	447,5 \pm 1213,3 (n = 33)	85,2 \pm 134,8 (n = 50)	0,048
Disfunció VD Ona S' tricúspide <9.5 cm/seg i/o dilatació i/o TAPSE<1.5cm	431,0 \pm 1361,3 (n = 21)	159,4 \pm 464,8 (n = 57)	0,023
Incloent qualsevol dels subtipus de disfunció miocàrdica	294,8 \pm 888,0 (n = 64)	46,7 \pm 58,5 (n = 23)	0,004

Els resultats s'expressen com la mitjana \pm DE. Els *P* valors $< 0,05$ han estat considerats significatius. *Abreviacions:* FE: fracció d'ejecció, TAPSE: *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*, TnT US: troponina T ultrasensible, VD: ventricle dret, VE: ventricle esquerre.

RESULTATS

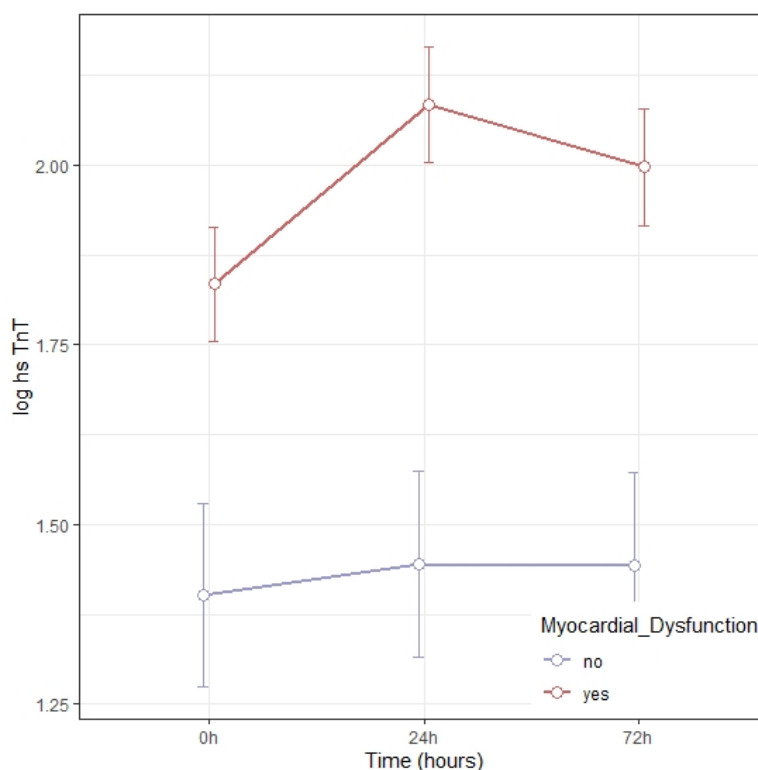


Figura 50. Distribució temporal dels nivells del logaritme de TnT US a les 0, 24 i 72 h de l'ingrés a l'UMI en pacients amb disfunció miocàrdica (línia vermella) i pacients sense disfunció miocàrdica (línia blava). Abreviacions: log hs TnT: logaritme de troponina ultrasensible.

Pel que fa a la cinètica de la TnT US al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a UMI, l'anàlisi de la distribució temporal dels valors de logaritme de TnT US va mostrar un increment significatiu en les primeres 24 h d'evolució a la UMI ($P = 0,020$), assolint un valor que es va mantenir sense diferències significatives a les 72 h ($P = 0,167$). Així doncs, en els pacients sèptics amb disfunció miocàrdica es va observar que els nivells de TnT US variaven de forma significativa en funció del temps ($P = 0,038$), mentre que l'evolució del logaritme de TnT US en pacients sèptics sense disfunció miocàrdica no va mostrar valors amb variacions significatives al llarg del temps ($P = 0,118$) (Figura 50).

Per tal d'inferir la presència de disfunció miocàrdica a partir d'un valor de TnT US, vam analitzar la corba ROC de TnT US tant a les 0 h com a les 24 h de l'ingrés en relació amb la presència de disfunció diagnosticada mitjançant l'ecocardiografia inicial i a fi de determinar un punt de tall òptim de TnT US i comprovar si aquest punt de tall seria vàlid per aplicar-lo en la pràctica clínica diària. A partir d'aquesta anàlisi es va concretar que el punt de tall òptim de TnT US a les 0 h era de 33,3 pg/mL, observant-se una àrea sota la corba (AUC) de 0,702 (0,578-0,825) i obtenint

una sensibilitat i especificitat del 67,2% i 65,2%, respectivament. En avaluar el punt de tall òptim amb els valors de TnT US a les 24 h d'ingrés, el punt *cutt-off* obtingut va ser de 54,1 pg/mL i la precisió de l'àrea sota la corba es va incrementar fins a 0,799 (0,704-0,895), per bé que els valors de sensibilitat (65,1%) i especificitat (82,6%) no van millorar (**Figura 51**).

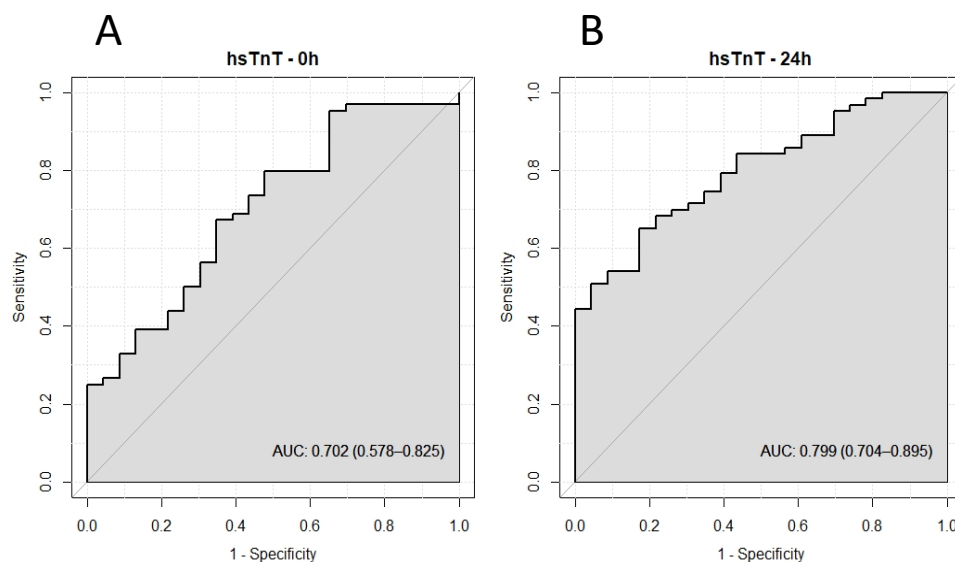


Figura 51. Corba ROC de nivells de TnT US a les 0 h (A) i a les 24 h (B) des de l'admissió a l'UMI en pacients amb xoc sèptic i disfunció miocàrdica diagnosticada per ecocardiografia transtoràcica durant les primeres 12 h des de l'ingrés. Abreviacions: AUC: àrea sota la corba, hsTnT: troponina T ultrasensible.

Finalment, l'anàlisi multivariant va mostrar que la disfunció miocàrdica es correlacionava de forma significativa amb els valors de SAPS II a l'ingrés ($P = 0,026$) i amb els nivells de TnT US a les 24 h ($P = 0,019$) i a les 72 h ($P = 0,038$), però no amb els valors de TnT US a l'ingrés ($P = 0,094$) (**Taula 22**). Un resultat interessant és que la mortalitat als 28 dies es va correlacionar de forma independent amb el gènere ($P = 0,032$) i l'escala SAPS II ($P = 0,007$), però no amb els nivells de TnT-US a les 0 h ($P = 0,108$), 24 h ($P = 0,195$) ni 72 h ($P = 0,385$) (**Taula 23**).

RESULTATS

Taula 22. Model de predicció de disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic a partir dels nivells sèrics de TnT US a les 0, 24 i 72 h d'ingrés.

Variables	Anàlisi univariant			Anàlisi multivariant		
	OR	95% ICo	P valor	OR	95% ICo	P valor
Edat	1,02	0,99-1,06	0,158			
Gènere						
Homes	1					
Dones	0,98	0,36-2,67	0,972			
FC 0h (bpm)	1,01	0,99-1,03	0,349			
PAS 0 h (mmHg)	1,00	0,98-1,03	0,879			
PAM 0 h (mmHg)	1,00	0,96-1,04	0,918			
SI	2,08	0,29-14,72	0,464			
MSI	1,88	0,44-8,12	0,397			
ICC	1,17	0,96-1,42	0,113			
APACHE II	1,05	0,99-1,12	0,123			
SAPS II	1,05	1,01-1,09	0,007	1,04	1,00-1,08	0,026
SOFA	1,11	0,92-1,35	0,272			
Lactat 0 h (mg/dL)	1,01	0,98-1,04	0,417			
LACc	0,98	0,95-1,01	0,283			
SATc	0,98	0,94-1,02	0,344			
PCR 0 h (mg/mL)	1,00	0,97-1,03	0,945			
Procalcitonina 0h (ng/mL)	1,01	1,00-1,01	0,330			
TnT US 0 h (pg/mL)	1,01	1,00-1,01	0,054	1,01	1,00-1,01	0,094
Noradrenalina 0 h (mcg/Kg/min)	3,08	0,95-9,98	0,061			
Estada UMI (dies)	0,99	0,96-1,03	0,748			

Edat	1,02	0,99-1,06	0,158			
Gènere						
Homes	1					
Dones	0,98	0,36-2,67	0,972			
FC 0h (bpm)	1,01	0,99-1,03	0,349			
PAS 0 h (mmHg)	1,00	0,98-1,03	0,879			
PAM 0 h (mmHg)	1,00	0,96-1,04	0,918			
SI	2,08	0,29- 14,72	0,464			
MSI	1,88	0,44-8,12	0,397			
ICC	1,17	0,96-1,42	0,113			
APACHE II	1,05	0,99-1,12	0,123			
SAPS II	1,05	1,01-1,09	0,007	1,04	1,00-1,09	0,038
SOFA	1,11	0,92-1,35	0,272			
Lactat 0 h (mg/dL)	1,01	0,98-1,04	0,417			
LACc	0,98	0,95-1,01	0,283			
SATc	0,98	0,94-1,02	0,344			
PCR 0 h (mg/mL)	1,00	0,97-1,03	0,945			
Procalcitonina 0h (ng/mL)	1,01	1,00-1,01	0,330			
TnT US 24 h (pg/mL)	1,01	1,00-1,01	0,054	1,01	1,00-1,03	0,019
Noradrenalina 0 h (mcg/Kg/min)	3,08	0,95-9,98	0,061			
Estada UMI (dies)	0,99	0,96-1,03	0,748			
<hr/>						
Edat	1,02	0,99-1,06	0,158			
Gènere						
Homes	1					
Dones	0,98	0,36-2,67	0,972			
FC 0h (bpm)	1,01	0,99-1,03	0,349			
PAS 0 h (mmHg)	1,00	0,98-1,03	0,879			

RESULTATS

PAM 0 h (mmHg)	1,00	0,96-1,04	0,918			
SI	2,08	0,29- 14,72	0,464			
MSI	1,88	0,44-8,12	0,397			
ICC	1,17	0,96-1,42	0,113			
APACHE II	1,05	0,99-1,12	0,123			
SAPS II	1,05	1,01-1,09	0,007	1,04	1,00-1,08	0,028
SOFA	1,11	0,92-1,35	0,272			
Lactat 0 h (mg/dL)	1,01	0,98-1,04	0,417			
LACc	0,98	0,95-1,01	0,283			
SATc	0,98	0,94-1,02	0,344			
PCR 0 h (mg/mL)	1,00	0,97-1,03	0,945			
Procalcitonina (ng/mL)	0h 1,01	1,00-1,01	0,330			
TnT US 72 h (pg/mL)	1,02	1,00-1,03	0,024	1,01	1,00-1,03	0,038
Noradrenalina 0 h (mcg/Kg/min)	3,08	0,95-9,98	0,061			
Estada UMI (dies)	0,99	0,96-1,03	0,748			

Els *P* valors < 0.05 es consideren significatius. *Abreviacions:* APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, ICo: interval de confiança, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, O; *odds ratio*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C reactiva, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*, SATc: aclariment de saturació venosa central d'oxigen, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, TnT US: Troponina T ultrasensible, UMI: unitat de medicina intensiva.

Taula 23. Model de predicció de mortalitat als 28 dies en pacients amb xoc sèptic a partir dels nivells sèrics de TnT US a les 0, 24 i 72 h d'ingrés.

Variables	Anàlisi univariant			Anàlisi multivariant		
	OR	95% ICo	<i>P</i> valor	OR	95% ICo	<i>P</i> valor
Edat	1,02	0,98-1,05	0,343			

Gènere						
Homes	1			1		
Dones	0,31	0,10-0,90	0,031	0,24	0,07-0,88	0,032
FC 0 h (bpm)	1,02	1,00-1,03	0,127			
PAS 0 h (mmHg)	0,99	0,97-1,02	0,485			
PAM 0 h (mmHg)	0,97	0,93-1,01	0,158			
SI	3,38	0,59- 19,26	0,171			
MSI	3,22	0,87- 11,87	0,079			
ICC	1,27	1,06-1,51	0,008			
APACHE II	1,04	1,01-1,06	0,002			
SAPS II	1,08	1,02-1,13	0,005	1,07	1,02-1,12	0,007
SOFA	1,03	0,88-1,21	0,680			
Lactat 0 h (mg/dL)	1,00	0,98-1,02	0,915			
LACc	1,01	0,98-1,04	0,510			
SATc	1,01	0,97-1,05	0,691			
PCR 0 h (mg/mL)	0,98	0,96-1,01	0,309			
Procalcitonina (ng/mL)	0h 0,99	0,98-1,01	0,367			
TnT US 0 h (pg/mL)	1,00	1,00-1,00	0,147	1,00	1,00-1,00	0,108
Noradrenalina 0 h (mcg/Kg/min)	2,37	1,09-5,15	0,029			
Estada UMI (dies)	0,96	0,91-1,00	0,067			
Disfunció Miocàrdica						
No	1					
Sí	3,67	0,98- 13,73	0,108			
Edat	1,02	0,98-1,05	0,343			
Gènere						

RESULTATS

Homes	1			1		
Dones	0,31	0,10-0,90	0,031	0,28	0,08-0,93	0,039
FC 0h (bpm)	1,02	1,00-1,03	0,127			
PAS 0 h (mmHg)	0,99	0,97-1,02	0,485			
PAM 0 h (mmHg)	0,97	0,93-1,01	0,158			
SI	3,38	0,59- 19,26	0,171			
MSI	3,22	0,87- 11,87	0,079			
ICC	1,27	1,06-1,51	0,008			
APACHE II	1,04	1,01-1,06	0,002			
SAPS II	1,08	1,02-1,13	0,005	1,07	1,02-1,13	0,008
SOFA	1,03	0,88-1,21	0,680			
Lactat 0 h (mg/dL)	1,00	0,98-1,02	0,915			
LACc	1,01	0,98-1,04	0,510			
SATc	1,01	0,97-1,05	0,691			
PCR 0 h (mg/mL)	0,98	0,96-1,01	0,309			
Procalcitonina 0h (ng/mL)	0,99	0,98-1,01	0,367			
TnT US 24 h (pg/mL)	1,00	1,00-1,00	0,201	1,00	1,00-1,00	0,195
Noradrenalina 0 h (mcg/Kg/min)	2,37	1,09-5,15	0,029			
Estada UMI (dies)	0,96	0,91-1,00	0,067			
Disfunció Miocàrdica						
No	1					
Sí	3,67	0,98- 13,73	0,108			
Edat	1,02	0,98-1,05	0,343			
Gènere						
Homes	1			1		

Dones	0,31	0,10-0,90	0,031	0,27	0,07-0,99	0,048
FC 0h (bpm)	1,02	1,00-1,03	0,127			
PAS 0 h (mmHg)	0,99	0,97-1,02	0,485			
PAM 0 h (mmHg)	0,97	0,93-1,01	0,158			
SI	3,38	0,59- 19,26	0,171			
MSI	3,22	0,87- 11,87	0,079			
ICC	1,27	1,06-1,51	0,008			
APACHE II	1,04	1,01-1,06	0,002			
SAPS II	1,08	1,02-1,13	0,005	1,06	1,01-1,12	0,015
SOFA	1,03	0,88-1,21	0,680			
Lactat 0 h (mg/dL)	1,00	0,98-1,02	0,915			
LACc	1,01	0,98-1,04	0,510			
SATc	1,01	0,97-1,05	0,691			
PCR 0 h (mg/mL)	0,98	0,96-1,01	0,309			
Procalcitonina 0h (ng/mL)	0,99	0,98-1,01	0,367			
TnT US 72 h (pg/mL)	1,00	1,00-1,00	0,398	1,00	1,00-1,00	0,385
Noradrenalina 0 h (mcg/Kg/min)	2,37	1,09-5,15	0,029			
Estada UMI (dies)	0,96	0,91-1,00	0,067			
Disfunció Miocàrdica						
No	1					
Sí	3,67	0,98- 13,73	0,108			

Els P valors < 0.05 es consideren significatius. Abreviacions: APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, ICo: interval de confiança, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, OR: *odds ratio*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C reactiva, SAPS II: *Simplified Acute Physiology Score*, SATc: aclariment de saturació venosa central d'oxigen, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, TnT US: Troponina T ultrasensible, UMI= unitat de medicina intensiva.

ESTUDI 2. Relació entre l'osmolalitat plasmàtica i la disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic

2.1. Característiques de la cohort

La mediana d'edat de la cohort ($n= 133$) va ser de 66,0 [53,0; 74,0] anys, amb una distribució per gènere d'un 65,4% d'homes i un 34,6% de dones. Els focus sèptics predominants van ser les infeccions d'origen abdominal i respiratori, amb una incidència del 36,8% i 29,3%, respectivament. La mortalitat global de la cohort a la UMI va del 27,8% (**Taula 25**).

A l'ingrés, els pacients amb xoc sèptic van presentar uns nivells de glucosa (143,0 [108,0; 187,0]) i urea (66,0 [44,0; 104,0]) per sobre dels seus valors normals de referència. Per contra, els nivells de sodi es van mantenir dins del rang de normalitat en les tres mesures realitzades al llarg de les primeres 72 h després de l'ingrés a la UMI (**Taula 25**). El plasma sanguini va ser hiperosomolar tant a l'ingrés (299,6 mOsm/Kg [288,7; 307,7]) com a les 24 h (306,6 mOsm/Kg [297,9; 315,1]) i 72 h (307,6 mOsm/Kg [295,9; 323,3]) d'evolució.

La incidència global de disfunció miocàrdica en els pacients amb xoc sèptic va ser del 62,5%, amb una distribució per gèneres sobre aquest percentatge del 40,9% d'homes i el 21,6% dones (**Taula 24**). L'edat dels pacients sèptics amb disfunció miocàrdica (69,5 [56,8; 75,5] anys) va ser significativament superior a la dels pacients sense disfunció (61,0 [49,0; 71,5] anys; $P = 0,024$), així com la mortalitat a la UMI (38,9% vs 11,6%; $P = 0,004$). Els pacients amb xoc sèptic i disfunció miocàrdica també van mostrar valors significativament superior dels índexs ICC ($P = 0,038$), SAPS II ($P = 0,001$) i SOFA ($P = 0,026$) en comparació amb els pacients sense disfunció. Finalment, els pacients amb miocardiopatia sèptica van requerir majors dosis de noradrenalina a l'ingrés a la UMI (0,7 [0,4; 1,0]) que els pacients sense miocardiopatia (0,4 [0,2; 0,7]; $P = 0,001$) (**Taula 24**).

Taula 24. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic amb i sense disfunció miocàrdica global al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a UMI.

Variable	Pacients sense disfunció n = 43	Pacients amb disfunció n = 72	P valor
Edat (anys)	61,0 [49,0;71,5]	69,5 [56,8;75,5]	0,024
Gènere (%):			0,788
Dones	16 (37,2%)	25 (34,7%)	
Homes	27 (62,8%)	47 (65,3%)	
FC 0 h (bpm)	93,4 (23,6)	101,0 (21,7)	0,081
PAS 0 h (mmHg)	120,0 (15,9)	118,7 (17,7)	0,679
PAM 0 h (mmHg)	84,9 (10,8)	83,4 (11,4)	0,474
SI	0,8 [0,6;1,0]	0,8 [0,7;1,0]	0,152
MSI	1,1 [0,9;1,4]	1,2 [1,0;1,4]	0,077
ICC	3,0 [1,0;5,0]	4,0 [3,0;6,0]	0,038
APACHE II	16,0 [11,5;22,0]	19,5 [14,0;24,2]	0,057
SAPS II	34,0 [25,5;45,5]	46,0 [36,8;59,2]	0,001
SOFA	7,0 [5,0;9,0]	8,0 [7,0;10,0]	0,026
Lactat 0 h (mg/dL)	20,0 [11,5;32,0]	21,0 [14,0;35,2]	0,277
PCR 0 h (mg/L)	25,9 (13,6)	27,9 (15,7)	0,508
Procalcitonina 0 h (ng/mL)	7,3 [1,2;26,2]	17,1 [5,2;44,2]	0,070
Creatinina 0 h (mg/dL)	1,2 [0,6;2,1]	1,6 [1,1;2,3]	0,104
LACc	0,5 [-4,5;3,8]	0,0 [-5,2;5,2]	0,968
SATc	1,7 (14,6)	-1,7 (12,7)	0,337
Noradrenalina (mcg/Kg/min)			0,001
0 h	0,4 [0,2;0,7]	0,7 [0,4;1,0]	
72 h	0,1 [0,0;0,4]	0,3 [<0,1;0,7]	0,103
Estada UMI (dies)	8,0 [5,0;20,5]	8,5 [5,0;19,0]	0,878
Mortalitat a UMI (%)	5 (11,6%)	28 (38,9%)	0,002
Leucòcits (cèls/mcL)	14,9 [7,4;22,4]	13,0 [4,7;22,0]	0,367

Els resultats s'expressen com la mitjana \pm DE o mediana (rang interquartil) segons es correspon. Les diferències en variables contínues han estat analitzades utilitzant el test t Student o el Mètode d'Anàlisi de Variances (distribució normal), o Test U Mann-Whitney o el test Kruskall-Wallis (distribució no normal); P valors <0.05 s'han considerat significatius. *Abreviacions:* APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C- reactiva, SAPS II: *Simplified Acute Physiology score*, SATc: aclariment de ScvO₂, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, UMI: unitat de medicina intensiva.

2.2. Nivells d'osmolalitat en pacients amb xoc sèptic i disfunció sistòlica de ventricle esquerre

En el grup de pacients en els que es va obtenir una valoració fiable de la FE (n = 133), la incidència de la disfunció sistòlica de VE va ser de 32,3% (Taula 25). Els pacients sèptics amb i sense disfunció sistòlica de VE no van diferir de forma significativa en cap de les variables demogràfiques (P > 0,05), hemodinàmiques (P > 0,05) ni de severitat analitzades (P > 0,05). Tot i així, els pacients amb disfunció sistòlica de VE

RESULTATS

van presentar nivells significativament superiors de lactat a les 0 h ($P = 0,021$), i van requerir d'un major suport vasoactiu, és a dir, de dosis significativament superiors de noradrenalina a les 0 h ($P = 0,016$) i a les 72 h ($P = 0,001$) respecte els pacients sense disfunció. Ambdós grups de pacients també van diferir en la taxa de mortalitat, essent significativament superior en aquells que presentaven disfunció sistòlica de VE ($P = 0,007$).

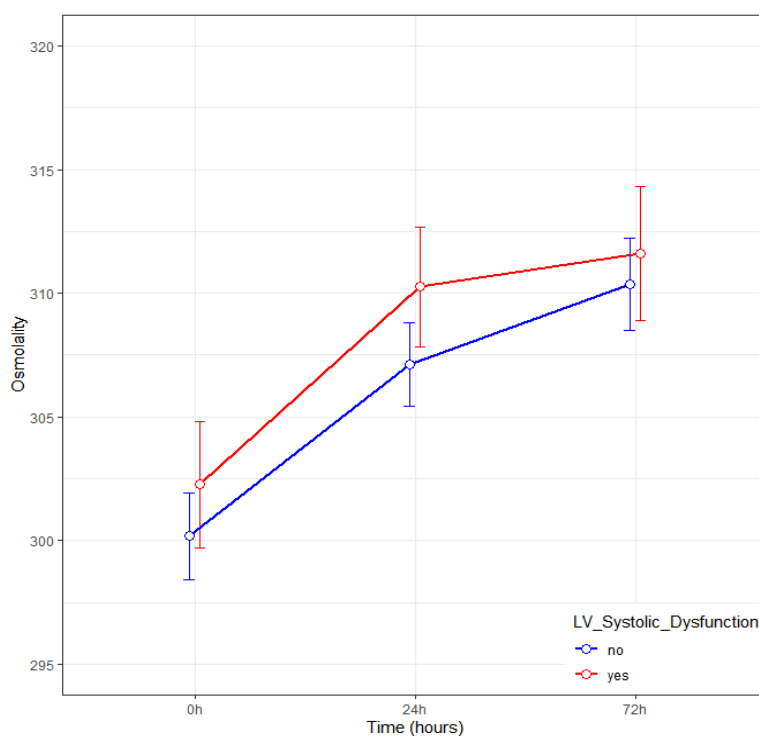


Figura 52. Nivells d'osmolalitat plasmàtica en pacients sèptics amb i sense disfunció sistòlica de VE. Els valors d'osmolalitat al llarg del temps no van diferir de forma significativa ($P > 0,05$) entre pacients amb disfunció sistòlica de VE (línia vermella) i pacients sense disfunció sistòlica de VE (línia blava). Abreviacions: LV: ventricle esquerre.

L'anàlisi dels nivells sèrics d'osmolits va mostrar que els pacients amb xoc sèptic, amb o sense disfunció sistòlica de VE, presentaven nivells normals de sodi, però valors elevats de glucosa i urea, responsables de la hiperosmolalitat del plasma sanguini. Entre aquests dos grups de pacients no es va observar diferències significatives ni els nivells sanguinis de glucosa, urea ni sodi (**Taula 25**), així com tampoc en els valors d'osmolalitat plasmàtica durant les primeres 72 h d'ingrés a la UMI ($P > 0,05$; **Figura 52**). Cal destacar que en els pacients amb i sense disfunció sistòlica del VE es va produir un increment significatiu dels nivells d'osmolalitat en les primeres 24 h ($P < 0,05$), assolint un valor que es va mantenir sense canvis significatius a les 72 h després de l'ingrés ($P > 0,05$; **Figura 52**).

Taula 25. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic (cohort general) i en pacients sèptics amb i sense disfunció sistòlica de VE al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a UMI.

Variable	Cohort de pacients amb xoc sèptic (n = 133)	Pacients sense disfunció sistòlica VE (n = 90)	Pacients amb disfunció sistòlica VE (n = 43)	P valor
Edat (anys)	66,0 [53,0;74,0]	66,0 [53,0;73,8]	67,0 [54,0;74,0]	0,568
Gènere (%)				0,131
Dones	46 (34,6%)	35 (38,9%)	11 (25,6%)	
Homes	87 (65,4%)	55 (61,1%)	32 (74,4%)	
FC 0 h (bpm)	98,4 (22,5)	96,8 (22,8)	101,8 (21,6)	0,234
PAS 0 h (mmHg)	120,2 (18,0)	121,1 (18,3)	118,2 (17,4)	0,392
PAM 0 h (mmHg)	82,7 [75,7;92,7]	82,3 [75,9;91,3]	82,7 [76,2;93,7]	0,920
SI	0,8 [0,7;1,0]	0,8 [0,6;1,0]	0,8 [0,7;1,0]	0,240
MSI	1,2 [1,0;1,4]	1,1 [0,9;1,4]	1,2 [1,0;1,4]	0,375
ICC	4,0 [2,0;6,0]	4,0 [2,0;6,0]	4,0 [3,0;6,0]	0,216
APACHE II	19,0 [14,0;24,0]	18,0 [14,0;23,0]	20,0 [14,5;24,5]	0,185
SAPS II	41,0 [31,0;56,0]	41,0 [30,0;54,5]	47,0 [32,0;60,5]	0,164
SOFA	8,0 [6,0;9,0]	7,5 [6,0;9,0]	8,0 [7,0;10,0]	0,098
Lactat 0 h (mg/dL)	21,0 [13,0;32,0]	21,0 [12,0;27,8]	24,0 [16,5;41,5]	0,021
PCR 0 h (mg/L)	26,8 (14,8)	26,7 (14,0)	27,1 (16,6)	0,896
Procalcitonina 0 h (ng/mL)	14,5 [2,6;45,1]	11,7 [2,3;35,7]	19,0 [6,0;47,1]	0,096
Creatinina 0 h (mg/dL)	1,4 [0,9;2,2]	1,3 [0,9;2,2]	1,5 [1,1;2,3]	0,279
LACc	0,0 [-5,0;4,6]	0,0 [-5,0;4,0]	0,0 [-6,2;7,0]	0,956
SATc	-0,9 (13,1)	-1,1 (12,8)	-0,5 (14,1)	0,869
Noradrenalina (mcg/Kg/min)	0,6 [0,3;1,0]	0,5 [0,3;0,8]	0,8 [0,4;1,1]	0,016
0 h				
72 h	0,2 [0,0;0,5]	0,1 [0,0;0,4]	0,5 [0,2;0,7]	0,001
Estada a UMI (dies)	9,0 [5,0;19,0]	8,0 [5,0;17,0]	9,0 [5,0;20,0]	0,832
Mortalitat a UMI (%)	37 (27,8%)	18 (20,0%)	19 (44,2%)	0,007
Leucòcits (cèls/mcL)	13,6 [6,5;21,8]	14,0 [8,6;21,5]	12,6 [3,8;22,2]	0,173
Sodi (mmol/L)				
0 h	138,0 [135,0;142,0]	138,0 [135,0;142,0]	138,0 [135,0;143,5]	0,721
24 h	143,0 [140,0;147,0]	143,0 [140,0;147,0]	144,0 [141,0;147,0]	0,360
72 h	144,7 ± 6,3	144,5 ± 6,4	145,1 ± 6,1	0,612
Urea (mg/dL)				
0 h	66,0 [44,0;104,0]	60,0 [39,5;104,8]	72,0 [57,5;102,5]	0,447
24 h	67,0 [49,0;96,0]	64,0 [42,0;96,0]	68,0 [58,5;89,5]	0,214
72 h	67,0 [47,0;95,0]	65,0 [47,0;98,0]	71,0 [55,0;94,0]	0,445
Glucosa (mg/dL)				
0 h	143,0 [108,0;187,0]	143,0 [108,2;204,8]	138,0 [106,0;167,0]	0,630
24 h	144,0 [113,0;174,0]	143,0 [110,0;175,0]	148,0 [115,0;169,0]	0,990
72 h	143,7 ± 38,6	143,3 ± 40,7	144,6 ± 33,9	0,867

Els resultats s'expressen com la mitjana ± DE o mediana (rang interquartil) segons es correspon. Les diferències en variables contínues han estat analitzades utilitzant el test t Student o el Mètode d'Anàlisi de Variances (distribució normal), o Test U Mann-Whitney o el test Kruskal-Wallis (distribució no normal); P valors <0.05 s'han considerat significatius. *Abreviacions:* APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C- reactiva, SAPS II: *Simplified Acute Physiology score*, SATc: aclariment de ScvO₂, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, UMI: unitat de medicina intensiva.

2.3. Nivells d'osmolalitat en pacients amb xoc sèptic i disfunció diastòlica de ventricle esquerre

En el grup de pacients amb mesures de *doppler* tissular (DTI) correctes ($n = 111$), la incidència de disfunció diastòlica de VE va ser del 43,2%. Els resultats obtinguts de les mesures de les variables demogràfiques, hemodinàmiques i bioquímiques i dels índexs de gravetat es presenten a la **Taula 26**. Ambdós grups de pacients van diferir significativament en la puntuació APACHE II ($P = 0,028$) i SAPS II ($P = 0,001$), així com en la taxa de mortalitat a la UMI ($P = 0,017$).

Tots els pacients, amb o sense disfunció diastòlica de VE, van presentar un plasma sanguini hiperosmolar i uns nivells sèrics de glucosa i urea per sobre dels valors de referència. De tota manera, els nivells de sodi es van mantenir dins del rang de normalitat (**Taula 26**). L'estudi comparatiu no va mostrar diferències significatives entre els pacients amb i sense disfunció diastòlica de VE en els nivells d'osmolits al llarg del temps ($P > 0,05$).

Els valors d'osmolalitat a l'ingrés a la UMI van ser de $304,70 \pm 18,31$ mOsm/Kg en pacients amb disfunció i de $297,70 \pm 13,87$ en pacients sense disfunció diastòlica de VE. A les 24 h els valors augmentaren a $306,37 \pm 15,16$ mOsm/Kg en pacients sense disfunció i a $311,51 \pm 16,79$ en pacients amb disfunció. Finalment, a les 72 h, s'obtingueren valors de $308,85 \pm 16,64$ mOsm/Kg en pacients amb ona E' mitral > 10 cm/seg i de $313,76 \pm 17,66$ en pacients amb Ona E' mitral patològica. Malgrat que el plasma sanguini era hiperosmolar en ambdós grups de pacients, la corba d'hiperosmolalitat va ser significativament superior en els pacients amb disfunció diastòlica de VE respecte dels pacients sense disfunció ($P = 0,038$).

El patró de variació de la corba al llarg del temps va ser similar en ambdós grups, amb un increment significatiu en les primeres 24 h d'ingrés a la UMI ($P < 0,05$), seguit d'un descens no significatiu a les 72 h ($P > 0,05$).

Donat que l'edat del grup de pacients amb disfunció diastòlica de VE era significativament superior ($P = 0,004$) a la dels pacients sense disfunció, es van repetir les anàlisis considerant l'edat com una co-variable. Els resultats obtinguts d'aquestes anàlisis van demostrar que l'edat no era un factor confusor, i van confirmar que la corba d'hiperosmolalitat era significativament superior en els pacients amb disfunció diastòlica de VE que en els pacients sense disfunció ($P =$

0,047; **Figura 53**). De forma similar, l'edat no és un factor confusor ni pels nivells de glucosa ni pels d'urea o de sodi.

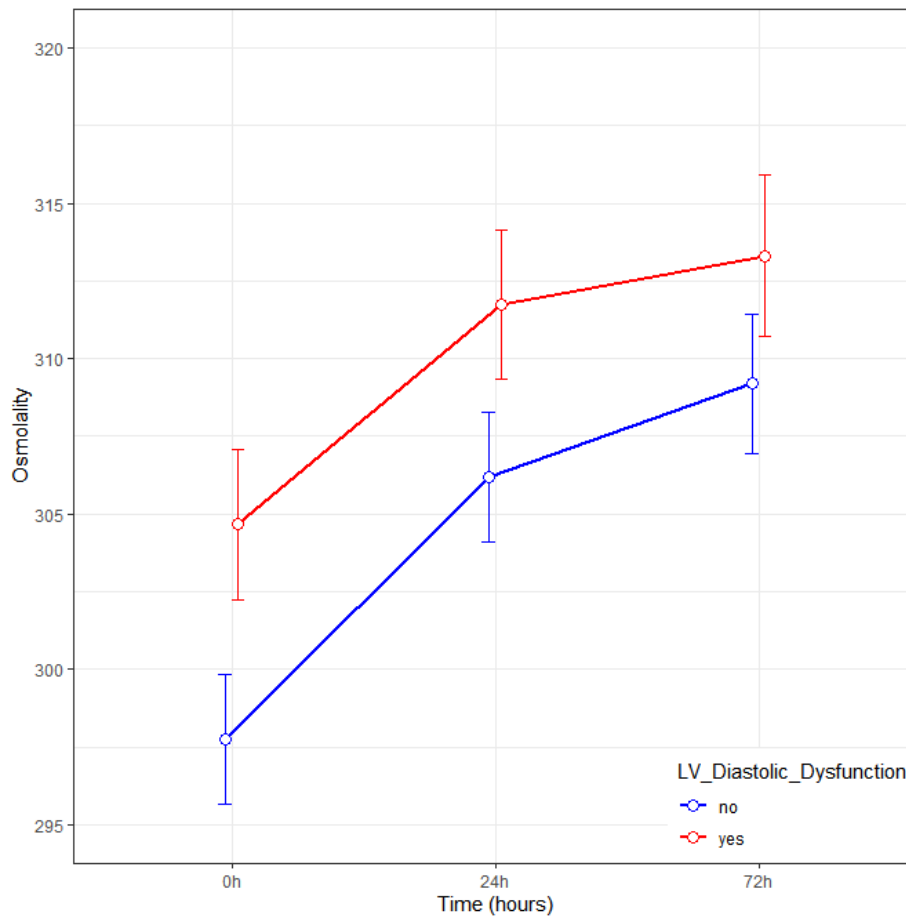


Figura 53. Nivells d'osmolalitat plasmàtica en pacients sèptics amb i sense disfunció diastòlica de VE.

L'osmolalitat plasmàtica, ajustada en funció de l'edat, va diferir de forma significativa entre pacients amb disfunció diastòlica de VE (línia vermella) i pacients sense disfunció diastòlica de VE (línia blava) ($P = 0,047$). Abreviacions: LV: ventricle esquerre.

RESULTATS

Taula 26. Variables hemodinàmiques i analítiques en pacients amb xoc sèptic amb i sense disfunció diastòlica de VE al llarg de les primeres 72 h d'ingrés a UMI.

Variable	Pacients amb una correcta lectura DTI (n= 111)	Pacients sense disfunció diastòlica VE (n = 63)	Pacients amb disfunció diastòlica VE (n = 48)	P valor
Edat (anys)	67,0 [53,5;74,0]	60,0 [50,5;71,5]	71,5 [58,5;77,0]	0,004
Gènere (%)				0,356
Dones	42 (37,8%)	21 (33,3%)	21 (43,8%)	
Homes	69 (62,2%)	42 (66,7%)	27 (56,2%)	
FC 0 h (bpm)	94,0 [83,5;108,5]	93,0 [83,0;111,0]	95,0 [84,0;108,0]	0,993
PAS 0 h (mmHg)	118,8 (17,3)	119,4 (17,2)	118,0 (17,5)	0,679
PAM 0 h (mmHg)	83,7 (11,1)	84,3 (10,9)	82,9 (11,5)	0,502
SI	0,8 [0,7;1,0]	0,8 [0,6;1,0]	0,8 [0,7;1,0]	1,000
MSI	1,2 [1,0;1,4]	1,2 [0,9;1,4]	1,1 [1,0;1,3]	0,875
ICC	4,0 [2,0;6,0]	3,0 [2,0;5,0]	4,0 [3,0;6,0]	0,085
APACHE II	18,0 [13,0;23,0]	17,0 [11,5;22,0]	19,5 [16,0;25,2]	0,028
SAPS II	41,0 [30,5;55,0]	37,0 [25,5;48,0]	46,5 [37,8;59,0]	0,001
SOFA	8,0 [6,0;9,0]	8,0 [6,0;9,0]	8,0 [7,0;10,0]	0,169
Lactat 0 h (mg/dL)	21,0 [13,0;32,2]	23,0 [13,5;36,5]	19,5 [12,8;26,0]	0,173
PCR 0 h (mg/L)	27,4 (14,7)	26,4 (14,4)	28,8 (15,2)	0,398
Procalcitonina 0 h (ng/mL)	15,6 [2,6;40,5]	17,4 [2,3;47,2]	14,7 [4,1;27,0]	0,840
Creatinina 0 h (mg/dL)	1,4 [0,9;2,2]	1,4 [0,8;2,2]	1,5 [1,0;2,6]	0,235
LACc	0,0 [-5,0;4,0]	0,0 [-5,0;3,0]	0,0 [-5,0;5,0]	0,344
SATc	-0,4 (13,4)	0,5 (14,8)	-1,4 (11,9)	0,574
Noradrenalina(mcg/Kg/min)				
0 h	0,5 [0,3;0,9]	0,4 [0,2;0,9]	0,6 [0,4;0,9]	0,113
72 h	0,2 [<0,1;0,6]	0,2 [<0,1;0,5]	0,3 [<0,1;0,8]	0,409
Estada a UMI (dies)	8,0 [5,0;19,0]	8,0 [5,0;19,0]	8,5 [4,0;17,5]	0,668
Mortalitat a UMI (%)	30 (27,0%)	11 (17,5%)	19 (39,6%)	0,017
Leucòcits (cèls/mcL)	13,2 [5,2;22,3]	13,2 [4,6;21,9]	13,2 [7,6;22,6]	0,805
Sodi (mmol/L)				
0 h	138,0 [135,0;142,0]	138,0 [135,0;142,0]	139,0 [135,0;142,0]	0,340
24 h	143,0 [140,0;147,0]	143,0 [140,0;146,0]	143,0 [141,0;147,0]	0,400
72 h	144,9 ± 6,2	144,4 ± 6,2	145,6 ± 6,1	0,302
Urea (mg/dL)				
0 h	72,0 [42,5;105,0]	58,0 [38,5;106,0]	85,5 [50,5;104,2]	0,124
24 h	69,0 [49,0;96,0]	67,0 [49,0;95,0]	76,5 [49,0;100,0]	0,496
72 h	67,0 [48,0;93,0]	66,0 [49,5;90,5]	69,0 [48,0;98,0]	0,634
Glucosa (mg/dL)				
0 h	143,0 [108,5;205,5]	138,0 [105,0;183,5]	154,0 [116,0;218,8]	0,171
24 h	145,0 [114,0;179,0]	137,0 [110,0;173,0]	153,5 [120,5;196,0]	0,081
72 h	144,8 ± 38,7	141,2 ± 39,0	149,7 ± 38,1	0,266

Els resultats s'expressen com a mitjana ± DE o mediana (rang interquartil) segons es correspon. Les diferències en variables contínues han estat analitzades utilitzant el test *t* Student o el Mètode d'Anàlisi de variàncies (distribució normal), o Test *U* Mann-Whitney o el test *Kruskal-Wallis* (distribució no normal); *P* valors <0.05 s'han considerat significatius. *Abreviacions:* APACHE II: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*, FC: freqüència cardíaca, ICC: índex de comorbiditat de *Charlson*, LACc: aclariment de lactat, MSI: *modified shock index*, PAM: pressió arterial mitja, PAS: pressió arterial sistòlica, PCR: Proteïna C- reactiva, SAPS II: *Simplified Acute Physiology score*, SATc: aclariment de ScvO₂, SI: *shock index*, SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*, UMI: unitat de medicina intensiva.

DISCUSSION

La disfunció miocàrdica és una alteració freqüent, amb una incidència de més del 60% dels pacients amb xoc sèptic, essent les primeres 72 h d'evolució claus per al diagnòstic i detecció dels pacients amb risc alt de desenvolupar-la (Repressé et al., 2013; Vieillard-Baron, 2011). Malgrat que l'ecocardiografia transtoràcica sistemàtica és encara l'eina diagnòstica més fiable, estudis recents s'han centrat en l'ús de biomarcadors com a eines complementàries en el diagnòstic i tractament dels pacients amb xoc sèptic, a fi de reduir l'elevada mortalitat associada. L'objectiu d'aquest treball ha estat determinar la rellevància clínica de l'evolució temporal d'un marcador de dany miocàrdic clàssic com la troponina T ultrasensible (TnT US) i d'un altre de més innovador fins ara no avaluat, l'osmolalitat plasmàtica; en pacients amb disfunció miocàrdica associada a sèpsia.

1. Cinètica de l'alliberament de troponina T ultrasensible en les primeres 72 hores d'ingrés a la UMI en pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic

Aquest estudi demostra que els nivells de TnT US són més elevats en els pacients amb xoc sèptic que presenten disfunció miocàrdica en comparació amb els qui no tenen disfunció, tant a l'ingrés a la UMI (temps 0 h), com a les 24 i 72 h d'evolució. Aquests resultats indiquen que els nivells de TnT US poden ser utilitzats com un indicador fiable de disfunció miocàrdica en el xoc sèptic. A més, l'increment dels nivells de TnT US mostra una relació robusta amb cada subtipus de disfunció miocàrdica (sistòlica i diastòlica de VE, disfunció de VD) diagnosticada per ecocardiografia trans-toràcica.

Aquests resultats estan d'acord amb els obtinguts en altres estudis que descriuen un increment dels nivells de TnT US en pacients sèptics amb disfunció sistòlica i/o diastòlica de VE (Landesberg et al., 2012). A més, s'ha suggerit que la presència de disfunció diastòlica de VE i disfunció de VD podria estar relacionada amb l'increment dels nivells TnT US i amb les taxes de mortalitat en pacients sèptics (Landesberg et al., 2014).

De forma concordant, alguns estudis previs basats en l'anàlisi dels nivells plasmàtics de troponina T i de troponina I mitjançant tècniques convencionals havien descrit que existeix una correlació entre els nivells de troponina elevats i la presència de

DISCUSSIÓ

disfunció sistòlica de VE (Ammann et al., 2003; Fernandes Jr. et al., 1999; Mehta et al., 2004; Turner et al., 1999; ver Elst et al., 2000).

Més recentment, *Pulido et al (2012)* van analitzar els tres subtipus de disfunció miocàrdica associada a pacients sèptics. Segons aquests autors l'increment dels nivells de troponina T es relaciona amb la disfunció de VD, mentre que no existeix una relació directa entre l'alteració dels nivells d'aquest biomarcador en sang amb la presència de disfunció ni sistòlica ni diastòlica de VE (Pulido et al., 2012).

Aquesta Tesi Doctoral també tenia com a objectiu identificar un punt de tall que orientés la presència de disfunció miocàrdica en els pacients sèptics. Segons les fonts bibliogràfiques consultades, aquest és el primer estudi que es realitza en pacients crítics.

L'àrea sota la corba (AUC) obtinguda amb els valors de TnT US de les 24 h en relació a la primera ecocardiografia realitzada és de 0,8, pel que la seva exactitud és bona ($> 0,75$). Per tant, valors de TnT US $> 54,1$ pg/mL a les 24 h de l'ingrés podrien relacionar-se amb la presència de disfunció miocàrdica. No obstant, la sensibilitat diagnòstica d'aquest punt de tall és subòptima (65,1%), pel que són necessaris estudis més exhaustius i amb una mida mostral més gran per determinar de forma més robusta quin valor concret de TnT US pot inferir la presència de miocardiopatia sèptica.

Els resultats d'aquest estudi també demostren que en els pacients sèptics amb disfunció miocàrdica es produeix un increment en el valor del logaritme de TnT US a les 24 h d'evolució respecte de les 0 h, assolint un valor que es manté estable a les 72 h. Així doncs la corba de variació dels nivells de Tn T US en les primeres 24 h pot ser una eina eficient per a la identificació precoç de pacients amb alt risc de presentar disfunció miocàrdica. Els estudis sobre la cinètica d'alliberament de la troponina en pacients amb sèpsia mostren que l'increment no es produeix en les primeres hores d'evolució, sino que ho fa en dies posteriors (Yucel et al., 2008).

Contràriament, altres estudis suggereixen que la corba de troponina T no té un valor predictiu (Vallabhajosyula, Sakhuja, et al., 2017). Probablement aquestes diferències estiguin determinades pel tipus de metodologia emprada per mesurar els nivells de troponina T en sang i pels intervals de temps analitzats. Així doncs, en el nostre estudi es va emprar una tècnica ultrasensible i es van avaluar les primeres

72 h, mentre que en l'estudi de *Vallabhajosyula et al* (2017) és va utilitzar una tècnica de mesura convencional i es van mesurar només els canvis durant les primeres 6 h després de l'admissió. En concordança amb els nostres resultats, també s'ha descrit que el pic de troponina I US, i no els seus nivells a temps 0, es relacionen amb la presència de disfunció miocàrdica diagnosticada per ecocardiografia trans-toràcica (Kim et al., 2019).

La incidència de la disfunció miocàrdica a la nostra cohort de pacients amb xoc sèptic és d'un 73,6%, lleugerament superior a l'observada en estudis previs (Repressé et al., 2013; Vieillard-Baron, 2011), dels quals un 45,5% presentaven disfunció sistòlica de VE, un 32,7% disfunció diastòlica de VE i un 20,8% disfunció de VD. És important remarcar que, en el nostre estudi, cada subtipus de disfunció podia manifestar-se de forma aïllada o en combinació amb els altres tipus de disfunció. Els resultats obtinguts en estudis similars sobre la incidència de la disfunció miocàrdica en sèpsia són molt dispars (Bouhemad et al., 2009; Brown et al., 2012; Etchecopar-Chevreuril et al., 2008; Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012; Prabhu, 2015; Pulido et al., 2012; Vieillard-Baron et al., 2008) això fa que encara avui dia la incidència global d'aquesta disfunció sigui incerta, sobretot a causa de la manca d'una definició clara de disfunció i de la no uniformitat en els punts de tall dels paràmetres ecocardiogràfics realitzats (Ehrman et al., 2018; Vieillard-Baron, 2011). A més, les tècniques de diagnòstic ecocardiogràfic emprades presenten diverses limitacions com la dependència a pre- i postcàrrega d'alguns dels paràmetres utilitzats, la manca de representació global del miocardi, l'emascament de la FE després de l'administració de noradrenalina, o la presència de valvulopaties severes coexistents (Ehrman et al., 2018; Vieillard-Baron, 2011). Per altra banda, la disfunció miocàrdica no sempre apareix de forma immediata, sinó que pot manifestar-se al llarg de les primeres 72 h des de l'insult sèptic (Aneman & Vieillard-Baron, 2016; Beesley et al., 2017; Frencken et al., 2019; Gonzalez et al., 2016; Kim et al., 2019; Landesberg et al., 2012; Ozier et al., 1984; Parker, 1984; Pulido et al., 2012; Sanfilippo et al., 2015; Sanz et al., 2019; Sato et al., 2016; Vieillard-Baron, 2011; Vieillard-Baron et al., 2018). En el nostre estudi es va garantir una correcta ressuscitació dels pacients abans de la realització de la primera ecocardiografia (Boissier et al., 2017; Repressé et al., 2013), i es va fer un

DISCUSSIÓ

seguiment dels pacients al llarg de les primeres 72 h a fi de garantir el correcte diagnòstic de tots ells.

Per altra banda, es desconeix quin és el grau de relació entre la presència de disfunció miocàrdica i mortalitat en pacients amb xoc sèptic (Ehrman et al., 2018). En el present estudi els pacients amb disfunció miocàrdica global, entesa com la presència d'almenys un paràmetre ecocardiogràfic diagnòstic de disfunció alterat, presenten una major mortalitat als 28 dies respecte els pacients sense disfunció. L'anàlisi per subtipus de disfunció miocàrdica, indica que només la presència de disfunció sistòlica de VE es manifesta associada a una major taxa de mortalitat. Aquests resultats es contradiuen amb els obtinguts en altres estudis (Sanfilippo et al., 2015; Sevilla Berrios et al., 2014) i amb pocs estudis amb troballes similars (Prabhu, 2015). Aquestes divergències posen de manifest que existeixen molts factors que influeixen en el pronòstic de la disfunció sistòlica de VE (Jeong et al., 2018).

La disfunció diastòlica de VE, en canvi, està estretament relacionada amb la mortalitat a la UMI ($P= 0,008$) en concordança amb altres estudis (Gonzalez et al., 2016; Landesberg et al., 2012; Sanfilippo et al., 2015).

Contràriament, alguns autors suggereixen que en pacients amb sèpsia no existeix una relació entre mortalitat i disfunció miocàrdica (Pulido et al., 2012). Un dels motius que podrien explicar aquestes diferències, és que el 100% dels pacients inclosos en el nostre estudi complien amb els criteris de xoc sèptic, de manera que es va descartar la incorporació de pacients amb sèpsia greu.

La relació entre disfunció de VD i mortalitat mostra també una gran discrepància entre estudis, de manera que alguns autors consideren que estan estretament relacionades (Furian et al., 2012; Gajanana et al., 2015; Landesberg et al., 2014; Sanz et al., 2019; Vallabhajosyula, Kumar, et al., 2017; Vieillard-Baron et al., 2018), però d'altres no (Huang et al., 2013; Pulido et al., 2012). La incorporació de noves tècniques ecocardiogràfiques més precises com el GLPS tampoc ha permès establir una relació clara entre la disfunció del VD i la mortalitat de manera que, també en aquest cas alguns autors consideren que hi ha una relació positiva entre elles (Chang et al., 2015; Kalam et al., 2014; Palmieri et al., 2015) mentre que d'altres no (Boissier et al., 2017; De Geer et al., 2015; Orde et al., 2014; Zaky et al., 2016).

Els nivells de TnT US dels pacients amb xoc sèptic que evolucionen a èxits són consistentment més elevats, fins a 5 vegades superiors, que en els pacients amb xoc sèptic que sobreviuen. De fet, són nombrosos els estudis que demostren un increment dels nivells de troponina, mesurada a partir de tècniques convencionals, en pacients sèptics (Arlati et al., 2000; Innocenti et al., 2014; John et al., 2010; Mannam et al., 2004; Noble et al., 1999; Spies et al., 1998; Tiruvoipati et al., 2012), per bé que existeixen grans discrepàncies en la literatura sobre la rellevància de la troponina com a indicador pronòstic de mortalitat. Així doncs, la majoria d'estudis conclouen que l'augment dels nivells de troponina (T i I) convencional en pacients sèptics està associada a una major mortalitat (Ammann et al., 2001; John et al., 2010; Mannam et al., 2004; Spies et al., 1998) i només uns pocs treballs ho contradueixen (Innocenti et al., 2014; Tiruvoipati et al., 2012). A més, diverses metanàlisis han demostrat que l'increment dels nivells de troponina convencional és un factor independent de la mortalitat associada a la sèpsia (Bessièrre et al., 2013; Sheyin et al., 2015). Posteriorment, la utilització de tècniques d'anàlisi ultrasensible dels nivells troponina ha permès demostrar que tots els pacients amb sèpsia greu i amb xoc sèptic presenten nivells elevats de TnT ultrasensible en sang (Røsjø et al., 2011). Si tenim en compte que utilitzant els paràmetres convencionals de mesura s'observa un increment dels nivells de troponina T en només un 60% d'aquests (Røsjø et al., 2011), aquests resultats posen de manifest la rellevància diagnòstica de les tècniques d'anàlisi ultrasensible. De tota manera, alguns estudis han posat en dubte el valor pronòstic de la troponina ultrasensible en la sèpsia (Frencken et al., 2019; Masson et al., 2016).

Aquestes discrepàncies en el valor pronòstic de la troponina són probablement conseqüència de diferències entre estudis en el tipus de troponina analitzada (troponina T o troponina I); la sensibilitat de l'assaig utilitzat (convencional o ultrasensible); la severitat de la sèpsia, observant que amb elevades dosis de noradrenalina augmenten els nivells de troponina (Maeder et al., 2006); els valors de tall tan variats emprats; els temps en què es realitzen les mesures dels nivells de troponina i la mida mostral. Malgrat aquestes discrepàncies, l'increment dels nivells de troponina en pacients amb xoc sèptic és una senyal d'alarma en la identificació de pacients amb elevat risc de mortalitat (Bessièrre et al., 2013; Sheyin et al., 2015).

DISCUSSIÓ

L'anàlisi multivariant demostra que els valors de l'índex de gravetat a l'ingrés SAPS II i els nivells de TnT US a les 24 i 72 h es correlacionen amb la presència de disfunció miocàrdica, i que el valor de SAPS II està directament relacionat amb la mortalitat. Altres estudis també han demostrat que els nivells de TnT US combinat amb l'índex de gravetat SAPS III són indicadors fiables de mortalitat en pacients sèptics (Andersson & Frigyesi, 2019). Així doncs, tot i que els nivells de TnT US no són capaços de predir la mortalitat de forma aïllada, els resultats del present estudi indiquen que la combinació de les variables troponina T US i SAPS II es podria utilitzar com una eina pronòstica de mortalitat fiable i fàcilment reproducible.

Malgrat que la TnT US és un indicador fiable de disfunció miocàrdica (Chatterjee, 2009; Frencken et al., 2019; Peacock et al., 2020), en el nostre estudi un 65,2% (15 de 23) dels pacients que no presenten disfunció miocàrdica en base al diagnòstic ecocardiogràfic realitzat, mostren nivells de TnT US >14 pg/mL. Aquest és un resultat interessant, ja que podria ser indicatiu d'un dany miocàrdic no observat mitjançant ecocardiografia; de tota manera caldria valorar si és aquest dany el que realment determina el pronòstic dels pacients sèptics. En relació al dany miocàrdic associat al xoc sèptic, es desconeixen quins són els factors fisiopatològics responsables de la disfunció, probablement perquè el seu origen és multifactorial (Ehrman et al., 2018; Kakihana et al., 2016). Entre els factors que hi poden estar implicats s'inclouen la desregulació autonòmica, l'augment de la permeabilitat capil·lar, els canvis metabòlics associats a la disfunció mitocondrial i l'estrès oxidatiu, la disfunció contràctil dels cardiomiòcits, l'alliberament de factors inflamatoris, la resposta immune de l'hoste i el propi patògen causant de la sèpsia (Ehrman et al., 2018; Kakihana et al., 2016). Aquestes alteracions estarien involucrades en l'etiopatogènia d'aquesta alteració funcional complexa, però reversible als 7-10 dies (Ellrodt et al., 1985; Parker et al., 1990), que porta a una hibernació miocàrdica, la qual constitueix un mecanisme d'adaptació enfront de la isquèmia i hipòxia derivades del procés sèptic (Ehrman et al., 2018; Fenton & Parker, 2016; Kakihana et al., 2016). Tot i que existeix una clara correspondència entre uns majors nivells de TnT US i la presència de disfunció detectada per ecocardiografia, de moment es desconeix si la TnT US podria ser una eina eficient en la diagnosi de determinades disfuncions cardíques no detectables a través de les ecocardiografies. Els resultats obtinguts a partir d'aquest estudi obren la possibilitat

d'utilitzar l'aclariment de TnT US en les primeres 24 h de l'admissió com un mètode de diagnòstic precoç de la miocardiopatia relacionada amb xoc sèptic.

2. Relació entre l'osmolalitat plasmàtica i la disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic

L'osmolalitat plasmàtica ha estat considerada com un potent biomarcador de mortalitat en pacients amb patologies neurològiques (Bhalla et al., 2000; Nag et al., 2012) i cardiològiques (Kaya et al., 2017; Rohla et al., 2014; Tatlisu et al., 2017), així com en pacients admesos als Serveis d'Urgències i Emergències (Nicholson et al., 2012) i a les UMI (Gründling et al., 2007; Shen et al., 2017). Els resultats obtinguts a partir d'aquest segon estudi demostren que els pacients amb xoc sèptic pateixen una hiperosmolalitat plasmàtica ja des del temps 0, és a dir, des de l'ingrés a la UMI, produint-se un increment significatiu d'aquest paràmetre en les primeres 24 h d'evolució. Aquesta elevada osmolalitat es correlaciona amb l'elevada mortalitat de la cohort, al voltant del 30%, i és conseqüència dels elevats nivells d'urea i glucosa d'aquests pacients. La hiperglicèmia ha estat extensament descrita en pacients amb xoc sèptic, fins i tot en pacients pediàtrics, i es relaciona amb trastorns metabòlics del teixit muscular i del fetge (Branco et al., 2005; Hirasawa et al., 2009). Malgrat que la hiperglicèmia ha estat relacionada amb la severitat del xoc sèptic i la taxa de mortalitat (Branco et al., 2005; Hirasawa et al., 2009), els resultats obtinguts a partir d'aquest estudi semblen indicar que no està relacionada amb la disfunció miocàrdica.

Per altra banda, els nivells d'urea i de creatinina són utilitzats de forma rutinària com a indicadors clínics de l'activitat renal, essent la ratio BUN/creatinina un indicador fiable de mortalitat en pacients sèptics (Han et al., 2021). D'acord amb els resultats obtinguts per altres autors (Han et al., 2021), a la nostra cohort de pacients amb xoc sèptic els nivells de creatinina i urea estan per sobre del seu rang de normalitat, suggerint així una possible alteració de la funció renal que caldrà investigar en futurs estudis.

Malgrat que la hiperosmolalitat plasmàtica està associada al xoc osmòtic, es desconeixen les causes fisiopatològiques que provoquen aquest increment de la concentració d'osmolits en sang. Alguns estudis suggereixen que la hiperosmolalitat es produeix com a conseqüència d'alteracions en l'expressió i funció dels canals

DISCUSSIÓ

aquaporina en diferents tipus cel·lulars, sobretot en cèl·lules immunes, endotelials, renals i hepàtiques (Rump & Adamzik, 2018). De tota manera, calen més estudis per identificar quins són els factors causants de la hiperosmolaritat en pacients amb xoc sèptic.

Un resultat interessant d'aquest estudi és que la corba d'osmolalitat al llarg de les primeres 72 h presenta un perfil similar en tots els grups de pacients amb xoc sèptic, la qual es caracteritza per un increment significatiu en les primeres 24 h després de l'ingrés a la UMI. D'acord amb la bibliografia consultada, aquest és el primer estudi que descriu el patró de variació de la hiperosmolaritat en les primeres 72 h després de l'ingrés en pacients sèptics i, malgrat que les causes d'aquest increment no són clares, els resultats obtinguts posen de manifest la necessitat de fer un seguiment acurat dels nivells d'osmolits en sang en pacients amb xoc sèptic durant almenys les primeres 24 h després del seu ingrés.

Sens dubte, el resultat més rellevant d'aquest estudi és que els nivells d'osmolalitat a l'ingrés (0 h) són superiors en els pacients sèptics amb disfunció diastòlica de VE que a la resta de pacients de la cohort. Malgrat que la mitjana d'edat dels pacients amb disfunció diastòlica de VE és major que la dels pacients amb un valor normal d'Ona E' mitral, l'edat no és un factor confusor en aquesta relació. L'estrès osmòtic, així com les endotoxines produïdes pels bacteris patògens i la resposta inflamatòria del pacient, la qual pot induir edema en el miocardi, han estat identificats com a factors desencadenants de la disfunció miocàrdica en els pacients sèptics (Hirasawa et al., 2009; Madonna et al., 2012; Montiel et al., 2014). A més, en models animals amb sèpsia, la disfunció miocàrdica s'ha relacionat amb una expressió i/o funció anormal de les aquaporines del plasmalemma dels cardiomiòcits, resultant en una alteració del flux d'aigua transcel·lular i, en conseqüència, de la concentració osmòtica del citosol que es manifesten en alteracions en les rutes oxidatives del miocardi i en la contracció cel·lular (Lado-Abeal et al., 2018; Madonna et al., 2012). Tot i que algunes d'aquestes alteracions poden estar relacionades amb l'edat (Madonna et al., 2012), no s'ha descrit que estiguin associades a un tipus específic de disfunció miocàrdica.

Així doncs, els resultats obtinguts en aquest estudi poden tenir una gran rellevància clínica, ja que semblen indicar que existeix una relació entre la disfunció diastòlica

del VE i la hiperosmolalitat dels pacients amb xoc sèptic, per bé que calen més estudis que permetin confirmar aquesta hipòtesi.

És important remarcar que s'han realitzat nombrosos estudis per a la identificació de biomarcadors que permetin diagnosticar de forma precoç la disfunció miocàrdica; malgrat que alguns d'ells són considerats com a biomarcadors robustos, no s'ha identificat cap biomarcador capaç de predir el tipus específic de disfunció miocàrdica (Murcia-Gubianas et al., 2021). Considerant que la disfunció diastòlica de VE està associada a una elevada mortalitat dels pacients amb xoc sèptic (Landesberg et al., 2012), la identificació d'un biomarcador específic d'aquest tipus de disfunció pot resultar una eina útil de diagnòstic precoç i complementària a l'estudi ecocardiogràfic.

Limitacions

Una de les limitacions del nostre estudi és que l'avaluació de la presència de disfunció miocàrdica no inclou la realització del *Global Longitudinal Peak Systolic Strain (GLPS)*, un mètode més precís que els paràmetres ecocardiogràfics convencionals, però que desafortunadament no es disposa a la UMI de l'Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, centre en el qual s'ha desenvolupat aquesta Tesi Doctoral. Malgrat la seva major precisió, els estudis basats en el diagnòstic amb GLPS també mostren divergències en els resultats obtinguts pels diferents investigadors, de manera que alguns estudis conclouen que la disfunció miocàrdica està relacionada amb major mortalitat dels pacients amb xoc sèptic (Chang et al., 2015; Sanfilippo et al., 2018), mentre que d'altres no (De Geer et al., 2015).

Una altra de les limitacions del nostre estudi és que es tracta d'un estudi retrospectiu amb recollida de dades prospectiva en el que tan sols s'ha inclòs un únic centre i la mida mostral és relativament petita. Seria necessari, doncs, ampliar l'estudi i incloure diferents centres a fi d'analitzar i comparar els resultats entre diferents cohorts i, així, millorar-ne la robustesa. Cal destacar també com a limitació menor que l'avaluació ecocardiogràfica de la disfunció sistòlica del VE en l'**Estudi 2** es va realitzar únicament mitjançant la fracció d'ejecció (FE %), pel que és possible que els resultats pel que fa a la relació entre l'osmolalitat plasmàtica i la disfunció sistòlica del VE, estiguin influenciats pels factors que artefacteren aquesta mesura,

DISCUSSIÓ

sobretot les elevades dosis de noradrenalina administrades, que podrien haver infraestimat erròniament part dels valors obtinguts en les FE dels nostres pacients.

Finalment, tots els pacients inclosos a l'estudi presentaven una severitat elevada, tractant-se en el 100% dels casos de pacients amb diagnòstic de xoc sèptic. Per aquest motiu, no s'ha pogut fer un estudi comparatiu amb pacients amb menor gravetat de sèpsia o amb una altra patologia no sèptica, que permeti afirmar o descartar de forma més evident la robustesa dels biomarcadors avaluats en aquest estudi.

CONCLUSIONS

A continuació s'enumeren les conclusions obtingudes partir dels resultats d'aquesta tesi doctoral:

1. La incidència de disfunció miocàrdica en la cohort estudiada és del 73,6% dels pacients en el primer control ecocardiogràfic i del 67,9% a les 72 h d'ingrés. Un 45,5% dels pacients presenten disfunció sistòlica de ventricle esquerre, un 32,7% disfunció diastòlica de ventricle esquerre i un 20,8% disfunció de ventricle dret. No obstant, aquests subtipus de disfunció no són excloents, de manera que entre un 3 i un 18% dels pacients manifesten dues o, fins i tot, tres disfuncions de forma simultània. L'ecocardiografia és, doncs, una eina imprescindible a l'hora de valorar la presència i el tipus de disfunció miocàrdica.
2. La troponina T ultrasensible (TnT US) és un bon biomarcador diagnòstic de disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic, ja que la seva concentració en sang a les 0, 24 i 72 h després de l'ingrés és estadísticament superior en pacients amb disfunció que en pacients sense disfunció. Tot i així, no s'ha obtingut un valor de tall òptim per ser aplicat en la pràctica clínica diària.
3. La TnT US no pot ser utilitzada com un biomarcador diagnòstic d'un subtipus específic de disfunció miocàrdica en pacients amb xoc sèptic, ja que la seva concentració és elevada en cada subtipus de disfunció avaluat.
4. En pacients amb disfunció miocàrdica associada a xoc sèptic, els nivells de TnT US presenten una cinètica d'alliberament definida per un pic ascendent a les 24 h després de l'ingrés a la UMI, assolint un valor que es manté sense canvis significatius a les 72 h. Aquests resultats suggereixen que l'aclariment de TnT US al llarg de les primeres 24 h d'ingrés podria ser una eina eficient en el diagnòstic i pronòstic dels pacients amb disfunció miocàrdica.
5. Els nivells de TnT US no poden ser utilitzats com a biomarcador de mortalitat del xoc sèptic, malgrat que els pacients no supervivents tenen uns nivells 5 vegades superior al dels pacients supervivents, a causa probablement de l'elevada desviació típica observada. De tota manera, utilitzats en combinació amb l'índex de gravetat SAPS II podrien ser un biomarcador pronòstic de mortalitat en els pacients amb xoc sèptic.

CONCLUSIONS

6. Els pacients amb xoc sèptic presenten un plasma sanguini hiperosmolar ja en el moment de l'ingrés a la UMI i al llarg de les primeres 72 h. De tota manera, en la cohort estudiada, no s'ha trobat una relació entre la hiperosmolalitat i la mortalitat.
7. La hiperosmolalitat plasmàtica dels pacients amb xoc sèptic es relaciona amb un increment dels nivells de glucosa i urea en sang per sobre del rang de normalitat. Els nivells de sodi plasmàtic, en canvi, es mantenen en valors normals.
8. El patró de variació de l'osmolalitat plasmàtica es caracteritza per un augment significatiu en les primeres 24 h de l'ingrés a la UMI, assolint un valor que es manté sense canvis a les 72 h.
9. Els pacients sèptics amb disfunció diastòlica de VE tenen uns nivells d'osmolalitat superior a la dels pacients sense disfunció diastòlica, pel que podria considerar-se un biomarcador diagnòstic d'aquest subtipus de disfunció miocàrdica.

BIBLIOGRAFIA

A

Ait-Oufella, H., Bige, N., Boelle, P. Y., Pichereau, C., Alves, M., Bertinchamp, R., Baudel, J. L., Galbois, A., Maury, E., & Guidet, B. (2014). Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Medicine*, *40*(7), 958-964. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3326-4>

Ait-Oufella, H., Bourcier, S., Lehoux, S., & Guidet, B. (2015). Microcirculatory disorders during septic shock: *Current Opinion in Critical Care*, *21*(4), 271-275. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000217>

Alhamdi, Y., Abrams, S. T., Cheng, Z., Jing, S., Su, D., Liu, Z., Lane, S., Welters, I., Wang, G., & Toh, C.-H. (2015). Circulating Histones Are Major Mediators of Cardiac Injury in Patients With Sepsis*: *Critical Care Medicine*, *43*(10), 2094-2103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001162>

Almirall, J., Güell, E., Capdevila, J. A., Campins, L., Palomera, E., Martinez, R., Miró, G., de la Torre, M. C., Solsona, M., & Yébenes, J. C. (2016). Epidemiología de la sepsis grave adquirida en la comunidad. Estudio de base poblacional. *Medicina Clínica*, *147*(4), 139-143. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.04.015>

Althunayyan, S. M., Alsofayan, Y. M., & Khan, A. A. (2019). Shock index and modified shock index as triage screening tools for sepsis. *Journal of Infection and Public Health*, *12*(6), 822-826. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2019.05.002>

Altmann, D. R., Korte, W., Maeder, M. T., Fehr, T., Haager, P., Rickli, H., Kleger, G.-R., Rodriguez, R., & Ammann, P. (2010). Elevated Cardiac Troponin I in Sepsis and Septic Shock: No Evidence for Thrombus Associated Myocardial Necrosis. *PLoS ONE*, *5*(2), e9017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009017>

Álvarez-Arranz, E., Riaño-Ondiviela, A., Piquero Micheto, M., Ramón y Cajal Calvo, J., Costa Lorente, M., Bello Franco, C., Moreno Caballero, L., & De Gregorio, M. (2020). Papel de la ecocardiografía transtorácica en el tromboembolismo pulmonar agudo: Que es lo que el radiólogo intervencionista necesita conocer. *Revista Intervencionismo*. <https://doi.org/10.30454/2530-1209.2020.2.4>

Ammann, P., Fehr, T., Minder, E., Günter, C., & Bertel, O. (2001). Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Medicine*, *27*(6), 965-969. <https://doi.org/10.1007/s001340100920>

BIBLIOGRAFIA

Ammann, P., Maggiorini, M., Bertel, O., Haenseler, E., Joller-Jemelka, H. I., Oechslin, E., Minder, E. I., Rickli, H., & Fehr, T. (2003). Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(11), 2004-2009. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00421-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00421-2)

Andersson, P., & Frigyesi, A. (2019). High-sensitivity troponin T is an important independent predictor in addition to the Simplified Acute Physiology Score for short-term ICU mortality, particularly in patients with sepsis. *Journal of Critical Care*, 53, 218-222. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2019.06.018>

Aneman, A., & Vieillard-Baron, A. (2016). Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 42(12), 2073-2076. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4503-4>

Angus, D. C., & van der Poll, T. (2013). Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 840-851. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>

Antonucci, E., Fiaccadori, E., Donadello, K., Taccone, F. S., Franchi, F., & Scolletta, S. (2014). Myocardial depression in sepsis: From pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *Journal of Critical Care*, 29(4), 500-511. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.028>

Arlati, S., Brenna, S., Prencipe, L., Marocchi, A., Casella, G. P., Lanzani, M., & Gandini, C. (2000). Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: A prospective study. *Intensive Care Medicine*, 26(1), 31-37. <https://doi.org/10.1007/s001340050008>

Árnadóttir, Á., Vestergaard, K. R., Pallisgaard, J., Sölétormos, G., Steffensen, R., Goetze, J. P., & Iversen, K. (2018). High-sensitivity cardiac troponin T is superior to troponin I in the prediction of mortality in patients without acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*, 259, 186-191. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.01.131>

Ayala, A., Perl, M., Venet, F., Lomas-Neira, J., Swan, R., & Chung, C.-S. (2008). Apoptosis in Sepsis: Mechanisms, Clinical Impact and Potential Therapeutic Targets. *Current Pharmaceutical Design*, 14(19), 1853-1859. <https://doi.org/10.2174/138161208784980617>

Ayuela Azcarate, J. M., Clau Terré, F., Ochagavia, A., & Vicho Pereira, R. (2012). Papel

de la ecocardiografía en la monitorización hemodinámica de los pacientes críticos. *Medicina Intensiva*, 36(3), 220-232. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.025>

Azimi, G., & Vincent, J.-L. (1986). Ultimate survival from septic shock. *Resuscitation*, 14(4), 245-253. [https://doi.org/10.1016/0300-9572\(86\)90068-7](https://doi.org/10.1016/0300-9572(86)90068-7)

B

Bakker, J., Gris, P., Coffernils, M., Kahn, R. J., & Vincent, J.-L. (1996). Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *The American Journal of Surgery*, 171(2), 221-226. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89552-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89552-9)

Barbier, C., Loubières, Y., Schmit, C., Hayon, J., Ricôme, J.-L., Jardin, F., & Vieillard-Baron, A. (2004). Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Medicine*, 30(9), 1740-1746. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2259-8>

Beaulieu, Y. (2007). Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill: *Critical Care Medicine*, 35(Suppl), S235-S249. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000260673.66681.AF>

Beesley, S. J., Wilson, E. L., Lanspa, M. J., Grissom, C. K., Shahul, S., Talmor, D., & Brown, S. M. (2017). Relative Bradycardia in Patients With Septic Shock Requiring Vasopressor Therapy: *Critical Care Medicine*, 45(2), 225-233. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002065>

Bendjelid, K., & Romand, J.-A. (2003). Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Medicine*, 29(3), 352-360. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1615-9>

Berger, T., Green, J., Horeczko, T., Hagar, Y., Garg, N., Suarez, A., Panacek, E., & Shapiro, N. (2013). Shock Index and Early Recognition of Sepsis in the Emergency Department: Pilot Study. *Western Journal of Emergency Medicine*, 14(2), 168-174. <https://doi.org/10.5811/westjem.2012.8.11546>

Bessière, F., Khenifer, S., Dubourg, J., Durieu, I., & Lega, J.-C. (2013). Prognostic value of troponins in sepsis: A meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 39(7), 1181-1189. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2902-3>

BIBLIOGRAFIA

- Bhalla, A., Sankaralingam, S., Dundas, R., Swaminathan, R., Wolfe, C. D. A., & Rudd, A. G. (2000). Influence of Raised Plasma Osmolality on Clinical Outcome After Acute Stroke. *Stroke*, *31*(9), 2043-2048. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.9.2043>
- Boissier, F., Razazi, K., Seemann, A., Bedet, A., Thille, A. W., de Prost, N., Lim, P., Brun-Buisson, C., & Mekontso Dessap, A. (2017). Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: The role of loading conditions. *Intensive Care Medicine*, *43*(5), 633-642. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4698-z>
- Bommer, W., Weinert, L., Neumann, A., Neef, J., Mason, D. T., & DeMaria, A. (1979). Determination of right atrial and right ventricular size by two-dimensional echocardiography. *Circulation*, *60*(1), 91-100. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.1.91>
- Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., Dellinger, R. P., Fein, A. M., Knaus, W. A., Schein, R. M. H., & Sibbald, W. J. (1992). Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*, *101*(6), 1644-1655. <https://doi.org/10.1378/chest.101.6.1644>
- Borges S, M. (2014). *Código sepsis, documento de consenso: Recomendaciones*. IMC.
- Bougaki, M., Searles, R. J., Kida, K., Yu, J., Buys, E. S., & Ichinose, F. (2010). NOS3 PROTECTS AGAINST SYSTEMIC INFLAMMATION AND MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN MURINE POLYMICROBIAL SEPSIS. *Shock*, *34*(3), 281-290. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181cdc327>
- Bouhemad, B., Nicolas-Robin, A., Arbelot, C., Arthaud, M., Féger, F., & Rouby, J.-J. (2008). Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock*: *Critical Care Medicine*, *36*(3), 766-774. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E31816596BC>
- Bouhemad, B., Nicolas-Robin, A., Arbelot, C., Arthaud, M., Féger, F., & Rouby, J.-J. (2009). Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction*: *Critical Care Medicine*, *37*(2), 441-447. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318194ac44>
- Boulain, T., Achard, J.-M., Teboul, J.-L., Richard, C., Perrotin, D., & Ginies, G. (2002). Changes in BP Induced by Passive Leg Raising Predict Response to Fluid Loading in Critically Ill Patients. *Chest*, *121*(4), 1245-1252.

<https://doi.org/10.1378/chest.121.4.1245>

Boyd, J. H., Forbes, J., Nakada, T., Walley, K. R., & Russell, J. A. (2011). Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality*: *Critical Care Medicine*, 39(2), 259-265. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181feeb15>

Branco, R. G., Garcia, P. C. R., Piva, J. P., Casartelli, C. H., Seibel, V., & Tasker, R. C. (2005). Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock*: *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(4), 470-472. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000161284.96739.3A>

Brivet, F., Jacobs, F., Colin, P., Prat, D., & Grigoriu, B. (2006). Cardiac troponin level is not an independent predictor of mortality in septic patients requiring medical intensive care unit admission. *Critical Care*, 10(1), 404. <https://doi.org/10.1186/cc3990>

Brocker, C., Thompson, D. C., & Vasiliou, V. (2012). The role of hyperosmotic stress in inflammation and disease. *BioMolecular Concepts*, 3(4), 345-364. <https://doi.org/10.1515/bmc-2012-0001>

Brown, S. M., Pittman, J. E., Hirshberg, E. L., Jones, J. P., Lanspa, M. J., Kuttler, K. G., Litwin, S. E., & Grissom, C. K. (2012). Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: A prospective, observational echocardiography study. *Critical Ultrasound Journal*, 4(1), 8. <https://doi.org/10.1186/2036-7902-4-8>

Brueckmann, M., Huhle, G., Lang, S., Haase, K. K., Bertsch, T., Weiß, C., Kaden, J. J., Putensen, C., Borggrefe, M., & Hoffmann, U. (2005). Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis. *Circulation*, 112(4), 527-534. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.472050>

Bruni, F. D., Komwatana, P., Soulsby, M. E., & Hess, M. L. (1978). Endotoxin and myocardial failure: Role of the myofibril and venous return. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 235(2), H150-H156. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1978.235.2.H150>

Burg, M. B., Ferraris, J. D., & Dmitrieva, N. I. (2007). Cellular Response to Hyperosmotic Stresses. *Physiological Reviews*, 87(4), 1441-1474. <https://doi.org/10.1152/physrev.00056.2006>

C

Cariou, A., Pinsky, M. R., Monchi, M., Laurent, I., Vinsonneau, C., Chiche, J.-D., Charpentier, J., & Dhainaut, J.-F. (2008). Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Medicine*, *34*(5), 917-922. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1022-y>

Cecconi, M., De Backer, D., Antonelli, M., Beale, R., Bakker, J., Hofer, C., Jaeschke, R., Mebazaa, A., Pinsky, M. R., Teboul, J. L., Vincent, J. L., & Rhodes, A. (2014). Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, *40*(12), 1795-1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>

Chang, W.-T., Lee, W.-H., Lee, W.-T., Chen, P.-S., Su, Y.-R., Liu, P.-Y., Liu, Y.-W., & Tsai, W.-C. (2015). Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Medicine*, *41*(10), 1791-1799. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3970-3>

Chanques, G., Constantin, J.-M., Devlin, J. W., Ely, E. W., Fraser, G. L., Gélinas, C., Girard, T. D., Guérin, C., Jabaudon, M., Jaber, S., Mehta, S., Langer, T., Murray, M. J., Pandharipande, P., Patel, B., Payen, J.-F., Puntillo, K., Rochweg, B., Shehabi, Y., ... Kress, J. P. (2020). Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Medicine*, *46*(12), 2342-2356. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06307-9>

Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*, *40*(5), 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)

Charpentier, J., Luyt, C.-E., Fulla, Y., Vinsonneau, C., Cariou, A., Grabar, S., Dhainaut, J.-F., Mira, J.-P., & Chiche, J.-D. (2004). Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis: *Critical Care Medicine*, *32*(3), 660-665. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000114827.93410.D8>

Chatterjee, K. (2009). The Swan-Ganz Catheters: Past, Present, and Future: A Viewpoint. *Circulation*, *119*(1), 147-152. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811141>

Chen, W., Zhang, Z., Tao, L., Xu, Q., Wei, X., & Chen, M. (2021). Afterload-related cardiac performance identifies cardiac impairment and associates with outcome in patients with septic shock: A retrospective cohort study. *Journal of Intensive Care*, 9(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s40560-021-00549-5>

Cholley, B. P. (2011). Measurement of Stroke Volume and Cardiac Output Using Echocardiography and Doppler. En D. De Backer, B. P. Cholley, M. Slama, A. Vieillard-Baron, & P. Vignon (Ed.), *Hemodynamic monitoring using echocardiography in the critically ill* (p. 51-60). Springer.

Cholley, B. P., Vieillard-Baron, A., & Mebazaa, A. (2006). Echocardiography in the ICU: Time for widespread use! *Intensive Care Medicine*, 32(1), 9-10. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-2833-8>

Choon-ngarm, T., & Partpisanu, P. (2008). *Serum Cardiac Troponin-T as a Prognostic Marker in Septic Shock*. 91(12), 5.

Chopra, M., & Sharma, A. C. (2007). Distinct cardiodynamic and molecular characteristics during early and late stages of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Life Sciences*, 81(4), 306-316. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.05.021>

Cimolai, M., Alvarez, S., Bode, C., & Bugger, H. (2015). Mitochondrial Mechanisms in Septic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(8), 17763-17778. <https://doi.org/10.3390/ijms160817763>

Colreavy, F. B., Donovan, K., Lee, K. Y., & Weekes, J. (2002). Transesophageal echocardiography in critically ill patients*: *Critical Care Medicine*, 30(5), 989-996. <https://doi.org/10.1097/00003246-200205000-00007>

Court, O., Kumar, A., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2002). Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical Care*, 6(6), 500. <https://doi.org/10.1186/cc1822>

Cunha, R. E., Schaer, G. L., Parker, M. M., Natanson, C., & Parrillo, J. E. (1986). The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*, 73(4), 637-644. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.73.4.637>

D

BIBLIOGRAFIA

Danziger, J., & Zeidel, M. L. (2015). Osmotic Homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(5), 852-862. <https://doi.org/10.2215/CJN.10741013>

Dawson, D., Lygate, C. A., Zhang, M.-H., Hulbert, K., Neubauer, S., & Casadei, B. (2005). *NNOS* Gene Deletion Exacerbates Pathological Left Ventricular Remodeling and Functional Deterioration After Myocardial Infarction. *Circulation*, 112(24), 3729-3737. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539437>

De Backer, D. (2011). Evaluation of Left Ventricular Systolic Function. En D. De Backer, B. P. Cholley, M. Slama, A. Vieillard-Baron, & P. Vignon (Ed.), *Hemodynamic monitoring using echocardiography in the critically ill* (1a ed., p. 79-88). Springer.

De Backer, D., Creteur, J., Preiser, J.-C., Dubois, M.-J., & Vincent, J.-L. (2002). Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(1), 98-104. <https://doi.org/10.1164/rccm.200109-0160C>

De Geer, L., Oscarsson, A., & Engvall, J. (2015). Variability in echocardiographic measurements of left ventricular function in septic shock patients. *Cardiovascular Ultrasound*, 13(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12947-015-0015-6>

Delgadillo, G., Martínez, A., & Universitat Rovira i Virgili. (2013). Fisiopatología de las anomalías de la distribución de sodio: Hiponatremia e hipernatremia. En A. Rodríguez, M. Bodí, J. L. do Pico, & M. Restrepo (Ed.), *Medicina intensiva: Bases fisiopatológicas del tratamiento*. Journal.

Dhainaut, J. F., Huyghebaert, M. F., Monsallier, J. F., Lefevre, G., Dall'Ava-Santucci, J., Brunet, F., Villemant, D., Carli, A., & Raichvarg, D. (1987). Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation*, 75(3), 533-541. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.75.3.533>

dos Santos, C. C., Gattas, D. J., Tsoporis, J. N., Smeding, L., Kabir, G., Masoom, H., Akram, A., Plotz, F., Slutsky, A. S., Husain, M., Sibbald, W. J., & Parker, T. G. (2010). Sepsis-induced myocardial depression is associated with transcriptional changes in energy metabolism and contractile related genes: A physiological and gene expression-based approach*. *Critical Care Medicine*, 38(3), 894-902.

<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ce4e50>

E

Ehrman, R. R., Sullivan, A. N., Favot, M. J., Sherwin, R. L., Reynolds, C. A., Abidov, A., & Levy, P. D. (2018). Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: A review of the literature. *Critical Care*, 22(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2043-8>

Eichenholz, P. W., Eichacker, P. Q., Hoffman, W. D., Banks, S. M., Parrillo, J. E., Danner, R. L., & Natanson, C. (1992). Tumor necrosis factor challenges in canines: Patterns of cardiovascular dysfunction. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 263(3), H668-H675. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1992.263.3.H668>

Eklund, J. (2007). Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(3), 384-384. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01243.x>

Ellrodt, A. G., Riedinger, M. S., Kimchi, A., Berman, D. S., Maddahi, J., Swan, H. J. C., & Murata, G. H. (1985). Left ventricular performance in septic shock: Reversible segmental and global abnormalities. *American Heart Journal*, 110(2), 402-409. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(85\)90163-2](https://doi.org/10.1016/0002-8703(85)90163-2)

Emanuel, R., Bryant, N., Suzanne, H., Julie, R., Alexandria, M., Bernhard, K., Edward, P., & Michael, T. (2001). Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, 10.

Epstein, F. H., & Parrillo, J. E. (1993). Pathogenetic Mechanisms of Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, 328(20), 1471-1477. <https://doi.org/10.1056/NEJM199305203282008>

Etchecopar-Chevreuil, C., François, B., Clavel, M., Pichon, N., Gastinne, H., & Vignon, P. (2008). Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: A transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Medicine*, 34(2), 250-256. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0929-z>

Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S.,

BIBLIOGRAFIA

Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo, L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47(11), 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>

F

Favory, R., & Nevriere, R. (2006). Bench-to-bedside review: Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Critical Care*, 10(4), 224. <https://doi.org/10.1186/cc4991>

Fazekas, A. S., Funk, G.-C., Klobassa, D. S., R  ther, H., Ziegler, I., Zander, R., & Semmelrock, H.-J. (2013). Evaluation of 36 formulas for calculating plasma osmolality. *Intensive Care Medicine*, 39(2), 302-308. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2691-0>

Feissel, M., Mangin, I., Ruyet, O., Faller, J.-P., Michard, F., & Teboul, J.-L. (2001). Respiratory Changes in Aortic Blood Velocity as an Indicator of Fluid Responsiveness in Ventilated Patients With Septic Shock. *Chest*, 119(3), 867-873. <https://doi.org/10.1378/chest.119.3.867>

Fenton, K. E., & Parker, M. M. (2016). Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis. *Clinics in Chest Medicine*, 37(2), 289-298. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.014>

Fernandes, C. J., Akamine, N., & Knobel, E. (2008). MYOCARDIAL DEPRESSION IN SEPSIS. *Shock*, 30(7), 14-17. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181818617>

Fernandes Jr., C. J., Akamine, N., & Knobel, E. (1999). Cardiac troponin: A new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 25(10), 1165-1168. <https://doi.org/10.1007/s001340051030>

Fernandes Jr., C. J., & de Assuncao, M. S. C. (2012). Myocardial Dysfunction in Sepsis: A Large, Unsolved Puzzle. *Critical Care Research and Practice*, 2012, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/896430>

Finkel, M. S., Oddis, C. V., Jacob, T. D., Watkins, S. C., Hattler, B. G., & Simmons, R. L. (1992). Negative Inotropic Effects of Cytokines on the Heart Mediated by Nitric Oxide. *Science*, 257(5068), 387-389. <https://doi.org/10.1126/science.1631560>

Flynn, A., Chokkalingam Mani, B., & Mather, P. J. (2010). Sepsis-induced cardiomyopathy: A review of pathophysiologic mechanisms. *Heart Failure Reviews*, 15(6), 605-611. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9176-4>

Folland, E. D., Parisi, A. F., Moynihan, P. F., Jones, D. R., Feldman, C. L., & Tow, D. E. (1979). Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation*, 60(4), 760-766. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.60.4.760>

Frencken, J. F., van Baal, L., Kappen, T. H., Donker, D. W., Horn, J., van der Poll, T., van Klei, W. A., Bonten, M. J. M., Cremer, O. L., de Beer, F. M., Bos, L. D. J., Glas, G. J., van Hooijdonk, R. T. M., Schouten, L. R. A., Straat, M., Witteveen, E., Wieske, L., van Vught, L. A., Wiewel, M., ... Koster-Brouwer, M. E. (2019). Myocardial Injury in Critically Ill Patients with Community-acquired Pneumonia. A Cohort Study. *Annals of the American Thoracic Society*, 16(5), 606-612. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201804-286OC>

Fromm, R. E. (2007). Cardiac troponins in the intensive care unit: Common causes of increased levels and interpretation: *Critical Care Medicine*, 35(2), 584-588. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000254349.10953.BE>

Furian, T., Aguiar, C., Prado, K., Ribeiro, R. V. P., Becker, L., Martinelli, N., Clausell, N., Rohde, L. E., & Biolo, A. (2012). Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: Relation to endothelial function and mortality. *Journal of Critical Care*, 27(3), 319.e9-319.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.017>

G

Gajanana, D., Seetha Rammohan, H., Alli, O., Romero-Corral, A., Purushottam, B., Ponamgi, S., Figueredo, V. M., & Pressman, G. S. (2015). Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Its Association with Mortality in Critically Ill Patients. *Echocardiography*, 32(8), 1222-1227. <https://doi.org/10.1111/echo.12926>

Gonzalez, C., Begot, E., Dalmay, F., Pichon, N., François, B., Fedou, A.-L., Chapellas, C., Galy, A., Mancía, C., Daix, T., & Vignon, P. (2016). Prognostic impact of left ventricular diastolic function in patients with septic shock. *Annals of Intensive Care*, 6(1), 36.

BIBLIOGRAFIA

<https://doi.org/10.1186/s13613-016-0136-6>

Goodwin, A. J., Rice, D. A., Simpson, K. N., & Ford, D. W. (2015). Frequency, Cost, and Risk Factors of Readmissions Among Severe Sepsis Survivors*: *Critical Care Medicine*, 43(4), 738-746. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000859>

Gordon, A. C., Perkins, G. D., Singer, M., McAuley, D. F., Orme, R. M. L., Santhakumaran, S., Mason, A. J., Cross, M., Al-Beidh, F., Best-Lane, J., Brealey, D., Nutt, C. L., McNamee, J. J., Reschreiter, H., Breen, A., Liu, K. D., & Ashby, D. (2016). Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *New England Journal of Medicine*, 375(17), 1638-1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609409>

Grignola, J. C., & Domingo, E. (2017). Acute Right Ventricular Dysfunction in Intensive Care Unit. *BioMed Research International*, 2017, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2017/8217105>

Groeneveld, A. B. J., Lambalgen, A. A. v., Bos, G. C. v. d., Bronsveld, W., Nauta, J. J. P., & Thijs, L. G. (1991). Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovascular Research*, 25(1), 80-88. <https://doi.org/10.1093/cvr/25.1.80>

Gründling, M., Holtfreter, B., Bandt, C., Grunwald, U., Lehmann, C., Schütt, C., & Kuhn, S. -O. (2007). Serum osmolality in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(3), 383-384. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01254.x>

Gueret, P., Meerbaum, S., Wyatt, H. L., Uchiyama, T., Lang, T. W., & Corday, E. (1980). Two-dimensional echocardiographic quantitation of left ventricular volumes and ejection fraction. Importance of accounting for dyssynergy in short-axis reconstruction models. *Circulation*, 62(6), 1308-1318. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.62.6.1308>

Guest, T. M. (1995). Myocardial Injury in Critically Ill Patients: A Frequently Unrecognized Complication. *JAMA*, 273(24), 1945. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520480065042>

Guevarra, K., & Greenstein, Y. (2020). Ultrasonography in the Critical Care Unit. *Current Cardiology Reports*, 22(11), 145. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01393-z>

Guillen, G., Díaz, E., Auguet, T., & Universitat Rovira i Virgili. (2013). Distribución normal del agua corporal y los electrolitos. En A. Rodríguez, M. Bodí, J. L. do Pico, & M. Restrepo (Ed.), *Medicina intensiva: Bases fisiopatológicas del tratamiento* (p. 169-172). Journal.

H

Hall, J. E. (2020a). Músculo cardíaco: El corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas. En *Guyton and hall textbook of medical physiology* (14a ed., p. 117-123). Elsevier.

Hall, J. E. (2020b). Músculo cardíaco: El corazón como bomba y la función de las válvulas cardíacas. En *Guyton and hall textbook of medical physiology* (14a ed., p. 113-117). Elsevier.

Hall, J. E. (2020c). Regulación de los compartimientos del líquido corporal: Líquidos extracelular e intracelular; edema. En *Guyton and hall textbook of medical physiology* (14a ed., p. 305-314). Elsevier.

Hall, J. E. (2020d). Transporte de sustancias a través de las membranas celulares. En *Guyton and hall textbook of medical physiology* (14a ed., p. 51-62). Elsevier.

Han, D., Zhang, L., Zheng, S., Xu, F., Li, C., Yang, R., Ma, W., Yin, H., & Lyu, J. (2021). Prognostic Value of Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio for Septic Shock: An Analysis of the MIMIC-III Clinical Database. *BioMed Research International*, 2021, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2021/5595042>

Harjola, V.-P., Mebazaa, A., Čelutkienė, J., Bettex, D., Bueno, H., Chioncel, O., Crespo-Leiro, M. G., Falk, V., Filippatos, G., Gibbs, S., Leite-Moreira, A., Lassus, J., Masip, J., Mueller, C., Mullens, W., Naeije, R., Nordegraaf, A. V., Parissis, J., Riley, J. P., ... Konstantinides, S. (2016). Contemporary management of acute right ventricular failure: A statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology: Contemporary management of acute RV failure. *European Journal of Heart Failure*, 18(3), 226-241. <https://doi.org/10.1002/ejhf.478>

Harmankaya, A., Akilli, H., Gul, M., Akilli, N. B., Ergin, M., Aribas, A., & Cander, B. (2013). Assessment of right ventricular functions in patients with sepsis, severe sepsis and septic shock and its prognostic importance: A tissue Doppler study.

BIBLIOGRAFIA

Journal of Critical Care, 28(6), 1111.e7-1111.e11.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.07.059>

Heusch, G., Schulz, R., & Rahimtoola, S. H. (2005). Myocardial hibernation: A delicate balance. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 288(3), H984-H999. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01109.2004>

Hinshaw, L. B. (1996). Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation. *Critical Care Medicine*, 24(6), 1072-1078. <https://doi.org/10.1097/00003246-199606000-00031>

Hirasawa, H., Oda, S., & Nakamura, M. (2009). Blood glucose control in patients with severe sepsis and septic shock. *World Journal of Gastroenterology*, 15(33), 4132. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4132>

Holtfreter, B., Bandt, C., Kuhn, S.-O., Grunwald, U., Lehmann, C., Schütt, C., & Gründling, M. (2006). Serum osmolality and outcome in intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50(8), 970-977. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2006.01096.x>

Huang, S. J., Nalos, M., & McLean, A. S. (2013). Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Critical Care*, 17(3), R96. <https://doi.org/10.1186/cc12741>

Hunter, J. D., & Doddi, M. (2010). Sepsis and the heart. *British Journal of Anaesthesia*, 104(1), 3-11. <https://doi.org/10.1093/bja/aep339>

Hussain, S. M., Sureshkumar, K. K., & Marcus, R. J. (2007). Recent advances in the treatment of hyponatremia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 8(16), 2729-2741. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.16.2729>

I

Innocenti, F., Bianchi, S., Guerrini, E., Vicidomini, S., Conti, A., Zanobetti, M., & Pini, R. (2014). Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit: *European Journal of Emergency Medicine*, 21(4), 254-259. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0000000000000075>

Ishikawa, S., & Schrier, R. W. (2003). Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion: *AVP and AQP-2 in*

impaired water excretion. Clinical Endocrinology, 58(1), 1-17.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01647.x>

J

Jardin, F., Brun-Ney, D., Auvert, B., Beauchet, A., & Bourdarias, J. P. (1990). Sepsis-related cardiogenic shock: *Critical Care Medicine, 18(10), 1055-1060.*
<https://doi.org/10.1097/00003246-199010000-00001>

Jardin, F., Dubourg, O., & Bourdarias, J.-P. (1997). Echocardiographic Pattern of Acute Cor Pulmonale. *Chest, 111(1), 209-217.*
<https://doi.org/10.1378/chest.111.1.209>

Jardin, F., Fourme, T., Page, B., Loubieères, Y., Vieillard-Baron, A., Beauchet, A., & Bourdarias, J.-P. (1999). Persistent Preload Defect in Severe Sepsis Despite Fluid Loading. *Chest, 116(5), 1354-1359.* <https://doi.org/10.1378/chest.116.5.1354>

Jayaprakash, N., Gajic, O., Frank, R. D., & Smischney, N. (2018). Elevated modified shock index in early sepsis is associated with myocardial dysfunction and mortality. *Journal of Critical Care, 43, 30-35.* <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.019>

Jeong, H. S., Lee, T. H., Bang, C. H., Kim, J.-H., & Hong, S. J. (2018). Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine, 97(13), e0263.* <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010263>

John, J., Woodward, D. B., Wang, Y., Yan, S. B., Fisher, D., Kinasewitz, G. T., & Heiselman, D. (2010). Troponin-I as a prognosticator of mortality in severe sepsis patients. *Journal of Critical Care, 25(2), 270-275.*
<https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.12.001>

Jozwiak, M., Persichini, R., Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2011). Management of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 32(02), 206-214.* <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275533>

K

Kakihana, Y., Ito, T., Nakahara, M., Yamaguchi, K., & Yasuda, T. (2016). Sepsis-induced myocardial dysfunction: Pathophysiology and management. *Journal of*

BIBLIOGRAFIA

Intensive Care, 4(1), 22. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0148-1>

Kalam, K., Otahal, P., & Marwick, T. H. (2014). Prognostic implications of global LV dysfunction: A systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*, 100(21), 1673-1680. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305538>

Kaplan, A., McLean, A., & Vieillard-Baron, A. (2011). Echocardiographic Evaluation and Monitoring of Right Ventricular Function and Pulmonary Artery Pressures. En D. De Backer, B. P. Cholley, M. Slama, A. Vieillard-Baron, & P. Vignon (Ed.), *Hemodynamic monitoring using echocardiography in the critically ill* (p. 133-147). Springer.

Kaya, H., Yücel, O., Ege, M. R., Zorlu, A., Yücel, H., Güneş, H., Ekmekçi, A., & Yılmaz, M. B. (2017). Plasma osmolality predicts mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Kardiologia Polska*, 75(4), 316-322. <https://doi.org/10.5603/KP.a2016.0168>

Kemeny, N., Childs, B., Larchian, W., Rosado, K., & Kelsen, D. (1990). A phase II trial of recombinant tumor necrosis factor in patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer*, 66(4), 659-663. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19900815\)66:4<659::AID-CNCR2820660410>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900815)66:4<659::AID-CNCR2820660410>3.0.CO;2-2)

Khoury, J., Arow, M., Elias, A., Makhoul, B. F., Berger, G., Kaplan, M., Mashiach, T., Ismael-Badarneh, R., Aronson, D., & Azzam, Z. S. (2017). The prognostic value of brain natriuretic peptide (BNP) in non-cardiac patients with sepsis, ultra-long follow-up. *Journal of Critical Care*, 42, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.07.009>

Kierszenbaum, A. L., & Tres, L. L. (2012). SISTEMA CARDIOVASCULAR. En *Histología y biología celular: Introducción a la anatomía patológica* (p. 365-385). Elsevier. <http://www.elsevierlibrary.es/pdfreader/histologa-y-biologa-celular>

Kim, J., Kim, M., Kim, Y.-J., Ryoo, S. M., Sohn, C. H., Ahn, S., & Kim, W. Y. (2019). Troponin Testing for Assessing Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction in Patients with Septic Shock. *Journal of Clinical Medicine*, 8(2), 239. <https://doi.org/10.3390/jcm8020239>

Kimchi, A., Gray Ellrodt, A., Berman, D. S., Riedinger, M. S., Swan, H. J. C., & Murata, G.

- H. (1984). Right ventricular performance in septic shock: A combined radionuclide and hemodynamic study. *Journal of the American College of Cardiology*, 4(5), 945-951. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(84\)80055-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(84)80055-8)
- King, D. A., Codish, S., Novack, V., Barski, L., & Almog, Y. (2005). The role of cardiac troponin I as a prognosticator in critically ill medical patients: A prospective observational cohort study. *Critical Care*, 9(4), R390. <https://doi.org/10.1186/cc3731>
- Kinugawa, K., Takahashi, T., Kohmoto, O., Yao, A., Aoyagi, T., Momomura, S., Hirata, Y., & Serizawa, T. (1994). Nitric oxide-mediated effects of interleukin-6 on $[Ca^{2+}]_i$ and cell contraction in cultured chick ventricular myocytes. *Circulation Research*, 75(2), 285-295. <https://doi.org/10.1161/01.RES.75.2.285>
- Kleine, T. J., Lewis, P. N., & Lewis, S. A. (1997). Histone-induced damage of a mammalian epithelium: The role of protein and membrane structure. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 273(6), C1925-C1936. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.6.C1925>
- Knaus, W. A., Draper, E. A., Wagner, D. P., & Zimmerman, J. E. (1985). APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*, 13(10), 818-829.
- Knaus, W. A., Wagner, D. P., Draper, E. A., Zimmerman, J. E., Bergner, M., Bastos, P. G., Sirio, C. A., Murphy, D. J., Lotring, T., Damiano, A., & Harrell, F. E. (1991). The APACHE III Prognostic System. *Chest*, 100(6), 1619-1636. <https://doi.org/10.1378/chest.100.6.1619>
- Kollef, M. H., Ladenson, J. H., & Eisenberg, P. R. (1997). Clinically Recognized Cardiac Dysfunction: An Independent Determinant of Mortality Among Critically Ill Patients. *Chest*, 111(5), 1340-1347. <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1340>
- Konrad, D., Oldner, A., Rossi, P., Wanecek, M., Rudehill, A., & Weitzberg, E. (2004). Differentiated and dose-related cardiovascular effects of a dual endothelin receptor antagonist in endotoxin shock: *Critical Care Medicine*, 32(5), 1192-1199. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000126262.23422.F0>
- Krishnagopalan, S., Kumar, A., Parrillo, J. E., & Kumar, A. (2002). Myocardial dysfunction in the patient with sepsis: *Current Opinion in Critical Care*, 8(5), 376-388. <https://doi.org/10.1097/00075198-200210000-00003>

BIBLIOGRAFIA

Kumar, A., Haery, C., & Parrillo, J. E. (2000). MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN SEPTIC SHOCK. *Critical Care Clinics*, 16(2), 251-287. [https://doi.org/10.1016/S0749-0704\(05\)70110-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0704(05)70110-X)

Kumar, A., Thota, V., Dee, L., Olson, J., Uretz, E., & Parrillo, J. E. (1996). *Tumor Necrosis Factor et and Interleukin 1~ Are Responsible for In Vitro Myocardial Cell Depression Induced by Human Septic Shock Serum*. 10.

Kwok, E. S. H., & Howes, D. (2006). Use of Methylene Blue in Sepsis: A Systematic Review. *Journal of Intensive Care Medicine*, 21(6), 359-363. <https://doi.org/10.1177/0885066606290671>

L

Lado-Abeal, J., Martínez-Sánchez, N., Cocho, J. A., Martín-Pastor, M., Castro-Piedras, I., Couce-Pico, M. L., Saha, A. K., & López, M. (2018). Lipopolysaccharide (LPS)-induced septic shock causes profound changes in myocardial energy metabolites in pigs. *Metabolomics*, 14(10), 131. <https://doi.org/10.1007/s11306-018-1433-x>

Landesberg, G., Gilon, D., Meroz, Y., Georgieva, M., Levin, P. D., Goodman, S., Avidan, A., Beerli, R., Weissman, C., Jaffe, A. S., & Sprung, C. L. (2012). Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European Heart Journal*, 33(7), 895-903. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr351>

Landesberg, G., Jaffe, A. S., Gilon, D., Levin, P. D., Goodman, S., Abu-Baih, A., Beerli, R., Weissman, C., Sprung, C. L., & Landesberg, A. (2014). Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation*. *Critical Care Medicine*, 42(4), 790-800. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000107>

Landesberg, G., Levin, P. D., Gilon, D., Goodman, S., Georgieva, M., Weissman, C., Jaffe, A. S., Sprung, C. L., & Barak, V. (2015). Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest*, 148(1), 93-102. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2259>

Lang, F. (2007). Mechanisms and Significance of Cell Volume Regulation. *Journal of the American College of Nutrition*, 26(sup5), 613S-623S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2007.10719667>

Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L.,

Flachskampf, F. A., Foster, E., Goldstein, S. A., Kuznetsova, T., Lancellotti, P., Muraru, D., Picard, M. H., Rietzschel, E. R., Rudski, L., Spencer, K. T., Tsang, W., & Voigt, J.-U. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>

Lazzeri, C., Bonizzoli, M., Cianchi, G., Gensini, G. F., & Peris, A. (2008). Troponin I in the intensive care unit setting: From the heart to the heart. *Internal and Emergency Medicine*, 3(1), 9-16. <https://doi.org/10.1007/s11739-008-0089-3>

Le Gall, J.-R. (1993). A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 270(24), 2957. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510240069035>

Leache, I., Diaz, E., Vetere, L., Rodríguez, A., & Universitat Rovira i Virgili. (2013). Fisiopatología de los edemas en los estados críticos. En A. Rodríguez, M. Bodí, J. L. do Pico, & M. Restrepo (Ed.), *Medicina intensiva: Bases fisiopatológicas del tratamiento* (p. 173-177). Journal.

Levitov, A., Frankel, H. L., Blaiwas, M., Kirkpatrick, A. W., Su, E., Evans, D., Summerfield, D. T., Slonim, A., Breikreutz, R., Price, S., McLaughlin, M., Marik, P. E., & Elbarbary, M. (2016). Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients—Part II: Cardiac Ultrasonography. *Critical Care Medicine*, 44(6), 1206-1227. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001847>

Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., Abraham, E., Angus, D., Cook, D., Cohen, J., Opal, S. M., Vincent, J.-L., & Ramsay, G. (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Medicine*, 29(4), 530-538. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>

Levy, R. J. (2007). MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION, BIOENERGETIC IMPAIRMENT, AND METABOLIC DOWN-REGULATION IN SEPSIS. *Shock*, 28(1), 24-28. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000235089.30550.2d>

BIBLIOGRAFIA

Levy, R. J., Piel, D. A., Acton, P. D., Zhou, R., Ferrari, V. A., Karp, J. S., & Deutschman, C. S. (2005). Evidence of myocardial hibernation in the septic heart*: *Critical Care Medicine*, 33(12), 2752-2756.

<https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000189943.60945.77>

Lim, W. (2006). Elevated Cardiac Troponin Measurements in Critically Ill Patients. *Archives of Internal Medicine*, 166(22), 2446.

<https://doi.org/10.1001/archinte.166.22.2446>

Lippi, G., Cervellin, G., & Sanchis-Gomar, F. (2021). Predicting mortality with cardiac troponins: Recent insights from meta-analyses. *Diagnosis*, 8(1), 37-49.

<https://doi.org/10.1515/dx-2019-0061>

Liu, Y.-C., Yu, M.-M., Shou, S.-T., & Chai, Y.-F. (2017). Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Mechanisms and Treatments. *Frontiers in Immunology*, 8, 1021.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01021>

Löhr, B., El-Samalouti, V., Junge, W., Maatouk, H., Halabi, A., Fahle, A., Bossert-Reuther, S., Jung, M., Berding, C., & Domke, I. (2009). Reference range study for various parameters on Roche clinical chemistry analyzers. *Clinical Laboratory*, 55(11-12), 465-471.

Ltaief, Z., Schneider, A. G., & Liaudet, L. (2021). Pathophysiology and clinical implications of the veno-arterial PCO₂ gap. *Critical Care*, 25(1), 318.

<https://doi.org/10.1186/s13054-021-03671-w>

Lv, X., & Wang, H. (2016). Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Military Medical Research*, 3(1), 30. <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>

M

Madonna, R., Jiang, J., & Geng, Y.-J. (2012). Attenuated Expression and Gelsolin in Association with Induction of Aquaporin-1 and Nitric Oxide Synthase in Dysfunctional Hearts of Aging Mice Exposed to Endotoxin. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 25(4), 911-922.

<https://doi.org/10.1177/039463201202500409>

Maeder, M., Fehr, T., Rickli, H., & Ammann, P. (2006). Sepsis-Associated Myocardial

- Dysfunction. *Chest*, 129(5), 1349-1366. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1349>
- Mahjoub, Y., Benoit-Fallet, H., Airapetian, N., Lorne, E., Levrard, M., Seydi, A.-A., Amennouche, N., Slama, M., & Dupont, H. (2012). Improvement of left ventricular relaxation as assessed by tissue Doppler imaging in fluid-responsive critically ill septic patients. *Intensive Care Medicine*, 38(9), 1461-1470. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2618-9>
- Mannam, P., Devarakonda, V. S., Wittbrodt, E. T., Sherman, M., & Ramachandran, S. K. (2004). Association of troponin I concentrations with outcomes in sepsis. *Chest*, 126(4), 865S. https://doi.org/10.1378/chest.126.4_MeetingAbstracts.865S
- Marik, P. E., Baram, M., & Vahid, B. (2008). Does Central Venous Pressure Predict Fluid Responsiveness?: A Systematic Review of the Literature and the Tale of Seven Mares. *Chest*, 134(1), 172-178. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2331>
- Martin, L., Derwall, M., Al Zoubi, S., Zechendorf, E., Reuter, D. A., Thiemermann, C., & Schuerholz, T. (2019). The Septic Heart. *Chest*, 155(2), 427-437. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.08.1037>
- Martín Vivas, A., Saboya Sánchez, S., Patiño Rodríguez, M., Silva Obregón, J. A., Gómez Rosado, S., & Blanco García, J. J. (2008). Monitorización hemodinámica: Sistema PiCCO®. *Enfermería Intensiva*, 19(3), 132-140. [https://doi.org/10.1016/S1130-2399\(08\)72755-X](https://doi.org/10.1016/S1130-2399(08)72755-X)
- Massion, P. B., Feron, O., Dessy, C., & Balligand, J.-L. (2003). Nitric Oxide and Cardiac Function: Ten Years After, and Continuing. *Circulation Research*, 93(5), 388-398. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000088351.58510.21>
- Masson, S., Caironi, P., Fanizza, C., Carrer, S., Caricato, A., Fassini, P., Vago, T., Romero, M., Tognoni, G., Gattinoni, L., & Latini, R. (2016). Sequential N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin Measurements During Albumin Replacement in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock*: *Critical Care Medicine*, 44(4), 707-716. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001473>
- McLean, A. S., Huang, S. J., Hyams, S., Poh, G., Nalos, M., Pandit, R., Balik, M., Tang, B., & Seppelt, I. (2007). Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock*: *Critical Care Medicine*, 35(4), 1019-1026. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259469.24364.31>

BIBLIOGRAFIA

McLean, A. S., Huang, S. J., & Salter, M. (2008). Bench-to-bedside review: The value of cardiac biomarkers in the intensive care patient. *Critical Care*, *12*(3), 215. <https://doi.org/10.1186/cc6880>

McLean, A. S., Tang, B., Nalos, M., Huang, S. J., & Stewart, D. E. (2003). Increased B-type Natriuretic Peptide (BNP) Level is a Strong Predictor for Cardiac Dysfunction in Intensive Care Unit Patients. *Anaesthesia and Intensive Care*, *31*(1), 21-27. <https://doi.org/10.1177/0310057X0303100104>

Mehta, N. J., Khan, I. A., Gupta, V., Jani, K., Gowda, R. M., & Smith, P. R. (2004). Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *International Journal of Cardiology*, *95*(1), 13-17. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.02.005>

Mesquida, J., Borrat, X., Lorente, J. A., Masip, J., & Baigorri, F. (2011). Objetivos de la reanimación hemodinámica. *Medicina Intensiva*, *35*(8), 499-508. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2010.10.007>

Michard, F., & Teboul, J.-L. (2002). Predicting Fluid Responsiveness in ICU Patients. *Chest*, *121*(6), 2000-2008. <https://doi.org/10.1378/chest.121.6.2000>

Michie, H. R., Manogue, K. R., Spriggs, D. R., Revhaug, A., O'Dwyer, S., Dinarello, C. A., Cerami, A., Wolff, S. M., & Wilmore, D. W. (1988). Detection of Circulating Tumor Necrosis Factor after Endotoxin Administration. *New England Journal of Medicine*, *318*(23), 1481-1486. <https://doi.org/10.1056/NEJM198806093182301>

Mokart, D., Sannini, A., Brun, J.-P., Faucher, M., Blaise, D., Blache, J.-L., & Faucher, C. (2007). N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock. *Critical Care*, *11*(2), R37. <https://doi.org/10.1186/cc5721>

Monnet, X., Marik, P. E., & Teboul, J.-L. (2016). Prediction of fluid responsiveness: An update. *Annals of Intensive Care*, *6*(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0216-7>

Monnet, X., Osman, D., Ridet, C., Lamia, B., Richard, C., & Teboul, J.-L. (2009). Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients: *Critical Care Medicine*, *37*(3), 951-956. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181968fe1>

Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2013). *Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: Recent advances*. 7.

Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2017). Transpulmonary thermodilution: Advantages and limits. *Critical Care*, 21(1), 147. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1739-5>

Monnet, X., & Teboul, J.-L. (2020). Prediction of fluid responsiveness in spontaneously breathing patients. *Annals of Translational Medicine*, 8(12), 790-790. <https://doi.org/10.21037/atm-2020-hdm-18>

Montiel, V., Leon Gomez, E., Bouzin, C., Esfahani, H., Romero Perez, M., Lobysheva, I., Devuyt, O., Dessy, C., & Balligand, J. L. (2014). Genetic deletion of aquaporin-1 results in microcardia and low blood pressure in mouse with intact nitric oxide-dependent relaxation, but enhanced prostanoids-dependent relaxation. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 466(2), 237-251. <https://doi.org/10.1007/s00424-013-1325-x>

Muller, L., Toumi, M., Bousquet, P.-J., Riu-Poulenc, B., Louart, G., Candela, D., Zoric, L., Suehs, C., de La Coussaye, J.-E., Molinari, N., Lefrant, J.-Y., & in the AzuRéa Group. (2011). An Increase in Aortic Blood Flow after an Infusion of 100 ml Colloid over 1 Minute Can Predict Fluid Responsiveness. *Anesthesiology*, 115(3), 541-547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318229a500>

Muller-Werdan, U., Buerke, M., Ebelt, H., Heinroth, K. M., Herklotz, A., Loppnow, H., Ruß, M., Schlegel, F., Schlitt, A., Schmidt, H. B., Söffker, G., & Werdan, K. (2006). Septic cardiomyopathy—A not yet discovered cardiomyopathy? *Experimental and Clinical Cardiology*, 11(3), 226-236.

Murcia-Gubianas, C., Yébenes, J. C., Buxó, M., Sirvent, J.-M., & Pinart, E. (2021). Dynamics of high-sensitivity troponin T and myocardial dysfunction during the first 72 h of septic shock. *European Journal of Internal Medicine*, 91, 104-106. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.05.034>

Murphy, C. V., Schramm, G. E., Doherty, J. A., Reichley, R. M., Gajic, O., Afessa, B., Micek, S. T., & Kollef, M. H. (2009). The Importance of Fluid Management in Acute Lung Injury Secondary to Septic Shock. *Chest*, 136(1), 102-109. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2706>

N

BIBLIOGRAFIA

Nag, C., Das, K., Ghosh, M., & Khandakar, M. R. (2012). Plasma osmolality in acute spontaneous intra-cerebral hemorrhage: Does it influence hematoma volume and clinical outcome? *Journal of Research in Medical Sciences*, 4.

Nagueh, S. F., Appleton, C. P., Gillebert, T. C., Marino, P. N., Oh, J. K., Smiseth, O. A., Waggoner, A. D., Flachskampf, F. A., Pellikka, P. A., & Evangelista, A. (2009). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 22(2), 107-133. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>

Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A., & Quiñones, M. A. (1997). Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique for Evaluation of Left Ventricular Relaxation and Estimation of Filling Pressures. *Journal of the American College of Cardiology*, 30(6), 1527-1533. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00344-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00344-6)

Nagueh, S. F., Smiseth, O. A., Appleton, C. P., Byrd, B. F., Dokainish, H., Edvardsen, T., Flachskampf, F. A., Gillebert, T. C., Klein, A. L., Lancellotti, P., Marino, P., Oh, J. K., Popescu, B. A., & Waggoner, A. D. (2016). Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 29(4), 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>

Natanson, C., Danner, R. L., Fink, M. P., MacVittie, T. J., Walker, R. I., Conklin, J. J., & Parrillo, J. E. (1988). Cardiovascular performance with E. coli challenges in a canine model of human sepsis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 254(3), H558-H569. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1988.254.3.H558>

Natanson, C., Eichenholz, P. W., Danner, R. L., Eichacker, P. Q., Hoffman, W. D., Kuo, G. C., Banks, S. M., MacVittie, T. J., & Parrillo, J. E. (1989). Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *Journal of Experimental Medicine*, 169(3), 823-832. <https://doi.org/10.1084/jem.169.3.823>

Natanson, C., Fink, M. P., Ballantyne, H. K., MacVittie, T. J., Conklin, J. J., & Parrillo, J. E. (1986). Gram-negative bacteremia produces both severe systolic and diastolic

cardiac dysfunction in a canine model that simulates human septic shock. *Journal of Clinical Investigation*, 78(1), 259-270. <https://doi.org/10.1172/JCI112559>

Neri, M., Riezzo, I., Pomara, C., Schiavone, S., & Turillazzi, E. (2016). Oxidative-Nitrosative Stress and Myocardial Dysfunctions in Sepsis: Evidence from the Literature and Postmortem Observations. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1-12. <https://doi.org/10.1155/2016/3423450>

Nessler, N., Defontaine, A., Launey, Y., Morcet, J., Mallédant, Y., & Seguin, P. (2013). Long-term mortality and quality of life after septic shock: A follow-up observational study. *Intensive Care Medicine*, 39(5), 881-888. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2815-1>

Nicholson, T., Bennett, K., & Silke, B. (2012). Serum osmolarity as an outcome predictor in hospital emergency medical admissions. *European Journal of Internal Medicine*, 23(2), e39-e43. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.06.014>

Niederman, M. S., Baron, R. M., Bouadma, L., Calandra, T., Daneman, N., DeWaele, J., Kollef, M. H., Lipman, J., & Nair, G. B. (2021). Initial antimicrobial management of sepsis. *Critical Care*, 25(1), 307. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03736-w>

Nizamuddin, J., Mahmood, F., Tung, A., Mueller, A., Brown, S. M., Shaefi, S., O'Connor, M., Talmor, D., & Shahul, S. (2017). Interval Changes in Myocardial Performance Index Predict Outcome in Severe Sepsis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 31(3), 957-964. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.11.007>

Noble, J. S., Reid, A. M., Jordan, L. V., Glen, A. C., & Davidson, J. A. (1999). Troponin I and myocardial injury in the ICU. *British Journal of Anaesthesia*, 82(1), 41-46. <https://doi.org/10.1093/bja/82.1.41>

O

Ochagavía, A., Baigorri, F., Mesquida, J., Ayuela, J. M., Ferrándiz, A., García, X., Monge, M. I., Mateu, L., Sabatier, C., Clau-Terré, F., Vicho, R., Zapata, L., Maynar, J., & Gil, A. (2014). 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. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 38(3), 154-169. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2013.10.002>

BIBLIOGRAFIA

Ochagavía, A., Zapata, L., Carrillo, A., Rodríguez, A., Guerrero, M., & Ayuela, J. M. (2012). Evaluación de la contractilidad y la poscarga en la unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva*, 36(5), 365-374. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2012.02.010>

Ognibene, F. P., Rosenberg, S. A., Lotze, M., Skibber, J., Parker, M. M., Shelhamer, J. H., & Parrillo, J. E. (1988). Interleukin-2 Administration Causes Reversible Hemodynamic Changes and Left Ventricular Dysfunction Similar to Those Seen in Septic Shock. *Chest*, 94(4), 750-754. <https://doi.org/10.1378/chest.94.4.750>

Ohlsson, K., Björk, P., Bergenfeldt, M., Hageman, R., & Thompson, R. C. (1990). Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature*, 348(6301), 550-552. <https://doi.org/10.1038/348550a0>

Olivo, G., Consales, G., & Michelagnoli, G. (2006). Sepsis associated cardiomyopathy. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 17(6), 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.cacc.2007.01.004>

Oral, H., Dorn, G. W., & Mann, D. L. (1997). Sphingosine Mediates the Immediate Negative Inotropic Effects of Tumor Necrosis Factor- α in the Adult Mammalian Cardiac Myocyte. *Journal of Biological Chemistry*, 272(8), 4836-4842. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.8.4836>

Orde, S. R., Pulido, J. N., Masaki, M., Gillespie, S., Spoon, J. N., Kane, G. C., & Oh, J. K. (2014). Outcome prediction in sepsis: Speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Critical Care*, 18(4), R149. <https://doi.org/10.1186/cc13987>

Ouellette, D. R., & Shah, S. Z. (2014). Comparison of outcomes from sepsis between patients with and without pre-existing left ventricular dysfunction: A case-control analysis. *Critical Care*, 18(2), R79. <https://doi.org/10.1186/cc13840>

Ozier, Y., Guearet, P., Jardin, F., Farcot, J.-C., Bourdarias, J.-P., & Margairaz, A. (1984). Two-dimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock: *Critical Care Medicine*, 12(7), 596-599. <https://doi.org/10.1097/00003246-198407000-00011>

P

Palmieri, V., Innocenti, F., Guzzo, A., Guerrini, E., Vignaroli, D., & Pini, R. (2015). Left Ventricular Systolic Longitudinal Function as Predictor of Outcome in Patients With Sepsis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 8(11). <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.003865>

Papanikolaou, J., Makris, D., Mpaka, M., Palli, E., Zygoulis, P., & Zakyntinos, E. (2014). New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Critical Care*, 18(3), R94. <https://doi.org/10.1186/cc13864>

Parker, M. M. (1984). Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Annals of Internal Medicine*, 100(4), 483. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-100-4-483>

Parker, M. M., McCarthy, K. E., Ognibene, F. P., & Parrillo, J. E. (1990). Right Ventricular Dysfunction and Dilatation, Similar to Left Ventricular Changes, Characterize the Cardiac Depression of Septic Shock in Humans. *Chest*, 97(1), 126-131. <https://doi.org/10.1378/chest.97.1.126>

Parker, M. M., Shelhamer, J. H., Natanson, C., Alling, D. W., & Parrillo, J. E. (1987). Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Critical Care Medicine*, 15(10), 923-929. <https://doi.org/10.1097/00003246-198710000-00006>

Parrillo, J. E., Burch, C., Shelhamer, J. H., Parker, M. M., Natanson, C., & Schuette, W. (1985). A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *Journal of Clinical Investigation*, 76(4), 1539-1553. <https://doi.org/10.1172/JCI112135>

Peacock, W. F., Christenson, R., Diercks, D. B., Fromm, C., Headden, G. F., Hogan, C. J., Kulstad, E. B., LoVecchio, F., Nowak, R. M., Schrock, J. W., Singer, A. J., Storrow, A. B., Straseski, J., Wu, A. H. B., & Zelinski, D. P. (2020). Myocardial Infarction Can Be Safely Excluded by High-sensitivity Troponin I Testing 3 Hours After Emergency Department Presentation. *Academic Emergency Medicine*, 27(8), 671-680. <https://doi.org/10.1111/acem.13922>

Pereyra, A. T., & Bilbao, J. (2017). CATÉTER DE SWAN-GANZ. DESCRIPCIÓN,

BIBLIOGRAFIA

FORTALEZAS Y DEBILIDADES. *Revista CONAREC*, 33(140), 137-144.

Pinsky, M. R. (2002). Functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Medicine*, 28(4), 386-388. <https://doi.org/10.1007/s00134-002-1229-2>

Pirracchio, R., Cholley, B., De Hert, S., Solal, A. C., & Mebazaa, A. (2007). Diastolic heart failure in anaesthesia and critical care. *British Journal of Anaesthesia*, 98(6), 707-721. <https://doi.org/10.1093/bja/aem098>

Post, F., Weilemann, L. S., Messow, C.-M., Sinning, C., & Münzel, T. (2008). B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients*: *Critical Care Medicine*, 36(11), 3030-3037. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b9153>

Prabhu, M. M. (2015). Prognosis of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Septic Shock Patients. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/10812.5640>

Preau, S., Bortolotti, P., Colling, D., Dewavrin, F., Colas, V., Voisin, B., Onimus, T., Drumez, E., Durocher, A., Redheuil, A., & Saulnier, F. (2017). Diagnostic Accuracy of the Inferior Vena Cava Collapsibility to Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients With Sepsis and Acute Circulatory Failure: *Critical Care Medicine*, 45(3), e290-e297. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002090>

Price, L. C., Wort, S. J., Finney, S. J., Marino, P. S., & Brett, S. J. (2010). Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: Current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical Care*, 14(5), R169. <https://doi.org/10.1186/cc9264>

Pulido, J. N., Afessa, B., Masaki, M., Yuasa, T., Gillespie, S., Herasevich, V., Brown, D. R., & Oh, J. K. (2012). Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(7), 620-628. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.01.018>

R

Rasouli, M. (2016). Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clinical Biochemistry*, 49(12), 936-941.

<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.06.001>

Repressé, X., Charron, C., & Vieillard-Baron, A. (2013). Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Critical Care*, 17(4), 164. <https://doi.org/10.1186/cc12755>

Rohla, M., Freynhofer, M. K., Tentzeris, I., Farhan, S., Wojta, J., Huber, K., & Weiss, T. W. (2014). Plasma osmolality predicts clinical outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 3(1), 84-92. <https://doi.org/10.1177/2048872613516018>

Rolando, G., Espinoza, E. D. V., Avid, E., Welsh, S., Pozo, J. D., Vazquez, A. R., Arzani, Y., Masevicius, F. D., & Dubin, A. (2015). Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 27(4). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20150057>

Røsjø, H., Varpula, M., Hagve, T.-A., Karlsson, S., Ruokonen, E., Pettilä, V., & Omland, T. (2011). Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: Distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Medicine*, 37(1), 77-85. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2051-x>

Rudd, K. E., Johnson, S. C., Agesa, K. M., Shackelford, K. A., Tsoi, D., Kievlan, D. R., Colombara, D. V., Ikuta, K. S., Kissoon, N., Finfer, S., Fleischmann-Struzek, C., Machado, F. R., Reinhart, K. K., Rowan, K., Seymour, C. W., Watson, R. S., West, T. E., Marinho, F., Hay, S. I., ... Naghavi, M. (2020). Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: Analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*, 395(10219), 200-211. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)

Rudiger, A., & Singer, M. (2007). Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction: *Critical Care Medicine*, 35(6), 1599-1608. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000266683.64081.02>

Rudski, L. G., Lai, W. W., Afilalo, J., Hua, L., Handschumacher, M. D., Chandrasekaran, K., Solomon, S. D., Louie, E. K., & Schiller, N. B. (2010). Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of*

BIBLIOGRAFIA

Echocardiography, 23(7), 685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>

Rump, K., & Adamzik, M. (2018). Function of aquaporins in sepsis: A systematic review. *Cell & Bioscience*, 8(1), 10. <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0211-9>

Russell, J. A., Hébert, P. C., Granton, J. T., & Ayers, D. (2008). Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*, 11.

Ryan, T., Petrovic, O., Dillon, J. C., Feigenbaum, H., Conley, M. J., & Armstrong, W. F. (1985). An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *Journal of the American College of Cardiology*, 5(4), 918-924. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(85\)80433-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(85)80433-2)

Ryoo, S. M., Lee, J., Lee, Y.-S., Lee, J. H., Lim, K. S., Huh, J. W., Hong, S.-B., Lim, C.-M., Koh, Y., & Kim, W. Y. (2018). Lactate Level Versus Lactate Clearance for Predicting Mortality in Patients With Septic Shock Defined by Sepsis-3: *Critical Care Medicine*, 46(6), e489-e495. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003030>

S

Sabatier, C., Monge, I., Maynar, J., & Ochagavia, A. (2012a). Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. *Medicina Intensiva*, 36(1), 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.04.005>

Saenger, A. K., Beyrau, R., Braun, S., Cooray, R., Dolci, A., Freidank, H., Giannitsis, E., Gustafson, S., Handy, B., Katus, H., Melanson, S. E., Panteghini, M., Venge, P., Zorn, M., Jarolim, P., Bruton, D., Jarausch, J., & Jaffe, A. S. (2011). Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clinica Chimica Acta*, 412(9-10), 748-754. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.12.034>

Saleh, M., & Vieillard-Baron, A. (2012). On the role of left ventricular diastolic function in the critically ill patient. *Intensive Care Medicine*, 38(2), 189-191. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2448-1>

Sánchez-Casado, M., Hostigüela-Martín, V. A., Raigal-Caño, A., Labajo, L., Gómez-Tello, V., Alonso-Gómez, G., & Aguilera-Cerna, F. M. (2016). Escalas pronósticas en la disfunción multiorgánica: Estudio de cohortes. *Medicina Intensiva*, 40(3), 145-153. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2015.03.005>

Sanfilippo, F., Corredor, C., Fletcher, N., Landesberg, G., Benedetto, U., Foex, P., &

Cecconi, M. (2015). Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, *41*(6), 1004-1013. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3748-7>

Sanfilippo, F., Corredor, C., Fletcher, N., Tritapepe, L., Lorini, F. L., Arcadipane, A., Vieillard-Baron, A., & Cecconi, M. (2018). Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, *22*(1), 183. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2113-y>

Sanfilippo, F., Santonocito, C., Morelli, A., & Foex, P. (2015). Beta-blocker use in severe sepsis and septic shock: A systematic review. *Current Medical Research and Opinion*, *31*(10), 1817-1825. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1062357>

Sanz, J., Sánchez-Quintana, D., Bossone, E., Bogaard, H. J., & Naeije, R. (2019). Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle. *Journal of the American College of Cardiology*, *73*(12), 1463-1482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.076>

Sato, R., Kuriyama, A., Takada, T., Nasu, M., & Luthe, S. K. (2016). Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *Medicine*, *95*(39), e5031. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005031>

Schneider, M., & Binder, T. (2018). Echocardiographic evaluation of the right heart. *Wiener Klinische Wochenschrift*, *130*(13-14), 413-420. <https://doi.org/10.1007/s00508-018-1330-3>

Schrier, R. W. (2008). Vasopressin and Aquaporin 2 in Clinical Disorders of Water Homeostasis. *Seminars in Nephrology*, *28*(3), 289-296. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.03.009>

Schuetz, P., Christ-Crain, M., Morgenthaler, N. G., Struck, J., Bergmann, A., & Müller, B. (2007). Circulating Precursor Levels of Endothelin-1 and Adrenomedullin, Two Endothelium-Derived, Counteracting Substances, in Sepsis. *Endothelium*, *14*(6), 345-351. <https://doi.org/10.1080/10623320701678326>

Schulz, R., Nava, E., & Moncada, S. (1992). Induction and potential biological relevance of a Ca²⁺-independent nitric oxide synthase in the myocardium. *British Journal of Pharmacology*, *105*(3), 575-580. <https://doi.org/10.1111/j.1476->

BIBLIOGRAFIA

5381.1992.tb09021.x

Schuuring, M. J., & Lagrand, W. K. (2018). *Right ventricular failure in the intensive care unit: Mechanisms and medical therapy*. 26(3), 6.

Sevilla Berrios, R. A., O'Horo, J. C., Velagapudi, V., & Pulido, J. N. (2014). 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. *Journal of Critical Care*, 29(4), 495-499. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.007>

Sharma, A. C. (2007). SEPSIS-INDUCED MYOCARDIAL DYSFUNCTION. *Shock*, 28(3), 265-269. <https://doi.org/10.1097/01.shk.0000235090.30550.fb>

Shave, R., Baggish, A., George, K., Wood, M., Scharhag, J., Whyte, G., Gaze, D., & Thompson, P. D. (2010). Exercise-Induced Cardiac Troponin Elevation. *Journal of the American College of Cardiology*, 56(3), 169-176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.03.037>

Shen, Y., Cheng, X., Ying, M., Chang, H.-T., & Zhang, W. (2017). Association between serum osmolarity and mortality in patients who are critically ill: A retrospective cohort study. *BMJ Open*, 7(5), e015729. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015729>

Sheyin, O., Davies, O., Duan, W., & Perez, X. (2015). The prognostic significance of troponin elevation in patients with sepsis: A meta-analysis. *Heart & Lung*, 44(1), 75-81. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2014.10.002>

Shujaat, A., & Bajwa, A. A. (2012). Optimization of Preload in Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Research and Practice*, 2012, 1-14. <https://doi.org/10.1155/2012/761051>

Singer, M. (2016). The new sepsis consensus definitions (Sepsis-3): The good, the not-so-bad, and the actually-quite-pretty. *Intensive Care Medicine*, 42(12), 2027-2029. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4600-4>

Singh, H., Ramai, D., Patel, H., Iskandir, M., Sachdev, S., Rai, R., Patolia, J., & Hassen, G. W. (2017). B-Type Natriuretic Peptide: A Predictor for Mortality, Intensive Care Unit Length of Stay, and Hospital Length of Stay in Patients With Resolving Sepsis.

Cardiology Research, 8(6), 271-275. <https://doi.org/10.14740/cr605w>

Sirvent, J.-M., Ferri, C., Baró, A., Murcia, C., & Lorenzo, C. (2015). Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(2), 186-189. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016>

Slagt, C., Breukers, R.-M. B., & Groeneveld, A. J. (2010). *Choosing patient-tailored hemodynamic monitoring*. 5.

Slama, M., & Maizel, J. (2006). Echocardiographic measurement of ventricular function: *Current Opinion in Critical Care*, 12(3), 241-248. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000224869.86205.1a>

Slama, M., & Maizel, J. (2011). Assessment of Fluid Requirements: Fluid Responsiveness. En D. De Backer, B. P. Cholley, M. Slama, A. Vieillard-Baron, & P. Vignon (Ed.), *Hemodynamic monitoring using echocardiography in the critically ill* (p. 61-69). Springer.

Spies, C., Haude, V., Fitzner, R., Schröder, K., Overbeck, M., Runkel, N., & Schaffartzik, W. (1998). Serum Cardiac Troponin T as a Prognostic Marker in Early Sepsis. *Chest*, 113(4), 1055-1063. <https://doi.org/10.1378/chest.113.4.1055>

Sturgess, D. J., Marwick, T. H., Joyce, C. J., Jones, M., & Venkatesh, B. (2007). Tissue Doppler in critical illness: A retrospective cohort study. *Critical Care*, 11(5), R97. <https://doi.org/10.1186/cc6114>

Sturgess, D. J., Marwick, T. H., Joyce, C., Jenkins, C., Jones, M., Masci, P., Stewart, D., & Venkatesh, B. (2010). Prediction of hospital outcome in septic shock: A prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Critical Care*, 14(2), R44. <https://doi.org/10.1186/cc8931>

Suárez, J. C., López, P., Mancebo, J., & Zapata, L. (2016). Diastolic dysfunction in the critically ill patient. *Medicina Intensiva*, 40(8), 499-510. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2016.06.006>

Sweeney, H. L., & Hammers, D. W. (2018). Muscle Contraction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 10(2), a023200. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023200>

BIBLIOGRAFIA

T

Tatlisu, M. A., Kaya, A., Keskin, M., Uzman, O., Borklu, E. B., Cinier, G., Hayiroglu, M. I., Tatlisu, K., & Eren, M. (2017). Can we use plasma hyperosmolality as a predictor of mortality for ST-segment elevation myocardial infarction? *Coronary Artery Disease*, *28*(1), 70-76. <https://doi.org/10.1097/MCA.0000000000000426>

Tavernier, B., Li, J., El-Omar, M. M., Lanone, S., Yang, Z., Trayer, I. P., Mebazaa, A., & Shah, A. M. (2001). Cardiac contractile impairment associated with increased phosphorylation of troponin I in endotoxemic rats. *The FASEB Journal*, *15*(2), 294-296. <https://doi.org/10.1096/fj.00-0433fje>

Teboul, J.-L., Saugel, B., Cecconi, M., De Backer, D., Hofer, C. K., Monnet, X., Perel, A., Pinsky, M. R., Reuter, D. A., Rhodes, A., Squara, P., Vincent, J.-L., & Scheeren, T. W. (2016). Less invasive hemodynamic monitoring in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, *42*(9), 1350-1359. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4375-7>

Tietz, N. W. (2006). *Tietz Clinical guide to laboratory tests*. Saunders.

Tiruvoipati, R., Sultana, N., & Lewis, D. (2012). Cardiac troponin I does not independently predict mortality in critically ill patients with severe sepsis: Troponins in severe sepsis. *Emergency Medicine Australasia*, *24*(2), 151-158. <https://doi.org/10.1111/j.1742-6723.2011.01530.x>

Tseng, J., & Nugent, K. (2015). Utility of the Shock Index in Patients With Sepsis. *The American Journal of the Medical Sciences*, *349*(6), 531-535. <https://doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000444>

Tung, R. H., Garcia, C., Morss, A. M., Pino, R. M., Fifer, M. A., Thompson, B. T., Lewandrowski, K., Lee-Lewandrowski, E., & Januzzi, J. L. (2004). Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock*: *Critical Care Medicine*, *32*(8), 1643-1647. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000133694.28370.7F>

Turley, A. J., & Gedney, J. A. (2005). Role of cardiac troponin as a prognosticator in critically ill patients. *Critical Care*, *9*(6), E30. <https://doi.org/10.1186/cc3920>

Turner, A., Tsamitros, M., & Bellomo, R. (1999). Myocardial cell injury in septic shock: *Critical Care Medicine*, *27*(9), 1775-1780.

<https://doi.org/10.1097/00003246-199909000-00012>

Turner, K. L., Moore, L. J., Todd, S. R., Sucher, J. F., Jones, S. A., McKinley, B. A., Valdivia, A., Sailors, R. M., & Moore, F. A. (2011). Identification of Cardiac Dysfunction in Sepsis with B-Type Natriuretic Peptide. *Journal of the American College of Surgeons*, 213(1), 139-146. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2011.03.027>

V

Vallabhajosyula, S., Kumar, M., Pandompatam, G., Sakhuja, A., Kashyap, R., Kashani, K., Gajic, O., Geske, J. B., & Jentzer, J. C. (2017). Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: An 8-year historical cohort study. *Annals of Intensive Care*, 7(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0319-9>

Vallabhajosyula, S., Sakhuja, A., Geske, J. B., Kumar, M., Poterucha, J. T., Kashyap, R., Kashani, K., Jaffe, A. S., & Jentzer, J. C. (2017). Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *Journal of the American Heart Association*, 6(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005930>

Vallabhajosyula, S., Wang, Z., Murad, M. H., Vallabhajosyula, S., Sundaragiri, P. R., Kashani, K., Miller, W. L., Jaffe, A. S., & Vallabhajosyula, S. (2020). Natriuretic Peptides to Predict Short-Term Mortality in Patients With Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*, 4(1), 50-64. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.10.008>

Vaz, H. A., Guimaraes, R. B., & Dutra, O. (2019). Challenges in high-sensitive troponin assay interpretation for intensive therapy. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 31(1). <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20190001>

Vela-Vásquez, R. S., Grigorov-Tzenkov, I., & Aguilar, J. L. (2015). Bloqueadores beta en shock séptico: Una revisión. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 62(2), 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2014.07.003>

Ventetuolo, C. E., & Klinger, J. R. (2014). Management of Acute Right Ventricular Failure in the Intensive Care Unit. *Annals of the American Thoracic Society*, 11(5), 811-822. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201312-446FR>

ver Elst, K. M., Spapen, H. D., Nguyen, D. N., Garbar, C., Huyghens, L. P., & Gorus, F. K.

BIBLIOGRAFIA

(2000). Cardiac Troponins I and T Are Biological Markers of Left Ventricular Dysfunction in Septic Shock. *Clinical Chemistry*, 46(5), 650-657. <https://doi.org/10.1093/clinchem/46.5.650>

Vieillard-Baron, A. (2011). Septic cardiomyopathy. *Annals of Intensive Care*, 1(1), 6. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-6>

Vieillard-Baron, A., Caille, V., Charron, C., Belliard, G., Page, B., & Jardin, F. (2008). Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock: *Critical Care Medicine*, 36(6), 1701-1706. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318174db05>

Vieillard-Baron, A., & Cecconi, M. (2014). Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 40(10), 1560-1563. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3367-8>

Vieillard-Baron, A., Millington, S. J., Sanfilippo, F., Chew, M., Diaz-Gomez, J., McLean, A., Pinsky, M. R., Pulido, J., Mayo, P., & Fletcher, N. (2019). A decade of progress in critical care echocardiography: A narrative review. *Intensive Care Medicine*, 45(6), 770-788. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05604-2>

Vieillard-Baron, A., Naeije, R., Haddad, F., Bogaard, H. J., Bull, T. M., Fletcher, N., Lahm, T., Magder, S., Orde, S., Schmidt, G., & Pinsky, M. R. (2018). Diagnostic workup, etiologies and management of acute right ventricle failure: A state-of-the-art paper. *Intensive Care Medicine*, 44(6), 774-790. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5172-2>

Vieillard-Baron, A., Prigent, A., Repessé, X., Goudelin, M., Prat, G., Evrard, B., Charron, C., Vignon, P., & Geri, G. (2020). Right ventricular failure in septic shock: Characterization, incidence and impact on fluid responsiveness. *Critical Care*, 24(1), 630. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03345-z>

Vieillard-Baron, A., Prin, S., Chergui, K., Dubourg, O., & Jardin, F. (2003). Hemodynamic Instability in Sepsis: Bedside Assessment by Doppler Echocardiography. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(11), 1270-1276. <https://doi.org/10.1164/rccm.200306-816CC>

Vieillard-Baron, A., Schmitt, J.-M., Beauchet, A., Augarde, R., Prin, S., Page, B., & Jardin, F. (2001). Early Preload Adaptation in Septic Shock? *Anesthesiology*, 94(3), 400-406.

<https://doi.org/10.1097/00000542-200103000-00007>

Vignon, P., AitHssain, A., François, B., Preux, P.-M., Pichon, N., Clavel, M., Frat, J.-P., & Gastinne, H. (2008). Echocardiographic assessment of pulmonary artery occlusion pressure in ventilated patients: A transoesophageal study. *Critical Care*, *12*(1), R18. <https://doi.org/10.1186/cc6792>

Vignon, P., Allot, V., Lesage, J., Martailé, J.-F., Aldigier, J.-C., François, B., & Gastinne, H. (2007). Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Critical Care*, *11*(2), R43. <https://doi.org/10.1186/cc5736>

Vincent, J.-L., Bakker, J., Marécaux, G., Schandene, L., Kahn, R. J., & Dupont, E. (1992). Administration of Anti-TNF Antibody Improves Left Ventricular Function in Septic Shock Patients. *Chest*, *101*(3), 810-815. <https://doi.org/10.1378/chest.101.3.810>

Vincent, J.-L., Jones, G., David, S., Olariu, E., & Cadwell, K. K. (2019). Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: A systematic review and meta-analysis. *Critical Care*, *23*(1), 196. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2478-6>

Vincent, J.-L., Moreno, R., Takala, J., Willatts, S., De Mendonça, A., Bruining, H., Reinhart, C. K., Suter, P. M., & Thijs, L. G. (1996). 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 (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Medicine*, *22*(7), 707-710. <https://doi.org/10.1007/BF01709751>

W

Walley, K. R. (2014). Deeper understanding of mechanisms contributing to sepsis-induced myocardial dysfunction. *Critical Care*, *18*(3), 137. <https://doi.org/10.1186/cc13853>

Wang, Y., Sukenik, S., Davis, C. M., & Gruebele, M. (2018). Cell Volume Controls Protein Stability and Compactness of the Unfolded State. *The Journal of Physical Chemistry B*, *122*(49), 11762-11770. <https://doi.org/10.1021/acs.jpbc.8b08216>

Ward, P. A. (2008). Sepsis, apoptosis and complement. *Biochemical Pharmacology*,

BIBLIOGRAFIA

76(11), 1383-1388. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.09.017>

Weng, L., Liu, Y., Du, B., Zhou, J., Guo, X., Peng, J., Hu, X., Zhang, S., Fang, Q., & Zhu, W. (2012). The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Critical Care*, 16(3), R71. <https://doi.org/10.1186/cc11328>

Werdan, K., Oelke, A., Hettwer, S., Nuding, S., Bubel, S., Hoke, R., Ruß, M., Lautenschläger, C., Mueller-Werdan, U., & Ebelt, H. (2011). Septic cardiomyopathy: Hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications. *Clinical Research in Cardiology*, 100(8), 661-668. <https://doi.org/10.1007/s00392-011-0292-5>

Wiggers, C. J. (1947). Myocardial depression in shock. *American Heart Journal*, 33(5), 633-650. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(47\)90079-3](https://doi.org/10.1016/0002-8703(47)90079-3)

Wilhelm, J., Hettwer, S., Schuermann, M., Bagger, S., Gerhardt, F., Mundt, S., Muschik, S., Zimmermann, J., Bubel, S., Amoury, M., Kloess, T., Finke, R., Loppnow, H., Mueller-Werdan, U., Ebelt, H., & Werdan, K. (2013). Severity of cardiac impairment in the early stage of community-acquired sepsis determines worse prognosis. *Clinical Research in Cardiology*, 102(10), 735-744. <https://doi.org/10.1007/s00392-013-0584-z>

Winkler, M. S., Nierhaus, A., Holzmann, M., Mudersbach, E., Bauer, A., Robbe, L., Zahrt, C., Geffken, M., Peine, S., Schwedhelm, E., Daum, G., Kluge, S., & Zoellner, C. (2015). Decreased serum concentrations of sphingosine-1-phosphate in sepsis. *Critical Care*, 19(1), 372. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1089-0>

Wittayachamnankul, B., Chentanakij, B., Sruamsiri, K., & Chattipakorn, N. (2016). The role of central venous oxygen saturation, blood lactate, and central venous-to-arterial carbon dioxide partial pressure difference as a goal and prognosis of sepsis treatment. *Journal of Critical Care*, 36, 223-229. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.08.002>

Wouters, P. F. (2005). New modalities in echocardiography: Tissue Doppler and strain rate imaging – editorial review: *Current Opinion in Anaesthesiology*, 18(1), 47-49. <https://doi.org/10.1097/00001503-200502000-00008>

Wu, A. H. B. (2001). Increased troponin in patients with sepsis and septic shock:

Myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Medicine*, 27(6), 959-961. <https://doi.org/10.1007/s001340100970>

Y

Yébenes, J. C., Lorencio, C., Esteban, E., Espinosa, L., Badia, J. M., Capdevila, J. A., Cisteró, B., Moreno, S., Calbo, E., Jiménez-Fábrega, X., Clèries, M., Faixedas, M. T., Ferrer, R., Vela, E., Medina, C., Rodríguez, A., Netto, C., Armero, E., Solsona, M., ... Estany, J. (2020). Código Sepsis Interhospitalario en Catalunya: Modelo organizativo territorial para la atención inicial al paciente con sepsis. *Medicina Intensiva*, 44(1), 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.05.008>

Yébenes, J. C., Ruiz-Rodríguez, J. C., Ferrer, R., Clèries, M., Bosch, A., Lorencio, C., Rodríguez, A., Nuvials, X., Martín-Loeches, I., & Artigas, A. (2017). Epidemiology of sepsis in Catalonia: Analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Annals of Intensive Care*, 7(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0241-1>

Yu, K., Zhang, S., Chen, N., Chen, M., Zhang, W., CCUGDT Study Group, Xia, Q., Lei, Q., Gao, Z., Wu, L., Jin, C., & Li, B. (2022). Critical care ultrasound goal-directed versus early goal-directed therapy in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 48(1), 121-123. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06538-4>

Yucel, T., Memiş, D., Karamanlıoğlu, B., Süt, N., & Yuksel, M. (2008). *The prognostic value of atrial and brain natriuretic peptides, troponin I and C-reactive protein in patients with sepsis*. 13(4), 6.

Z

Zaidi, A., Knight, D. S., Augustine, D. X., Harkness, A., Oxborough, D., Pearce, K., Ring, L., Robinson, S., Stout, M., Willis, J., Sharma, V., & __. (2020). Echocardiographic assessment of the right heart in adults: A practical guideline from the British Society of Echocardiography. *Echo Research and Practice*, 7(1), G19-G41. <https://doi.org/10.1530/ERP-19-0051>

Zaky, A., Gill, E. A., Paul, C. P., Bendjelid, K., & Treggiari, M. M. (2016). Characteristics of Sepsis-Induced Cardiac Dysfunction using Speckle-Tracking Echocardiography: A Feasibility Study. *Anaesthesia and Intensive Care*, 44(1), 65-76. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400111>

BIBLIOGRAFIA

Zang, Q. S., Sadek, H., Maass, D. L., Martinez, B., Ma, L., Kilgore, J. A., Williams, N. S., Frantz, D. E., Wigginton, J. G., Nwariaku, F. E., Wolf, S. E., & Minei, J. P. (2012). Specific inhibition of mitochondrial oxidative stress suppresses inflammation and improves cardiac function in a rat pneumonia-related sepsis model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 302(9), H1847-H1859. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00203.2011>

Zangrillo, A., Putzu, A., Monaco, F., Oriani, A., Frau, G., De Luca, M., Di Tomasso, N., Bignami, E., Lomivorotov, V., Likhvantsev, V., & Landoni, G. (2015). Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *Journal of Critical Care*, 30(5), 908-913. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.05.017>

Zanotti-Cavazzoni, S. L., & Hollenberg, S. M. (2009). Cardiac dysfunction in severe sepsis and septic shock: *Current Opinion in Critical Care*, 15(5), 392-397. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283307a4e>

Zhang, H.-M., Wang, X.-T., Zhang, L.-N., He, W., Zhang, Q., & Liu, D.-W. (2017). Left Ventricular Longitudinal Systolic Function in Septic Shock Patients with Normal Ejection Fraction: A Case-control Study. *Chinese Medical Journal*, 130(10), 1169-1174. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.205856>

Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K., & Hauser, C. J. (2010). Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature*, 464(7285), 104-107. <https://doi.org/10.1038/nature08780>

