

Artículo de revisión

Flujo coronario, disfunción miocárdica y sepsis

Octavio González-Chon,* Sandra García-López,* Eduardo A Arias-Sánchez,** Jaime Arriaga-Gracia*

Resumen

El choque séptico se caracteriza por un gasto cardíaco y un transporte de oxígeno aumentados así como una resistencia vascular sistémica y aporte de oxígeno reducidos. Esto es debido a la pérdida de la autorregulación y al flujo capilar no homogéneo. Numerosos estudios han sugerido que el flujo sanguíneo coronario inadecuado podría ejercer un papel importante en el desarrollo de la disfunción cardíaca. La sepsis se encuentra asociada a una perfusión miocárdica globalmente disminuida que produce lesión isquémica y depresión miocárdica. El patrón hemodinámico global de los pacientes sépticos, se caracteriza por un volumen sistólico bajo a pesar de un gasto cardíaco elevado. Los estímulos infecciosos inducen la liberación de mediadores de inflamación locales y sistémicos, mismos que estimulan a los leucocitos, macrófagos y células endoteliales para liberar un número de mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria y como consecuencia originan depresión miocárdica. La producción de óxido nítrico contribuye a la disfunción cardiovascular mediante la producción de GMPc. En la actualidad es de suma importancia el realizar estudios clínicos para entender de mejor manera la disfunción miocárdica del paciente séptico, así como para saber si la disfunción miocárdica es un proceso cardioprotector ante la sepsis y las posibles acciones terapéuticas en esta enfermedad.

Palabras clave: Sepsis, flujo coronario, disfunción miocárdica.

Abstract

Septic shock is a high cardiac output entity with high oxygen demand and reduced systemic vascular resistance and oxygen supply, secondary to a loss in autoregulation and non homogeneous capillary blood flow. Clinical Studies have suggested that inadequate coronary blood flow plays an important role in cardiac dysfunction related to sepsis. Sepsis has been associated with a diminished global myocardial perfusion that results in ischemic damage and cardiac dysfunction. Hemodynamic pattern in septic patients is characterized by a low systolic volume despite a high cardiac output. Infection induces a great number of inflammatory mediators that amplify septic response and therefore contribute to myocardial dysfunction. Nitric oxide production contributes to this process by the production of cGMP. Nowadays is of primary importance to run clinical assays to better understand myocardial dysfunction in the septic patient as to understand if cardiac dysfunction is a protective process and the therapeutic approach of this disease.

Key words: Sepsis, coronary flow, myocardial dysfunction.

Introducción

El corazón es un órgano aeróbico, es decir, depende en forma casi exclusiva de la oxidación de sustratos para generar energía y sólo puede soportar una pequeña deuda de oxígeno; por esta razón, en el estado de equilibrio dinámico, el cálculo del consumo miocárdico de oxígeno (MVO_2) permite tener una idea cuantitativa precisa de su metabolismo total.

Anatómicamente el árbol coronario está conformado por arterias epicárdicas de conducción, arteriolas, capilares, vénulas y venas. Esta base estructural que define al continente de la sangre que circula por el corazón puede ser representada por dos compartimentos con sus respec-

tivos análogos físicos: conductos rígidos (los vasos epicárdicos) y una cámara de mezcla (el segmento de la circulación con vasos de diámetro menor a 300 micrones), definido como microcirculación. El sistema coronario contiene en su totalidad (arterias epicárdicas de conducción, arteriolas, capilares, vénulas y venas) aproximadamente 12 mL de sangre cada 100 g de masa ventricular izquierda, distribuidas de la siguiente manera: 3.5 mL/100 g en el compartimiento arterial, 3.8 mL/100 g en el capilar y 4.9 mL/100 g en el venoso. El volumen de sangre en los vasos intramiocárdicos es aproximadamente de 4.5 mL/100 g y reside principalmente (> 90%) en la microcirculación.¹⁻³ Las diferentes características anatómicas y funcionales de los vasos en las distintas áreas del miocardio han sido de-

* Departamento de Cardiología, Fundación Clínica Médica Sur.

** Departamento de Medicina Interna, Fundación Clínica Médica Sur.

nominadas pequeños dominios o pequeños imperios (microdominios) por su similitud a ciertas características de los componentes de una proteína en la determinación de sus funciones. La circulación coronaria depende como la del resto de los circuitos del organismo de las fuerzas que impulsan el desplazamiento de la sangre (diferencia de presión entre la presión de entrada (aórtica) y la de salida (seno coronario) y de la resistencia encontrada por el flujo para su circulación.⁴ De todas formas debemos puntualizar ciertos fenómenos que identifican a la circulación coronaria y la diferencian de la circulación sanguínea en otros órganos. Debido a la actividad metabólica del miocardio, se produce una significativa extracción de oxígeno de la sangre arterial, con importante desaturación a nivel de la sangre del seno coronario. Este hecho implica la necesidad de generar aumentos del flujo ante cualquier adaptación que incremente la actividad metabólica del miocardio a través de ajustados mecanismos de regulación.⁵ El transcurrir de vasos a través del propio músculo cardíaco genera a su vez cambios de diámetro en los mismos con la consiguiente modificación de la resistencia coronaria, independientemente de las necesidades metabólicas. Los efectos mecánicos de la contracción miocárdica sobre la pared de los vasos son mayores en las capas más internas (endocardio) donde a su vez la demanda metabólica es mayor.^{6,7} Por otra parte, distintas observaciones experimentales han demostrado que la distribución regional del flujo coronario en el músculo cardíaco no es realmente al azar. Existe aparentemente cierta regla que determina una mayor similitud de la misma en territorios vecinos que en las regiones más alejadas.^{8,9} Las variaciones espaciales de perfusión no están absolutamente resueltas aunque pareciera que pueden atribuirse a diferencias regionales en el metabolismo. Esta interpretación se basa en resultados que evidencian una estrecha correlación entre el flujo y la capacidad de transporte en las diferentes regiones del miocardio.¹⁰ Esa heterogeneidad es también evidente en aspectos estructurales, bioquímicos y funcionales de las células endoteliales a nivel de los distintos niveles vasculares (arterias, arteriolas, capilares y vénulas) de las diferentes regiones. La correcta interacción mecanoenergética entre los vasos coronarios y el miocardio debe estar, teniendo como base lo analizado, correctamente ajustada para obtener un adecuado equilibrio entre oferta y demanda a través de complejos mecanismos de regulación vascular altamente desarrollados, como ya se mencionó, donde intervendrán fenómenos nerviosos, humorales, mecánicos y eléctricos.

Clásicamente se ha considerado que las señales metabólicas, punto de partida del miocito, son las encargadas

de generar el ajuste entre oferta y demanda, principalmente a través de la liberación de adenosina, que actuando sobre receptores específicos en las fibras musculares lisas produce la dilatación del vaso.¹¹ Sin embargo no es la adenosina el único agente que interviene en la regulación del flujo coronario.¹² Recientes investigaciones han demostrado que múltiples moléculas producidas localmente a partir de variaciones de presión (tensión-estrés) y/o de las fuerzas longitudinales ejercidas sobre el endotelio por el flujo sanguíneo (shear-stress), son liberadas actuando como señales modificadoras del diámetro de los vasos.¹³ Ante cambios en la presión arterial o en la magnitud y/o velocidad del flujo el endotelio libera distintas sustancias (prostaglandinas, factor de relajación endotelial, péptido natriurético, óxido nítrico) quienes generan a su vez señales intracelulares en el músculo liso del vaso, determinando un menor o mayor grado de contracción del mismo. La producción de adenosina, como fue señalado, iones hidrógeno o dióxido de carbono por parte del miocito también intervienen en estos mecanismos de regulación. La respuesta miogénica ha sido demostrada directamente en la microcirculación coronaria y se produce en vasos que afectan significativamente la resistencia. La disminución de la presión arterial (tensión-estrés) dentro de esos vasos, secundaria a una oclusión de la arteria que alimenta esa parte de la microcirculación o el aumento de la actividad metabólica de la célula miocárdica regularían la resistencia coronaria a través de esos mecanismos. Si bien no se ha podido todavía comprobar que las modificaciones de flujo (shear-stress) determinen cambios en el diámetro de los vasos de resistencia, pareciera que variaciones del shear-stress tienen cierto papel en condicionar las respuestas a los cambios metabólicos.¹⁴ Por otra parte, se ha corroborado que la disminución de ese estrés provoca una dilatación de las vénulas, contribuyendo significativamente a los mecanismos de autorregulación.¹⁵ En efecto, cuando se produce una caída de las resistencias por dilatación arteriolar, la participación de las venas en la resistencia a la circulación aumenta entre un 10 y un 30%; en esta situación una dilatación de las mismas dependiendo de la caída de flujo contribuye a disminuir la presión en el lecho capilar impidiendo de esa forma la producción de edema del miocardio.

Aunque el exacto mecanismo de integración actividad metabólica-flujo no está totalmente dilucidado, basados en los microdominios señalados se puede desarrollar una hipótesis para entender los principios de esa integración.^{16,17} El aumento de la actividad metabólica actuaría sobre las arteriolas pequeñas (< 30 micrones), las más sensibles a los requerimientos metabólicos, disminuyendo la resistencia y aumentando la perfusión. Ante la caída de presión,

como consecuencia de esa dilatación, en los vasos de mayor diámetro que se encuentran en los segmentos previos a las pequeñas arteriolas, las arteriolas de mediano tamaño (30 a 60 micrones) sensibles a cambios de presión, también se dilatan disminuyendo aún más la resistencia. Estas modificaciones determinan un aumento del flujo en arteriolas de mayor calibre (120 a 150 micrones) generando a su vez una dilatación flujo-dependiente (aumento del shear-stress) de las mismas. Este último hecho incrementa el flujo y la presión en dirección descendente generando ante ese aumento de presión (tensión-estrés) un ligero estímulo vasoconstrictor que permitiría a las arteriolas pequeñas recuperar su posibilidad de volver a responder ante nuevas necesidades metabólicas.

Otro hallazgo reciente en la microcirculación general, que se está investigando a nivel coronario, es la posible vinculación entre las células endoteliales y las musculares lisas, a través de la propagación de señales eléctricas, como si fuera un verdadero sincisio funcional.¹⁸ La variación en la permeabilidad de los pequeños vasos coronarios, determinada probablemente por cambios en diferentes tipos de proteínas localizadas a nivel de los complejos de unión entre las células, en la matriz extracelular, en las células endoteliales y en factores moduladores de la producción de óxido nítrico, son otros de los elementos a considerar en estos mecanismos de adaptación.¹⁹ Cuando se analizan las características de la distribución del flujo o de la perfusión en determinada área del miocardio no debemos olvidar la im-

portancia de la circulación colateral. Las colaterales se hacen angiográficamente visibles cuando se produce una oclusión completa o al menos muy significativa de un vaso mayor. En un evento isquémico agudo la circulación colateral puede proveer suficiente flujo como para mantener al músculo viable o prevenir el infarto o la muerte súbita. Todavía hay muchas interrogantes sobre cómo se ponen en funcionamiento los vasos existentes o qué estímulo determina la aparición de nuevos vasos colaterales.

Depresión miocárdica y sepsis (Figura 1)

La sepsis y el choque séptico han sido reconocidos como un serio problema clínico el cual ha incrementado de manera muy importante la morbilidad y mortalidad.²⁰ De hecho, la incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica de sepsis severa es estimada en 750,000 casos por año con 215,000 muertes por año; la mayoría de ellos fallecen por hipotensión refractaria y colapso cardiovascular.

El choque séptico se caracteriza por un gasto cardíaco y un transporte de oxígeno (DO_2) aumentados, y una resistencia vascular sistémica y extracción de oxígeno (EO_2) reducidos. En los animales de experimentación, se ha observado a escala corporal global, la existencia de una dependencia con respecto al transporte. Los posibles mecanismos incluyen la pérdida de la autorregulación y el flujo capilar no homogéneo. Numerosos estudios han investigado la función cardíaca en el choque séptico, aunque

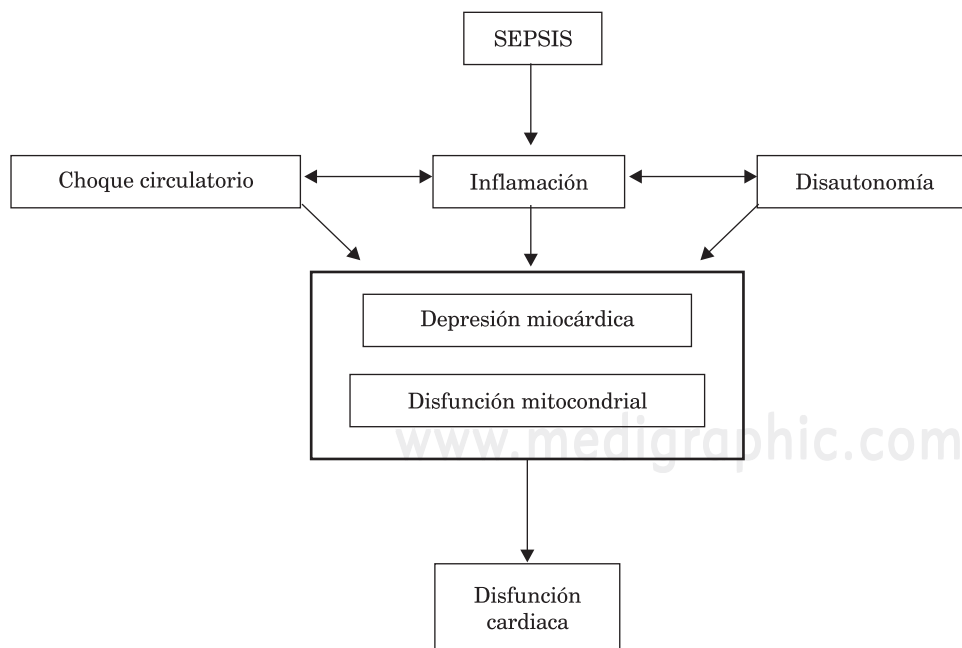


Figura 1. Disfunción cardíaca inducida por sepsis. La función cardíaca se encuentra alterada durante el proceso de sepsis debido a cambios en la circulación coronaria, la disautonomía y el daño mediado por pro-inflamatorios.

pocas investigaciones la han asociado con los cambios de la circulación coronaria, y se ha sugerido que el flujo sanguíneo coronario inadecuado podría ejercer un papel importante en el desarrollo de la disfunción cardíaca.²¹

Con el objeto de caracterizar el patrón hemodinámico en la sepsis, de manera inicial fue utilizado el catéter de flotación pulmonar,²² revelando un estado circulatorio hiperdinámico, el cual persiste hasta el fallecimiento.²³ A pesar de la fuerte evidencia anterior, estudios que examinan la función miocárdica (índice de trabajo ventricular izquierdo) persisten evidenciando que existe disfunción ventricular izquierda en los pacientes que han sido resucitados de un estado séptico.²⁴

Parker y cols²⁵ utilizando el estudio de medicina nuclear, demostraron en pacientes sépticos sobrevivientes, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida y una dilatación aguda del mismo, ello evidenciado a través del índice del volumen final diastólico (IVFD). Estos parámetros volvieron a la normalidad en un plazo entre 7-10 días. En contraposición con los no sobrevivientes, éstos mantuvieron tanto la fracción de eyección con el IVFD normal. Todos los pacientes en este estudio tuvieron normal o elevado el índice cardíaco y las resistencias sistémicas bajas, concluyéndose que la dilatación ventricular es un mecanismo de defensa y pronóstico. Mediante el análisis de las curvas de función ventricular (relación de Frank-Starling) se observó en pacientes sépticos sin estado de choque que la respuesta a la infusión de volumen era discretamente menor que en los pacientes normales; sin embargo, los pacientes en choque séptico tienen una respuesta mucho menor que los sépticos sin choque y los controles, lo que representa un edema o rigidez miocárdica (disfunción diastólica) sugiriendo una alteración en la distensibilidad ventricular.²⁶⁻²⁸

Con relación a los factores hemodinámicos pronósticos en sepsis, dentro de las primeras 24 h, se identificaron a la frecuencia cardíaca < 95 latidos por minuto, índice de resistencias vasculares sistémicas $> 1,529$ dynas/s/cm⁵/m², una disminución en la frecuencia cardíaca > 18 latidos por minuto y una disminución en el índice cardíaco > 0.5 L/min/m² como predictores de sobrevida.

Etiología de la depresión miocárdica en sepsis

Las posibilidades propuestas para explicar la disfunción miocárdica hasta el momento son:

1. Hipoperfusión miocárdica.

Esta posibilidad fue descrita en los 60's, en donde por años, se ha dado por un hecho de que la sepsis se en-

cuentra asociada con una perfusión miocárdica globalmente disminuida, produciendo lesión isquémica y depresión miocárdica. Sin embargo, dos estudios han demostrado lo contrario. Cunnion y cols,²⁹ con el objeto de determinar si la depresión miocárdica en el choque séptico se asociaba con la reducción del flujo coronario, utilizó un catéter de termodilución, el cual fue colocado en el seno coronario midiendo el flujo coronario y el metabolismo cardíaco. Cuatro de siete pacientes sépticos, desarrollaron depresión miocárdica. Éstos tuvieron flujo coronario similar o mayor que los sujetos controles sanos y similar a los otros tres pacientes que no tuvieron depresión miocárdica. Ninguno de los pacientes tuvo producción neta de lactato. Estos datos demuestran que la depresión miocárdica no correlaciona con la reducción global del flujo sanguíneo coronario; además la perfusión coronaria en los pacientes sépticos, se encuentra caracterizada por una alta saturación de oxígeno en el seno coronario y un bajo porcentaje de extracción de oxígeno arterial, anormalidades que también caracterizan la vasculatura periférica en el paciente séptico. Dhainaut y cols³⁰ evaluaron los cambios en el metabolismo cardíaco en pacientes en choque séptico y determinaron cuáles cambios pueden explicar la disfunción cardíaca que acompaña a la sepsis. Se investigaron a 40 pacientes sépticos contra 13 controles. El patrón hemodinámico global de los pacientes sépticos, se caracterizó por un volumen sistólico bajo a pesar de un gasto cardíaco elevado.

El flujo sanguíneo del seno coronario, fue nuevamente mayor en los pacientes sépticos que en el grupo control, (187 ± 47 vs 130 ± 21 mL/min en el grupo control, $p < 0.001$) debido a una marcada vasodilatación coronaria, mientras que el MVO_2 , las cargas de trabajo miocárdico y la eficiencia miocárdica, no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos. En condiciones fisiológicas, el flujo sanguíneo coronario cambia en proporción a la demanda miocárdica de oxígeno y el índice del MVO_2 está estrechamente relacionado con el trabajo realizado. En este estudio clínico, el flujo sanguíneo coronario fue mayor en los pacientes sépticos que en los controles para cualquier nivel de carga de trabajo, hecho que sugería una inexplicada y notable vasodilatación coronaria. Sólo seis de los 40 pacientes sépticos, con gasto cardíaco y una presión de perfusión coronaria particularmente baja, desarrollaron una isquemia miocárdica (producción miocárdica de lactato). Los otros 34 pacientes sépticos, mostraron una extracción de lactato marcadamente elevada, mientras que los ácidos grasos libres, glucosa y cuerpos cetónicos, estuvieron disminuidos en los pacientes con choque séptico; estos efectos fueron

predominantes en los no sobrevivientes. Expresado como equivalentes de oxígeno, la contribución de los ácidos grasos libres como una fuente de energía del miocardio estuvo marcadamente disminuida en los pacientes sépticos (12% vs 54% en el grupo control $p < 0.005$) mientras que el lactato se incrementó (36% vs 12% $p < 0.1$). Sin embargo, el lactato es un mal indicador de isquemia miocárdica y por ende, era interesante examinar otros marcadores bioquímicos de isquemia. La disminución del potencial de oxidación-reducción intracelular, provoca una reducción del catabolismo de los ácidos grasos secundario a la acumulación de nicotinamida adenindinucleótido reducido, un aumento en la glucólisis anaerobia y un aumento en la velocidad de las reacciones de transaminación (la más importante de piruvato por glutamato para producir α -cetoglutarato y alanina). Estos datos indican que la utilización endógena de sustratos puede sugerir el tener implícito, una utilización de fuentes de energía endógena de manera mandatoria en el choque séptico progresivo.

2. Sustancias cardiodepresoras

La sepsis ha sido definida como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección.³¹ Un estímulo infeccioso, (endotoxina), induce la liberación de mediadores de inflamación locales y sistémicos, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (α - FNT) y las interleucinas (IL-1 β) derivados de los monocitos/macrófagos. Estas citoquinas, estimulan a los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y células endoteliales que liberan un número de mediadores inflamatorios incluyendo el factor activador de plaquetas y el óxido nítrico que posteriormente amplifican la respuesta inflamatoria. La contribución relativa de estas citoquinas puede determinar la severidad del episodio séptico; si la reacción inflamatoria es particularmente intensa, la homeostasis del sistema cardiovascular puede alterarse produciéndose el choque séptico, siendo una de las manifestaciones cardiovasculares de disfunción, la depresión miocárdica.³² El primer estudio reciente, en donde se muestra una asociación entre el choque séptico y la depresión miocárdica en humanos, fue descrito por Parrillo,³³ en donde el suero de los pacientes con choque séptico generaba una depresión (concentración- dependiente) de los miocitos *in vitro*. También fueron capaces de demostrar una fuerte correlación entre el tiempo y grado de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (pacientes en choque séptico) *in vivo* con depresión de los miocitos inducida *in vitro* por la exposición al suero de los mismos pacientes.

Los potenciales mediadores de inflamación que pueden causar depresión miocárdica en sepsis incluyen un grupo de prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, histamina y endorfinas. Sin embargo, el factor de necrosis tumoral alfa (α - FNT) y la interleucina (IL-1 β) tienen un papel preponderante. El primero de ellos, tiene un efecto depresor miocárdico tanto en sepsis como en choque séptico caracterizado por hipotensión, gasto cardíaco elevado y resistencias vasculares sistémicas disminuidas,³⁴ además de un efecto depresor miocárdico directo tanto *in vivo* como *in vitro*.³⁵ Se ha observado que los anticuerpos monoclonales anti- α - FNT administrados a los pacientes en choque séptico, no tienen un beneficio en la sobrevida ni mejoran la función ventricular izquierda.³⁶ La interleucina IL-1 β , induce una respuesta fisiopatológica similar al α - FNT, con depresión miocárdica; la inmunoabsorción de IL-1 β ,³⁷ parcialmente neutraliza la depresión cardíaca, sin embargo, tampoco se ha modificado la mortalidad.

Un número de estudios han postulado que la sinergia de las citoquinas tiene un papel muy importante en la depresión miocárdica por sepsis. La combinación de α - FNT y IL-1 β , pueden causar depresión miocárdica a concentraciones 50-100 veces menor, que si son aplicadas de manera individual. La depresión miocárdica causada por ambas citoquinas, se realiza en dos diferentes modalidades:

1. La fase temprana, ocurre en tan sólo unos minutos de exposición, posteriores a la exposición de citoquinas tales como FNT- α , IL-1 β ya sea de manera aislada o juntas, existiendo una clara relación entre el grado *in vitro* de depresión miocárdica producida por el suero del paciente séptico y el grado de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del mismo paciente durante etapas agudas del choque séptico.
2. Estudios demuestran el efecto de depresión miocárdica por la liberación de mediadores como FNT- α , IL-1 β y radicales libres de los macrófagos activados, este efecto comienza algunas horas posteriores a la exposición pudiendo persistir por varios días, considerando a ésta una fase tardía con diferentes vías bioquímicas y síntesis de novo de algunas proteínas.

Otro mecanismo relacionado es la generación de ON, producto de la conversión de la L-arginina a L-citrulina por acción de la ON sintetasa, recordando que existen dos formas, la inducible y la constitutiva, implicado en fases tempranas y tardías, mecanismo todavía en debate, en los cuales los estudios han demostrado que la infusión de nitroprusiato en las arterias coronarias deprime la presión

intraventricular, dando como resultado mejoría en la relación diastólica y distensibilidad. Durante la sepsis y estado de choque séptico, la producción de ON contribuye a la disfunción cardiovascular, vía generación de GMPc. Estudios han mostrado que en preparaciones de miocardiocitos *in vitro* la generación de ON vía GMPc y la ON sintetasa en su forma inducible son responsables del inicio tardío de depresión miocárdica.

En base a esto la producción del ON sigue de manera inicial la activación de la ON sintetasa en su forma constitutiva y posteriormente en su forma inducible (responsables a su vez de la depresión temprana y tardía respectivamente), de esto tomamos los estudios de Kinugawa en la cual pudo bloquear la fase temprana de depresión miocárdica secundaria a la liberación de ON por la ON sintetasa en su forma constitutiva, al añadir un quelante de calcio, bloqueando el complejo calcio/calmodulina en la que la ON sintetasa está envuelta, destacando que la fase tardía mediada por la forma inducible no pudo ser bloqueada de esta manera.

Ya mencionado anteriormente, existe de manera importante involucro en la depresión miocárdica por sepsis, la liberación por parte de los microorganismos de sustancias cardiodepresoras, estudios que han evaluado la α -toxina de *Estafilococo aureus* como productor de una vasoconstricción coronaria y depresión miocárdica severa así como la hemolisina de *Escherichia coli*, considerando que esta toxina se encuentra en 50% de las cepas de esta bacteria, junto con la endotoxina que explicada en párrafos anteriores, induce la liberación de mediadores de inflamación locales y sistémicos. Esta hemolisina ha sido señalada como un potente vasoconstrictor coronario en estudios experimentales en ratas, causante de depresión miocárdica y en dosis mayores de fibrilación ventricular, vía la formación de mediadores derivados del leucotrieno como LTC₄, LTD₄, LTE₄, LTB₄, TXA₂, PGI₂, así como liberación de CK y LDH, esta hemolisina no provoca liberación de TNF- α , a decir más la administración concomitante de lipopolisacárido no muestra cambios significativos en la presión de perfusión coronaria y la presión del VI.³⁸

Marcadores pronósticos en la depresión miocárdica

Se ha tratado de encontrar distintos parámetros bioquímicos y/o hemodinámicos como marcadores pronósticos de mortalidad en pacientes con sepsis, uno de éstos, y de fácil adquisición son los niveles séricos de troponina T, estudios realizados anteriormente por Spies y colaboradores³⁸ en pacientes con sepsis, con distintas modalidades de tratamiento, demostró que durante el estado de sep-

sis, existían niveles elevados de marcadores tanto convencionales como de troponina T hasta en un 69%, demostrando que aquellos que tenían en promedio valores arriba de 2 ng/L presentaban una mortalidad elevada de hasta 80%, así como incremento importante en las dosis de vasopresores, de la muestra analizada.³⁹

Miocardio hibernante y sepsis

Considerando a la sepsis como la principal causa de muerte en pacientes críticos en los EUA, se ha propuesto que existe un defecto clave consistente en la interrupción de la fosforilación oxidativa dentro de la mitocondria, dando como resultado la incapacidad para una adecuada utilización del oxígeno molecular vía producción de ATP por la célula a pesar de una adecuada disponibilidad del oxígeno, término denominado como hipoxia citopática.

Se ha postulado que la respuesta del miocardio secundaria a isquemia es estrechamente similar a la observada en la depresión miocárdica relacionada a sepsis, el miocardio hipoperfundido como el miocardio séptico ambos son disfuncionales pero viables con ATP celular preservado, durante la isquemia y la hipoxia los cardiomiocitos reversibles hipocontráctiles mantiene la viabilidad disminuyendo su consumo de oxígeno, requerimiento de energéticos y la demanda de ATP, respuesta conocida como miocardio hibernante. Esta respuesta adaptativa ha sido demostrada y estudiada ampliamente en estados propios de isquemia e hipoxia, mas pocos estudios lo han hecho bajo el contexto del miocardio durante estado de sepsis, estudios *post mortem* titulares han demostrado ausencia de daño celular miocárdico y mínima muerte celular, aun bajo contexto de sepsis y daño orgánico profundo, esto podría reflejar que bajo estados de disfunción orgánica profunda (ej. sepsis) se experimenta un estado de hibernación celular para mantener su viabilidad, reduciendo consumo de oxígeno y requerimientos energéticos. La diferencia clave entre la depresión miocárdica asociada a sepsis y aquella asociada a hipoxia e isquemia, es que en la primera la disponibilidad de oxígeno es adecuada mas la utilización se encuentra disminuida, mientras que en la segunda la disponibilidad del oxígeno es poca, dando así que el proceso de la hibernación es la disminución en la entrega de oxígeno cuyo sensor es el citocromo oxidasa, Budinger y colaboradores demostraron que la inhibición de la citocromo oxidasa al añadir una azida (inhibidor irreversible de la citocromo oxidasa) daba como resultado hipocontractilidad reversible de cardiomiocitos previamente normo-oxémicos. Esto da la probabilidad que la inhibición irreversible de la citocromo oxidasa durante estado de sepsis

así como la inducida por azidas en miocitos normo oxémicos, produzca hibernación miocárdica.

Durante la isquemia los cardiomiocitos hibernantes experimentan alteraciones tanto celulares como metabólicas, para mantener su viabilidad estas células recurren a glucólisis anaeróbica de ATP cambiando su sustrato de energía primario de ácidos grasos a glucosa, otra ayuda a este fenómeno es la presencia de más número de transportadores de membrana de glucosa GLUT 1 y GLUT 4 facilitando así una mejor captación de la glucosa, en estados de isquemia e hipoxia el transportador GLUT 4 se exterioriza a la membrana plasmática aumentando en número. Además en el miocardio hibernante se ha demostrado incremento en los depósitos de glucógeno en regiones perinucleares y entre las miofibrillas.

Levy y colaboradores estudiaron en modelos murinos sometidos a un estímulo generador de sepsis, y con evaluaciones posteriores con técnicas de imagen y de laboratorios los cambios estructurales y metabólicos del cardiomiocito, demostrando lo siguiente.⁴⁰

1. Disminución del gasto cardiaco así como del volumen corriente en aquellos ratones sépticos.
2. Incremento en el metabolismo y utilización de glucosa apoyando el cambio hacia una glucólisis anaerobia.
3. Incremento en niveles de transportadores GLUT-4.
4. Incremento en los depósitos de glucógeno en regiones perinucleares y entre las miofibrillas. Este estudio sugiere que aquellos cambios ya observados en pacientes con miocardio hibernante secundario a hipoxia tam-

bién pueden ocurrir en un modelo de sepsis, dando implicaciones dramáticas y ampliando el concepto de miocardio hibernante bajo una condición fuera de isquemia y la hipoxia.

Estableciendo que el sensor primario para el inicio de la hibernación miocárdica es la inhibición del citocromo oxidasa. Y de manera clara se indica que bajo estados de isquemia e hipoxia la hibernación es una respuesta adaptativa y protectora, mientras que bajo un estado de sepsis es patológica y pudiendo resultar en muerte.

Conclusión

La depresión miocárdica y las alteraciones en el flujo coronario inducidas a causa de la sepsis son manifestaciones de la falla orgánica múltiple que presentan estos enfermos. Se presenta hasta en un 50% de las ocasiones como una fracción de eyección disminuida y alteraciones en el aporte y demanda de oxígeno. El grado de alteración funcional del miocardio se relaciona de manera directa con el grado de enfermedad. Como ya se mencionó las citocinas y el óxido nítrico parecieran jugar un papel clave en la fisiopatología de esta entidad, por lo que en la actualidad es de suma importancia el realizar estudios clínicos para entender de mejor manera la disfunción miocárdica del paciente séptico. También se requiere mayor conocimiento para saber si la disfunción miocárdica es un proceso cardioprotector ante la sepsis y las posibles acciones terapéuticas que benefician a este grupo de enfermos,

Referencias

1. Kassab GS, Lin DH, Fung YB. Morphometry of pigs coronary arterial trees. *Am J Physiol* 1993; 265: 350-365.
2. Kassab GS, Lin DH, Fung YB. Morphometry of pigs coronary venous system. *Am J Physiol* 1994; 267: H2100-2113.
3. Kassab GS, Lin DH, Fung YB. Topology and dimensions of pigs coronary capillary network. *Am J Physiol* 1994; 267: 319-325.
4. Klocke FJ. Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 29: 117-165.
5. Hoffman JIE. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1977; 29: 429-464.
6. Hoffman JIE. Heterogeneity of myocardial blood flow. *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 103-111.
7. Yada T, Hiramatsu O, Kimura A, Goto M, Ogasawara Y, Tsujoka K, Yamamori S, Ohno K, Osaka H, Kijima F. *In vivo* observation of subendocardial microvessels of the beating porcine heart using a needle-probe videomicroscope with a CDD camera. *Circ Res* 1993; 72: 939-946.
8. González F, Bassingthwaighte JB. Heterogeneities in regional volumes of distribution and flows in the rabbit heart. *Am J Physiol* 1990; 258: 1012-1024.
9. Austin RE Jr, Aldea GS, Coggins DL, Flynn AE, Haoffman JIE. Profound spatial heterogeneity of coronary reserve: discordance between patterns of resting and maximal myocardial blood flow. *Circ Res* 1990; 67: 319-331.
10. Caldwell JH, Martín GV, Raymond GM, Bassingthwaighte JB. Regional myocardial flow and capillary permeability: surface area products are nearly proportional. *Am J Physiol* 1994; 90: 103-111.
11. Kanatsuka H, Camping KG, Eastham CL, Dellaperger KC, Marcus ML. Comparison of the effects of increased myocardial oxygen consumption and adenosine on the coronary microvascular resistance. *Circ Res* 1989; 65: 1296-1305.
12. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am J Physiol* 1988; 255: 1558-1562.
13. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelium-dependent flow induced dilatation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 1990; 259: 1063-1070.
14. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Interaction of pressure-and-flow-induced responses in porcine resistance vessels. *Am J Physiol* 1991; 261: 1706-1715.

15. Kuo L, Arko F, Chilian WM, Davis MJ. Coronary venular responses to flow and pressure. *Circ Res* 1993; 72: 607-615.
16. Kuo L, Davies MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and independent vascular responses in the coronary circulation. *Circulation* 1995; 92: 518-525.
17. Kuo L, Davies MJ, Chilian WM. Endothelial modulation of arteriolar tone. *Nwes Physiol Sci* 1992; 7: 5-9.
18. Xia J, Little TL, Duling BR. Cellular pathways of the conducted electrical response in arterioles of hamster cheek pouch *in vitro*. *Am J Physiol* 1995; 269: 2020-2038.
19. Yuan Y, Granger HJ, Zawieja DC, De Fily DV, Chilian WM. Flow modulates coronary venular permeability by a nitric oxide-related mechanisms. *Am J Physiol* 1992; 263: 641-646.
20. Anguns DC, Linde-Zwirbe WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
21. Dhanauf JF, Marin N Cariou A. Circulación coronaria en sepsis. En: *Función cardiovascular en el paciente grave*. Castel AN. Masson 2005. Barcelona España ISBN 84-458-1269-6. pp 41-47.
22. Krausz MM, Perel A, Eimerl D, Cotev S. Cardiopulmonary effects of volume loading in patients with septic shock. *Ann Surg* 1977; 185: 429-434.
23. Parker SM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and non-survivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-929.
24. Weisel RD, Vito L, Dennen RC, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg* 1977; 133: 512-521.
25. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-490.
26. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988; 93: 903-910.
27. Munt B, Jue J, Gin K, Fenwick J, Tweeddale M. Diastolic filling in human severe sepsis: an echocardiographic study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1829-1833.
28. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23: 553-560.
29. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 4;637-644.
30. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Avastucci JD, Brunet F, Villemant D, Carli A, Raichvarg. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75(3): 533-541.
31. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Scheim RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1664-1665.
32. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical Review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical Care* 2002; 6: 500-508.
33. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses *in vitro* myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76: 1539-1553.
34. Eichenholz PW, Eichacker PQ, Hoffman WD, Banks SM, Parrillo JE, Danner RL, Natanson C. Tumor necrosis factor challenges in canines: patterns of cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol* 1992; 263: H668-H675.
35. Gu M, Bose R, Bose D, Yang J, Li X, Light RB, Mink S. Tumor necrosis factor-alpha but not septic plasma depresses cardiac myofilament contraction. *Can J Anesth* 1998; 45: 280-286.
36. Vincent JL, Bakker J, Marecaux G, Schandene L, Kahan RJ, Dupont E. Administration of anti-TNF antibody improves left ventricular function in septic shock patients: results of a pilot study. *Chest* 1992; 101: 810-815.
37. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1 beta-1 are responsible for depression of *in vitro* myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med* 1996; 183: 949-958.
38. Sibelius U, Grandel U, Buerke M, Kiss L, Klingerberger P, Heep M. Leukotriene mediated coronary vasoconstriction and loss of myocardial contractility evoked by low doses of *Escherichia coli* hemolysin in perfused rat hearts. *Crit Care Med* 2003; 31: 683-688.
39. Spies C, Haude V, Fitzner R. Serum cardiac troponin T as a prognostic marker in early sepsis. *Chest* 1998; 113(4): 1055-1063.
40. Richard L, Piel D. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 33(12): 2752-2757.

Correspondencia:
 Dr. Octavio González Chon
 Director de Cardiología, Jefe de la Unidad
 de Cuidados Intensivos Coronarios,
 Jefe de la Unidad de Cuidados
 Postquirúrgicos Cardiovasculares.
 Fundación Clínica Médica Sur, AC.
 Puente de piedra 150. Colonia Toriello Guerra.
 14050. Ciudad de México, México
 E-mail: ogchon@medicasur.org.mx