

Disfunción cardiaca inducida por sepsis

**Dr. Raúl Carrillo Esper,* Dr. Jorge Raúl Carrillo Córdova,† Dr. Luis Daniel Carrillo Córdova,†
Dra. Zuilma Yurith Vázquez Ortiz‡**

RESUMEN

La disfunción miocárdica se asocia con frecuencia a sepsis grave y choque séptico. En un inicio se consideró como un evento preterminal, pero ahora es claro que la disfunción cardiaca que se manifiesta como dilatación biventricular y reducción en la fracción de expulsión se presenta en la mayoría de los enfermos con sepsis grave y choque séptico. La depresión miocárdica secundaria a sepsis es independiente de la reanimación con volumen, la cual la puede acentuar. La función cardiaca se normaliza en los sobrevivientes entre el séptimo al décimo día. La disfunción cardiaca no parece ser debida a hipoperfusión sino a factores depresores circulantes, dentro de los que se incluye al factor de necrosis tumoral alfa y a la IL-1 β . A nivel celular y molecular los mecanismos involucrados son dependientes e independientes de óxido nítrico. Este artículo revisa las manifestaciones clínicas y los mecanismos moleculares y celulares de la depresión miocárdica inducida por sepsis.

Palabras clave: Disfunción miocárdica, fracción de expulsión, sepsis, choque séptico.

La sepsis es una de las principales causas de muerte en la Unidad de Terapia Intensiva (UTI). La disfunción cardiaca se asocia con frecuencia al cuadro séptico y forma parte de la disfunción orgánica múltiple (DOM) secundaria a sepsis. Fue reconocida desde hace algunos años, y en dos artículos clásicos publicados por Parrillo y colaboradores se hi-

SUMMARY

Myocardial dysfunction frequently accompanies severe sepsis and septic shock. Whereas myocardial depression was previously considered a preterminal event, it is now clear that cardiac dysfunction as evidenced by biventricular dilatation and reduced ejection fraction is present in most patients with severe sepsis and septic shock. Myocardial depression exists despite a fluid resuscitation-dependent hyperdynamic state that typically persists in septic shock patients until death or recovery. Cardiac function usually recovers within 7–10 days in survivors. Myocardial dysfunction does not appear to be due to myocardial hypoperfusion but due to circulating depressant factors, including the cytokines tumor necrosis factor alpha and IL-1 β . At a cellular level, reduced myocardial contractility seems to be induced by both nitric oxide-dependent and nitric oxide-independent mechanisms. The present paper reviews both the clinical manifestations and the molecular/cellular mechanisms of sepsis-induced myocardial depression.

Key words: *Myocardial dysfunction, ejection fraction, sepsis, septic shock.*

cieron las primeras descripciones de la etiología, fisiopatología, fases de función cardiaca, dilatación ventricular y relación con el pronóstico de los enfermos.^{1,2}

El objetivo de este trabajo es reportar un caso de disfunción cardiaca asociada a sepsis y actualizar los conceptos sobre la presentación, fisiopatología y diagnóstico de esta entidad.

CASO CLÍNICO

Paciente de 52 años de edad, previamente sana, que ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva por cuadro de sepsis grave, choque séptico y disfunción orgánica múltiple secundarios a pielonefritis y bacteremia por *E. coli*. Se inició manejo con la téc-

* Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Presidente de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Jefe UTI Fundación Clínica Médica Sur.

† Facultad de Medicina. Grupo NUCE.

‡ Adscrito del Servicio de Ecocardiografía. Fundación Clínica Médica Sur. Maestra en Ciencias del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez».

nica de reanimación temprana dirigida por metas y los paquetes de manejo tempranos y tardíos de sepsis. En la valoración hemodinámica y metabólica inicial con presión arterial media (PAM) de 50 mmHg, saturación venosa mixta central ($SvCO_2$) de 50, gasto cardíaco (GC) de 2.8 litros y ácido láctico de 7 mmol/L, clínicamente con hipoperfusión generalizada, palidez, diaforesis y llenado capilar lento. Se practicó ecocardiograma en el que se observó disfunción cardíaca caracterizada por disfunción diastólica (inversión de la relación E/A), fracción de expulsión del 40%, dilatación de ventrículo y aurícula derechos insuficiencia mitral y tricuspídea moderada e hipertensión pulmonar, con presión pulmonar media (Ppm) de 55 mmHg (figura 1). Troponina I en 2.1 ng/mL. Se inició con dobutamina a dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con lo que mejoraron significativamente los parámetros hemodinámicos (cuadro I), mejo-

ría que se acentuó con el tratamiento a base de proteína C activada recombinante humana (PCArH) en infusión continua, a dosis de 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ por 96 h. Se disminuyeron progresivamente las dosis de norepinefrina y dobutamina hasta suspenderlas. Los niveles séricos de troponina I disminuyeron hasta normalizarse. En el ecocardiograma de control practicado a las 96 horas de su ingreso y ya sin efecto de vasopresor o inotrópico (al terminar la infusión de PCrA), con Fex del 65%, reversión de la disfunción diastólica, de las insuficiencias valvulares y de la dilatación de cavidades derechas, con Ppm de 30 mmHg (figura 2).

DISCUSIÓN

El conocimiento de las manifestaciones cardiovasculares de la sepsis y del choque séptico ha crecido significativamente en los últimos años. Antes de la introducción en la práctica clínica de los catéteres de flotación pulmonar se conocían dos presentaciones clínicas, la primera caracterizada por gasto cardíaco elevado asociado a piel caliente y seca, pulso amplio e hipotensión, a lo que se denominaba choque caliente, y una segunda caracterizada por hipotensión, hipoperfusión generalizada, gasto cardíaco bajo, pulso débil y filiforme que se conocía como choque frío. Clowes unificó estos dos estadios como las diferentes fases de evolución del choque séptico, entendido como un continuo, con una fase inicial (caliente) y una tardía (fría) asociada a una elevada mortalidad. En este estudio y en otros no

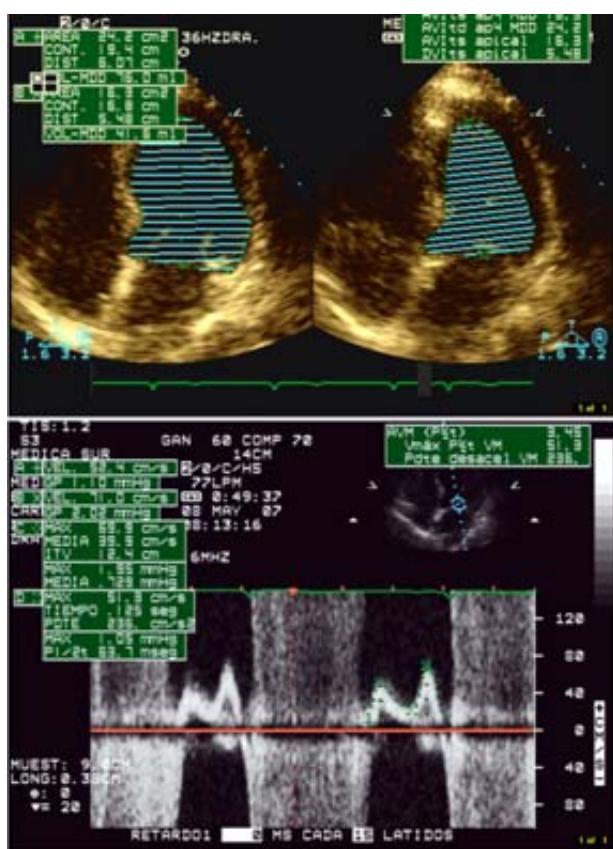


Figura 1. Disfunción miocárdica en choque séptico. Panel superior: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo calculada por Simpson Biplanar FEVI 45%. Panel inferior: Disfunción diastólica tipo I, patrón de relajación lenta del flujo transmitral (inversión de la relación E-A).

Cuadro I. Evolución hemodinámica.

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
PAM	50	65	75	80
$SvCO_2$	50	63	70	75
GC	2.8	4	5	6
Fex	45	—	—	65
Ppm	55	—	—	30
Dobutamina	15	15	5	—
Norepinefrina	3	3	1	—
PCArH	Infusión	Infusión	Infusión	Infusión
Ac. láctico	10	6	2	0.8
Troponina I	2.1	2	0.6	0.04

PAM. Presión arterial media, mmHg; $SvCO_2$, Saturación venosa central de oxígeno; GC, Gasto cardíaco L/min; Fex, fracción expulsión de ventrículo izquierdo, %; Ppm. Presión pulmonar media, mmHg; PCArH, Proteína C activada recombinante humana 24 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$; Dobutamina, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; Norepinefrina, $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; Ac. láctico, mmol/L; troponina I, ng/mL.

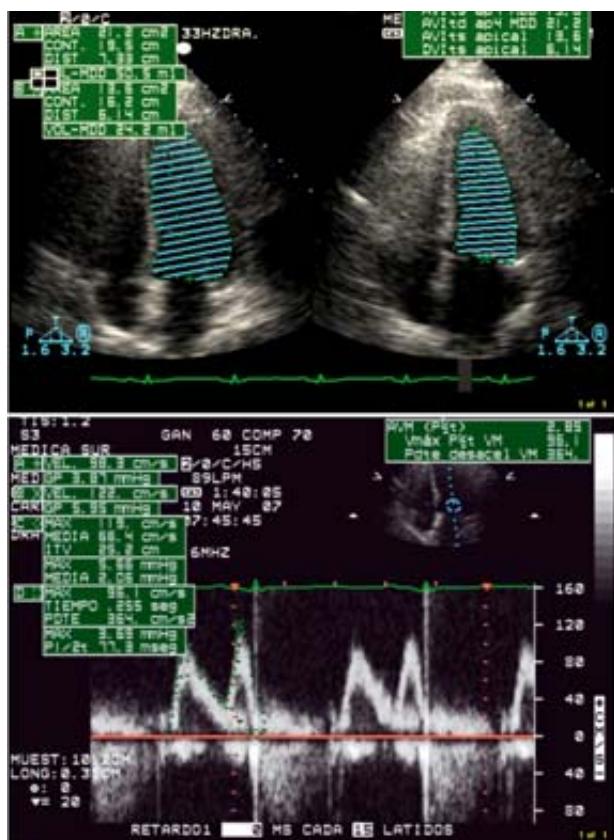


Figura 2. Función cardiaca después del tratamiento instituido. Nótese la mejoría de la función ventricular sistólica, se calculó una FEVI por Simpson biplanar del 65%. Sin mayores cambios en la función diastólica.

se tomó en cuenta el estado del volumen intravascular, y su relación con el estado hemodinámico. En los estudios clínicos que se desarrollaban en base a estos conceptos se tomó a la presión venosa central (PVC), como marcador de la función ventricular izquierda, lo que implicaba un error y sesgo importante en la interpretación de los resultados y en la correlación clínica y hemodinámica.³⁻⁶

La introducción en la práctica de la medicina intensiva del catéter de flotación pulmonar, permitió valorar de una manera integral la función cardiaca y en general la interacción cardiopulmonar en los enfermos con sepsis grave y choque séptico y puso al alcance de los intensivistas un método indirecto de evaluar la eficiencia de la función ventricular a través de la medición del índice de trabajo latido (ITL), con lo que se pudo correlacionar la eficacia de la reanimación con volumen y el estado hiperdinámico, en el cual a pesar de mantener gastos cardíacos

elevados y resistencias sistémicas bajas, la eficiencia contráctil ventricular era baja, lo que se confirmó al construir curvas de función cardiaca con el principio hemodinámico de Frank-Starling. De esta manera quedó claro el compromiso miocárdico en sepsis, concepto y hecho corroborado por estudios de ventriculografía nuclear y más recientemente por ecocardiografía. Parker demostró con estudios de cineangiografía que los sobrevivientes al choque séptico presentaban un patrón caracterizado por dilatación ventricular, incremento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo y disminución en la fracción de expulsión, el cual revertía a los 7 a 10 días del inicio del evento.⁷⁻¹²

Ognibene comparó curvas de función ventricular de enfermos sépticos y no sépticos. Demostró que una curva aplanaada era característica de los pacientes con sepsis y que correlacionaba con la dilatación cardiaca y un trabajo ventricular izquierdo disminuido. La función diastólica ventricular no era tomada en cuenta en los trabajos iniciales que se enfocaban básicamente a la función sistólica, pero la discordancia entre la presión capilar pulmonar y el volumen diastólico ventricular, que se repetía en los ensayos clínicos, alertó al enfoque metodológico del estudio de la disfunción diastólica en sepsis grave y choque séptico. Estudios más recientes, sobre todo ecocardiográficos, han demostrado patrones de llenado ventricular lentos y diastólicos alterados, lo que correlaciona con una fase de relajación ventricular alterada y que explica los diferentes patrones de respuesta al volumen y la falta de correlación entre presiones de llenado, diastólica y capilar pulmonar.¹³⁻¹⁸

Las resistencias vasculares sistémicas bajas disminuyen la postcarga ventricular izquierda, sin embargo la postcarga ventricular derecha está elevada por aumento en la resistencia vascular pulmonar secundaria a la lesión pulmonar aguda. Estos patrones fisiopatológicos representan los diferentes comportamientos ventriculares en sepsis. El ventrículo derecho tiene un patrón de respuesta caracterizado por disminución en su fracción de expulsión y dilatación. La disfunción ventricular derecha es independiente de la resistencia vascular pulmonar y de la presión capilar, lo que deja claro que hay otros mecanismos relacionados con ésta. Se han descrito patrones disfunción diastólica del ventrículo derecho caracterizado por tiempo de llenado retardado y baja correlación entre la presión de la aurícula y ventrículo derecho. Schneider identificó un subgrupo de enfermos en los que no aumentó el volumen

diastólico final del ventrículo derecho después de una carga de volumen a pesar de haber aumentado de manera significativa la presión auricular.¹⁹⁻²²

El índice cardiaco y la PVC no son factores de riesgo de mal pronóstico en sepsis, debido a las múltiples variables que los determinan y a que la PVC no es marcador de función ventricular ni del estado de volumen intravascular, lo que ha modificado el concepto de que un estado de bajo gasto cardiaco es determinante de mal pronóstico. En diversos estudios se ha demostrado que posterior a la fase de reanimación, el mantener un estado hiperdinámico persistente (índice cardiaco elevado con resistencias vasculares bajas) se asocia a un mal pronóstico. Parker y colaboradores demostraron que la reversión del estado hiperdinámico y la dilatación miocárdica asociada a incremento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo en las primeras horas de manejo de los enfermos con sepsis grave, se relacionaba a un buen pronóstico. Los patrones hemodinámicos de respuesta y pronóstico en sepsis grave son los siguientes:²³⁻²⁵

- Choque distributivo con índice cardiaco elevado y resistencias sistémicas bajas. No dilatación ventricular. Volumen diastólico final del ventrículo izquierdo elevado hipotensión refractaria. Rápida progresión a disfunción orgánica múltiple.
- Choque cardiogénico temprano. No dilatación ventricular. Incremento del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Hipoperfusión sistémica, acidosis láctica refractaria. Rápida progresión a disfunción orgánica múltiple.
- Índice cardiaco elevado, con resistencias sistémicas bajas, dilatación ventricular izquierda, fracción de expulsión baja y disminución del volumen diastólico final del ventrículo izquierdo. Asociada a un mejor pronóstico y con recuperación de la función cardiaca entre el séptimo a décimo día.

Los enfermos con sepsis grave y choque séptico presentan resistencia a inotrópicos, en especial aquéllos con mal pronóstico. En los pacientes que presentan buena respuesta a dobutamina caracterizada por incremento en los niveles de saturación de la sangre venosa mezclada y en la fracción de expulsión valorada por ecocardiografía su pronóstico es mejor.²⁶

Estudios en base a seguimiento ecocardiográfico han demostrado que la hipotensión, con patrón hiperdinámico y disminución de la fracción de expulsión ($> 55\%$) son predictores independientes de

evolución y de respuesta a tratamiento con volumen e inotrópicos. Es importante mencionar que por ecocardiografía se encuentra disfunción ventricular significativa, tanto sistólica como diastólica, (en pacientes sin cardiopatía previa), hasta en el 44% de los enfermos con sepsis grave.^{27,28}

La disfunción miocárdica en sepsis se puede identificar con varios biomarcadores. Los niveles séricos de troponina I o T son marcadores sensibles de daño miocárdico y se elevan en el 31 a 85% de los enfermos con sepsis. La elevación de la troponina se relaciona con mayor requerimiento de inotrópicos, índice de trabajo ventricular más bajo, disminución de la fracción de expulsión y mayor mortalidad. La elevación de la troponina en estos pacientes está relacionada a la necrosis de miocitos cardíacos y a la disfunción del aparato contráctil. En los enfermos con sepsis la necrosis miocárdica masiva no asociada a oclusión coronaria no es frecuente y está asociada a disfunción microcirculatoria y celular. El péptido natriurético tipo Beta, es otro biomarcador de disfunción miocárdica en sepsis y se asocia a mal pronóstico y evolución tórpida. Se recomienda el seguimiento con biomarcadores cardíacos en enfermos con sepsis grave y choque séptico.²⁹⁻³⁴

La ecocardiografía es en la actualidad uno de los métodos preferidos para evaluar la función miocárdica en sepsis y choque séptico, ya que permite evaluar de una manera integral la función cardiaca, evaluación que incluye la función ventricular izquierda diastólica y sistólica, el estado de volumen intravascular a través de la valoración de las venas cava, el gasto cardíaco, la función ventricular derecha, la presión pulmonar, el gasto cardíaco, la función valvular y pericárdica y es invaluable para hacer diagnósticos diferenciales de estados de choque a la cabecera del enfermo.³⁵⁻³⁷

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la disfunción miocárdica en sepsis son:

Microcirculatorios

En sepsis grave y choque séptico se presenta imbalanza entre el aporte y consumo de oxígeno y la relación del volumen intravascular y la capacitancia vascular, que está relacionada a una deficiencia absoluta y relativa de volumen. La respuesta inflamatoria sistémica afecta el intersticio miocárdico el cual presenta infiltración por polimorfonucleares, eventos que se manifiestan como alteraciones en la relajación y disfunción diastólica. La microcirculación está comprometida por edema de las células endoteliales y oclusión

por depósitos de fibrina y plaquetas. El óxido nítrico sintetizado en exceso interfiere con la contracción isométrica. El flujo sanguíneo coronario se mantiene y puede aumentar conforme se acentúa el estado hiperdinámico. La hipertensión pulmonar secundaria a oclusión y disfunción de la microcirculación pulmonar condiciona dilatación y disfunción ventricular derecha.³⁸⁻⁴¹

Metabólicos

En sepsis grave y choque séptico se presentan alteraciones metabólicas intramiocárdicas. Hay acúmulo intramiocítico de lípidos y glucógeno, que se acentúa en no sobrevivientes. Se incrementa la extracción de lactato y menor consumo de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres. Se presentan cambios estructurales en las mitocondrias de los cardiomiositos y funcionalmente la cadena respiratoria se ve afectada, con la consecuente disminución en la síntesis de ATP, evento que se amplifica por la sobreexpresión de proteínas desacopladoras. El DNA mitocondrial es susceptible a lesión inducida por endotoxinas y estrés oxidativo. La hipoxia celular y la disoxia (disfunción mitocondrial) favorecen la deplección energética del cardiomiosito y predisponen a la muerte celular cuando se incrementan los requerimientos metabólicos, lo que reduce aún más la reserva de ATP y fosfocreatina.⁴²⁻⁴⁸

Inflamatorios

La depresión miocárdica inducida por endotoxinas es mediada por la activación de la inmunidad innata a través del complejo Receptor Toll-4/CD14. El mecanismo final es la producción de citocinas que inducen disfunción contráctil miocárdica. La inmuñoabsorción de factor de necrosis tumoral e interleucina 1-beta, revierten la actividad depresora de la endotoxina en el modelo murino de sepsis. En estrecha relación con el efecto de las citocinas está el del óxido nítrico, el cual deprime la oxigenación mitocondrial y el tono vascular, además de amplificar la síntesis de citocinas. El óxido nítrico tiene el potencial de interactuar con radicales libres, sobre todo peroxinitrito, efecto que acentúa el efecto de presor miocárdico.⁴⁹⁻⁵¹

Disfunción contráctil

La disfunción contráctil en sepsis está relacionada a:

- Estimulación adrenérgica

- Alteraciones en el movimiento del calcio intracelular
- Disfunción miofibrilar

La exposición prolongada y a dosis elevadas de catecolaminas induce lesión miocárdica por sobre-carga de calcio. En sepsis se presenta un estado hiperadrenérgico caracterizado por elevación de catecolaminas e hiperdinamia. Las catecolaminas circulantes son autooxidadas por el sistema superóxido y de esta manera inactivadas.⁵²⁻⁵⁴

Los mecanismos protectores del estado hiperadrenérgico en sepsis son:^{55,56}

- a) Disminución en densidad de receptores beta de superficie
- b) Bloqueo en la señalización citoplasmática
- c) Disminución en la actividad de adenilato ciclase
- d) Activación del sistema inhibitorio dependiente de proteína G

La endotoxina y las citocinas inhiben el movimiento de calcio citosólico en cardiomiositos aislados y abre canales ATP-dependientes de potasio que acortan los potenciales de acción y reducen de esta manera la disponibilidad de calcio intracelular, eventos que disminuyen la disponibilidad de calcio y reducen la fuerza de contracción. Otros mecanismos involucrados son la disminución en la actividad del receptor de rianodina y la recaptura de calcio por el retículo sarcoplasmico, proceso en el que está involucrado el fosfolambano.⁵⁷⁻⁶⁰

La ruptura miofibrilar por aumento en la actividad de metaloproteinasas, una alterada sensibilidad del aparato contráctil al calcio y lesión inducida por esfingosina son otros de los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la disfunción cardiaca en sepsis.⁶⁰⁻⁶²

CONCLUSIONES

El presente caso ilustra claramente la disfunción miocárdica en sepsis y choque séptico, la cual es frecuente y resulta de la combinación de disfunción sistólica y diastólica, tanto de cavidades derechas como izquierdas. La fisiopatología es compleja y secundaria a la interacción de mecanismos inflamatorios, metabólicos, de señalización intracelular relacionados al movimiento del calcio, del receptor de rianodina y a un imbalance en la producción de óxido nítrico y otros mediadores moleculares. El ecocardiograma así como el monitoreo hemodinámico

son fundamentales para corroborar el diagnóstico, instituir y dar seguimiento al tratamiento. El apoyo inotrópico y el uso racional de líquidos es fundamental para el manejo de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer. A Circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J Clin Invest* 1985;76:1539-1553.
2. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Daner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy Septic shock in human. *Ann Intern Med* 1990;113:227-242.
3. MacLean LD, Mulligan WG, McLean APH, Duff JH. Patterns of septic shock in man: a detailed study of 56 patients. *Ann Surg* 1967;166:543-562.
4. Clowes GHA, Vucinic M, Weidner MG. Circulatory and metabolic alterations associated with survival or death in peritonitis. *Ann Surg* 1966;163:844-866.
5. Nishijima H, Weil MH, Shubin H, Cavanilles J. Hemodynamic an metabolic studies on shock associated with gram-negative bacteremia. *Medicine* 1973; 52:287-294.
6. Weil MH, Nishijima H. Cardiac output in bacterial shock. *Am J Med* 1978; 64:920-922.
7. Packman MI, Rackow EC. Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983;11:165-169.
8. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, Kamath S, Gunnar RM. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973;54: 421-432.
9. Krausz MM, Perel A, Eimerl D, Cotev S. Cardiopulmonary effects of volume loading in patients with septic shock. *Ann Surg* 1977;185:429-434.
10. 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.
11. Parker MM, Suffredini AF, Natanson C, Ognibene FP, Shelhamer JH, Parrillo JE. Responses of left ventricular function in survivors and non-survivors of septic shock. *J Crit Care* 1989;4:19-25.
12. 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.
13. 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.
14. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, Berman DS, Maddahi J, Swan HJC, Murata GH. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985;110:402-409.
15. Raper RF, Sibbald WJ, Driedger AA, Gerow K. Relative myocardial depression in normotensive sepsis. *J Crit Care* 1989;4:9-18.
16. Jafri SM, Lavine S, Field BE, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 1991;18:709-714.
17. 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.
18. 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.
19. Sibbald WJ, Paterson NAM, Holliday RL, Anderson RA, Lobb TR, Duff JH. Pulmonary hypertension in sepsis: measurement by the pulmonary artery diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. *Chest* 1978;73:583-591.
20. Kimchi A, Ellrodt GA, Berman S, Murata GH, Riedinger MS, Swan HJC, Murata GH. Right ventricular performance in septic shock: a combined radionuclide and hemodynamic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;4:945-951.
21. Schneider AJ, Teule GJJ, Groenveld ABJ, Nauta J, Heidendal GAK, Thijs LG. Biventricular performance during volume loading in patients with early septic shock, with emphasis on the right ventricle: a combined hemodynamic and radionuclide study. *Am Heart J* 1988;116:103-112.
22. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126-131.
23. Vincent JL, Reuse C, Frank N, Contempre B, Kahn RJ. Right ventricular dysfunction in septic shock: assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:34-38.
24. Baumgartner J, Vaney C, Perret C. An extreme form of hyperdynamic syndrome in septic shock. *Intensive Care Med* 1984.
25. Groeneveld ABJ, Nauta JJ, Thijs L. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med* 1988;14:141-147.
26. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon R, Newman PJ, Grounds M, Bennett D. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:2361-2366.
27. Jardin F, Fourme T, Page B. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999;116:1354-1359.
28. Morelli A, De Castro S, Teboul JL. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005;31: 638-644.
29. Arlati S, Brenna S, Prencipe L. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease. A prospective study. *Intensive Care Med* 2000;26:31-37.
30. Ver Elst KM, Spapen HD, Nam Nguyen D. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clinical Chemistry* 2000; 46:650-657.
31. Ammann P, Fehr T, Minder EI. Elevation of troponin I in sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27: 965-969.
32. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: Impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003;29:1696-1702.
33. Rudiger A, Gasser S, Fischler M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-

- type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006;34:2140-2144.
34. Tung RH, Garcia C, Morss AM. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004;32:1643-1647.
 35. Stamos TD, Soble JS. The use of echocardiography in the critical care setting. *Crit Care Clin* 2001;17:253-270.
 36. Price S, Nicol E, Gibson DG. Echocardiography in the critically ill: Current and potential roles. *Intensive Care Med* 2006;32:48-59.
 37. Vignon P, Mentre H, Terre S. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 1994;106:1829-1834.
 38. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986;73:637-644.
 39. Mebazaa A, De Keulenaer GW, Paqueron X. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: Role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. *Circulation* 2001;104:3137-3144.
 40. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxic shock. *Cardiovasc Res* 1991;25:80-88.
 41. Solomon MA, Correa R, Alexander HR. Myocardial energy metabolism and morphology in a canine model of sepsis. *Am J Physiol* 1994;266:757-768.
 42. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Francois MJ. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987;75: 533-541.
 43. Brealey D, Brand M, Hargreaves I. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-223.
 44. Watts JA, Kline JA, Thornton LR. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *J Mol Cell Cardiol* 2004;36:141-150.
 45. Suliman HB, Welty-Wolf KE, Carraway MS. Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis. *Cardiovasc Res* 2004;64:279-288.
 46. Krauss S, Zhang CY, Lowell BB. The mitochondrial uncoupling-protein homologues. *Nat Rev* 2005;6:248-261.
 47. Brand MD, Esteves TC. Physiological functions of the mitochondrial uncoupling proteins UCP2 and UCP3. *Cell Metab* 2005;2:85-93.
 48. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004;364:1786-1788.
 49. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004;363:203-209.
 50. Haque R, Kan H, Finkel MS. Effects of cytokines and nitric oxide on myocardial E-C coupling. *Basic Res Cardiol* 1998;93:86-94.
 51. Kumar A, Thota V, Dee L. Tumor necrosis factor and interleukin are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock. *J Exp Med* 1996;183:949-958.
 52. Sheperd RE, Lang CH, McDonough KH. Myocardial adrenergic responsiveness after lethal and no lethal doses of endotoxin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1987;252:410-416.
 53. Hahn PY, Wang P, Tait SM. Sustained elevation in circulating catecholamine levels during polymicrobial sepsis. *Shock* 1995;4:269-273.
 54. Tang C, Liu MS. Internal externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1996;270:254-263.
 55. Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y. Impairment of cardiac B-adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of G_αlfa in septic rabbits. *Anesthesiology* 2000;93:1465-1473.
 56. Bohm M, Kirchmayr R, Gierschik P. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 1995;98:183-186.
 57. Zhong J, Hwang TC, Adams HR. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol Heart Cir Physiol* 1997;273:2312-2324.
 58. Wu L, Liu MS. Altered ryanodine receptor of canine cardiac sarcoplasmic reticulum and its underlying mechanism in endotoxic shock. *J Surg Res* 1992;53:82-90.
 59. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92:2303-2312.
 60. Wu L, Ji Y, Dong LW. Calcium uptake by sarcoplasmic reticulum is impaired during the hypodynamic phase of sepsis in the rat heart. *Shock* 2001;15:49-55.
 61. Favory R, Lancel S, Marchetti P. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: evidence for a role of sphingosine production. *Crit Care Med* 2004;32:495-501.
 62. Wu L, Tang C, Liu MS. Altered phosphorylation and calcium sensitivity of cardiac myofibrillar proteins during sepsis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:408-416.
 63. Gao CQ, Sawicki G, Suarez-Pinzon WL. Matrix metalloproteinase-2 mediates cytokine-induced myocardial contractile dysfunction. *Cardiovasc Res* 2003;57:426-433.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper.
Unidad de Terapia Intensiva
Fundación Clínica Médica Sur.
Puente de Piedra Núm. 150.
Col. Toriello Guerra 14050 Tel. 54247239.