**TESIS DE GRADO**

# TÍTULO: Utilidad del Strain Longitudinal Global del Ventrículo Izquierdo como predictor de mortalidad en la disfunción miocárdica inducida por la sepsis y/o shock séptico

**TUTOR: Dr. Pablo Heredia**

**ALUMNO: Dr. Juan José Ruiz Martínez**

**Maestría De Cardiología Crítica**

**Facultad De Medicina**

**Universidad Abierta Interamericana**

**Marzo 2025**

## RESUMEN

Una de las principales disfunciones orgánicas que se producen en los pacientes que cursan con sepsis y/o shock séptico, es la disfunción miocárdica o también llamada miocardiopatía séptica. Esta puede presentarse de múltiples formas que van desde la alteración de la función sistólica como diastólica o la afectación del ventrículo derecho o izquierdo; por lo que, a su vez, se ha generado mucha heterogeneidad en los estudios publicados, respecto a la epidemiología, definición y las herramientas que se deben utilizar para el diagnóstico temprano de esta patología. El ecocardiograma se ha convertido en el estudio diagnóstico de mayor utilidad en esta patología, y la valoración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es la medición más utilizada. Sin embargo, ya está demostrado que presenta múltiples limitaciones en los pacientes críticos, sobre todo aquellos que cursan con sepsis y/o shock séptico, es por ello por lo que ha surgido el interés por una herramienta menos dependiente de las condiciones de volumen, como lo es el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo. Con la hipótesis de que la alteración de esta medición, predice una mayor mortalidad en los pacientes que cursan con disfunción miocárdica inducida por sepsis y/o shock séptico, se realizó una extensa búsqueda bibliográfica donde se evidenció, en múltiples estudios, que esta herramienta es más exacta para diagnosticar la presencia de disfunción ventricular y se da manera más temprana, así mismo, su alteración está asociada a una mayor mortalidad como a resultados cardiovasculares adversos a largo plazo.



Palabras Claves: Miocardiopatía séptica, Ecocardiografía, Strain Longitudinal Global, Speckle Tracking, Sepsis, Shock Séptico, Mortalidad.

**INDICE**

Resumen ……... 2

Introducción……... 4

Hipótesis…… 6

Objetivos…… 7

Metodología de la investigación…… 8

Marco teórico…… 9

Desarrollo de la hipótesis…… 29

Conclusiones…… 35

Bibliografía…… 37

# CAPITULO 1

## 1.1 INTRODUCCIÓN

La sepsis es definida como un conjunto de disfunciones orgánicas que amenazan la vida y que es causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección[1]. Entre estas disfunciones orgánicas inducidas por la sepsis, se encuentra la disfunción miocárdica o miocardiopatía séptica, la cual se ha evidenciado en algunos estudios que puede estar relacionada con un aumento en la mortalidad de estos pacientes[2].

Entre los principales desafíos actuales, se encuentran el diagnóstico precoz y el tratamiento optimo de esta entidad. Pero antes de pensar en el tratamiento, me parece oportuno definir la mejor forma de poder reconocerla tempranamente, esto debido a que desde que fue descrita por primera vez en 1984 por Parker y cols, usando técnicas de ventriculografía por radionúclidos[3], se han utilizado diferentes mediciones ecocardiográficas, de laboratorios o técnicas invasivas como la colocación de un catéter en la arteria pulmonar o el método de termodilución; para su diagnóstico. Esto se da, debido a las múltiples formas de presentación que puede tener la disfunción miocárdica inducida por sepsis, ya sea como deterioro de la función sistólica, diastólica o ambas y afectando tanto al ventrículo izquierdo como al ventrículo derecho[4].

Esta gran variabilidad en la presentación de esta entidad ha llevado a que la definición utilizada en los diferentes estudios no sea homogénea y por lo tanto los reportes de prevalencia varíen ampliamente de una publicación a otra, desde un 10 hasta un 70%[5].

En el último tiempo la ecocardiografía al pie de la cama se ha posicionado como una herramienta muy útil para el diagnóstico de la miocardiopatía inducida por

sepsis, sin embargo, tampoco está definido cual de todas las mediciones ecocardiográficas es la de mayor rédito diagnóstico, así como tampoco existe claridad sobre la utilidad pronóstica de cada una de ellas.

Hoy en día la valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo, por medio de la fracción de eyección, es la herramienta más utilizada, sin embargo, tiene muchas limitaciones en los pacientes que cursan con sepsis y/o shock séptico, como lo son el estado de la volemia y las condiciones de precarga y poscarga ventriculares que generalmente se encuentran alteradas en estos pacientes. Además, que su rol pronostico no está muy bien definido[6]. Es por lo anterior, que se han empezado a estudiar otras medidas menos dependientes de las condiciones de cargas ventriculares y ha aparecido el strain longitudinal global (SLG) del ventrículo izquierdo (VI), como una herramienta diagnóstica útil, que se ve alterada de manera precoz y que podría estar relacionada incluso con la mortalidad en estos pacientes[6].

Sin embargo, a pesar de varios estudios han mostrado que el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo se deteriora antes de que se evidencie una reducción en la fracción de eyección ventricular, llama la atención que si bien la ecocardiografía se ha vuelto un estudio rutinario en los pacientes que cursan con sepsis y shock séptico, el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo no es una medición que se realice generalmente en todos los pacientes, y no todos los médicos a cargo de realizar la valoración ecocardiográfica de este tipo de pacientes, están entrenados en su realización.

Es por lo anterior que me propuse en esta tesis valorar la hipótesis de si el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo es una herramienta útil y valida en estos pacientes y si además puede servirnos como marcador pronóstico de mortalidad, lo que podría ayudar a generalizar y familiarizar su uso tanto en médicos intensivistas como en cardiólogos críticos que estén a cargo de valorar pacientes que cursen con disfunción ventricular izquierda inducida por la sepsis y/o shock séptico.

## 1.2 HIPOTESIS

La valoración rutinaria del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo ayudaría a predecir los pacientes que tienen un mayor riesgo de mortalidad en el contexto de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis y/o shock séptico de cualquier origen.

## 1.3 OBJETIVOS

### 1.3.1 OBJETIVOS GENERALES

1. Revisar el rol del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo en cuanto a la mortalidad de los pacientes con sepsis y/o shock séptico que desarrollan disfunción ventricular izquierda.

### 1.3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar si el uso del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo es de mayor utilidad que la fracción de eyección ventricular para determinar la presencia de disfunción cardiaca en pacientes con sepsis y/o shock séptico.
2. Determinar si el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo tiene utilidad pronostica en el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores a largo plazo en estos pacientes.

## 1.4 METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Se realizó una búsqueda en Pubmed, Google académico, la base de datos de RIMA (Red Iberoamericana de Medicina Avanzada). No hubo restricción de tiempo de publicación, ni de tipo de estudios, se revisaron publicaciones realizadas en inglés o español. Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos y se tomaron aquellos que hicieran una revisión narrativa sobre la miocardiopatía séptica y aquellas publicaciones que compararan la utilización del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección en el diagnóstico de la disfunción sistólica inducida por la sepsis y shock séptico y su valor pronóstico respecto a la mortalidad. Así mismo se revisaron las guías de las sociedades académicas nacionales e internacionales como la Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Europea de Cardiología, Asociación Americana del Corazón, entre otras; que trataran los temas de disfunción miocárdica biventricular, sepsis, valoración ecocardiográfica de la función sistólica y diastólica.

# CAPITULO 2

## 2.1 MARCO TEÓRICO

### 2.1.1 Definiciones

Las ultimas guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis del 2021[7], mantienen la definición de sepsis dada por el tercer consenso internacional de la sepsis y shock séptico en el 2016[1], como una disfunción orgánica que compromete la vida y que es causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, y que se asocia con una mortalidad de aproximadamente el 10% y el shock séptico como un subconjunto de la sepsis que presenta un mayor deterioro de la función circulatoria, celular y metabólica y que conllevan a una mortalidad aún mayor. Adicionalmente, lo categoriza como uno de los grandes problemas de la salud hoy, siendo que un 1/3 a 1/6 de los pacientes, mueren secundario a la misma.

Una de las herramientas más utilizadas y recomendadas por las guías para identificar la presencia de deterioro de la función de los principales órganos es la escala de evaluación secuencial de falla orgánica (SOFA)[8], la cual evalúa la función respiratoria por medio del intercambio gaseoso a través de la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO2/FiO2) y la necesidad de soporte ventilatorio; la coagulación a través del recuento de plaquetas en sangre; la función hepática mediante la valoración de la bilirrubina en sangre; el estado neurológico, evaluando la escala de Glasgow, la función renal a través de la medición de la creatinina en sangre y el ritmo diurético y la función cardiovascular mediante la presencia de hipotensión y el requerimiento de vasoactivos. (Tabla 1).

Entre las disfunciones orgánicas que son inducidas por la sepsis y/o shock séptico se encuentra la miocardiopatía inducida por la sepsis. Esta entidad ha sido definida de múltiples formas a lo largo de los diferentes estudios que se han publicado al respecto, debido a la gran variedad de presentaciones que puede

tener que van desde un deterioro de la función sistólica con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, pasando por el deterioro de la función diastólica hasta la falla ventricular derecha, con la característica recuperación de la función cardíaca a los 7 a 10 días de iniciado el cuadro[4,9].

**TABLA 1. Score SOFA**

| Sistema / Puntos | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| **Respiración** $PaO_2/FiO_2$ mmHg | <400 | <300 | <200 Con soporte respiratorio | <100 Con soporte respiratorio |
| **Coagulación** Plaquetas x $10^3/mm^3$ | <150 | <100 | <50 | <20 |
| **Hepático** Bilirrubinas mg/dL (µmol/L) | 1.2-1.9 (20-32) | 2.0-5.9 (33-101) | 6-11.9 (102-204) | ≥12 (<204) |
| **Cardiovascular*** | PAM** <70mmHg | Dopamina <5 o Dobutamina cualquier dosis | Dopamina > 5 o Adrenalina ≤0.1 o Noradrenalina ≤0.1 | Dopamina > 15 o Adrenalina >0.1 o Noradrenalina >0.1 |
| **SNC**** Escala de Glasgow | 13-14 | 10-12 | 6-9 | <6 |
| **Renal** Creatinina, mg/dL (µmol/L) o gasto urinario | 1.2-1.9 (110-170) | 2.0-3.4 (171-299) | 3.4-4.9 (300-440) o <500 ml/día | >5.0 (>440) o <200 ml/día |

Adaptado de Vincent JL et al. (8).
*Catecolaminas administrados por al menos 1 hora (dosis en mcg/kg/min)
**Abreviaturas: PAM: Presión arterial media; SNC: Sistema Nervioso Central.

En 2020 L'Heureux y cols[10] en su publicación en el "current cardiology report" y posteriormente Lima y Silva en una revisión publicada en la revista portuguesa de cardiología en 2023[11] propusieron como características diagnósticas, la presencia de disfunción biventricular global, ya sea sistólica o diastólica, con una reducción de la contractilidad cardiaca, asociada a la dilatación ventricular izquierda con un incremento de la distensibilidad ventricular y presiones de llenado normales o bajas, además de una respuesta disminuida a la administración de catecolaminas y líquidos endovenosos con reversión del cuadro entre 7 a 10 días; habiendo excluido previamente, la etiología coronaria como desencadenante del cuadro.

### 2.1.2 Fisiopatología

En cuanto a la fisiopatología de la miocardiopatía inducida por sepsis no está completamente dilucidada, pero existen varias teorías que han sido propuestas para explicarla, entre ellas se encuentran:

- Isquemia miocárdica: Esta teoría plantea que secundario a la depleción de volumen, que es frecuente ver en las primeras etapas de la sepsis, asociado a la vasodilatación, podría ocurrir una a la reducción de la perfusión coronaria en los pacientes sépticos, que podría ser la causante de la disfunción miocárdica, y que a su vez podría explicar el aumento de la troponina que se da en la sepsis, sin embargo, esta hipótesis no se ha podido demostrar en los distintos estudios clínicos. Otro punto importante es que la disfunción sistólica en la miocardiopatía séptica suele ser global y no segmentario. Además, hay estudios que reportan resultados de cateterismos coronarios sin lesiones significativas y donde se ha encontrado un flujo coronario aumentado en pacientes con shock séptico. Incluso existen estudios con resonancia miocárdica en modelos de animales con sepsis que encontraron niveles normales de fosfatos de alta energía que sugieren que la entrega del sustrato no estaba limitada[5, 11].

- Disfunción Coronaria Microvascular: Una vez comprobado que los pacientes con sepsis presentan un flujo coronario, macrocirculatorio, conservado, algunas hipótesis expuestas sobre la fisiopatología formulan que se pueden presentar algunas alteraciones a nivel microvascular. Esta teoría deriva de estudios en animales y estudios de la microcirculación sublingual de pacientes sépticos, donde se encontró una disminución de la reactividad de los vasos sanguíneos de la microcirculación, aumento de la adhesión leucocitaria y de la heterogeneidad microvascular. Esto podría ocasionar un apagado metabólico compensatorio de las microrregiones comprometidas, contribuyendo así a las anormalidades energéticas y funcionales de la disfunción miocárdica por sepsis[5].

- Sustancias depresoras miocárdicas y respuesta inflamatoria: Se ha propuesto la existencia de un aumento en la circulación de sustancias depresoras miocárdicas como respuesta del huésped a la infección. Se ha sugerido que existe una sobreactivación de los receptores “toll-like” (TLR) como respuesta a los patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y patrones moleculares asociado a patógenos (PAMPs) lo que provoca un incremento en la producción de mediadores inflamatorio como el factor de necrosis tumoral alfa, que es liberado a la circulación desde los macrófagos activados y por los cardiomiocitos, provocando la liberación de la interleucina 1β, la interleucina 6, que actúan, a través de la estimulación del óxido nítrico, provocando un descenso en la contractilidad cardiaca, apoptosis de los cardiomiocitos y eventualmente dilatación ventricular. Además, se cree que estas citocinas pueden activar y provocar una sobreexpresión de la sintasa de óxido nítrico inducible, con la consecuente liberación de óxido nítrico, que actúa a través del GMPc provocando vasodilatación, shock y contribuyendo a la disfunción miocárdica.[5, 12, 13]

- Vía Adrenérgica: Durante la sepsis, se produce un incremento en la actividad del sistema simpático que se da como respuesta adaptativa a la vasodilatación sistémica, por lo tanto las citocinas inflamatorias pueden generar no solo un efecto cardio depresor sino también una regulación a la baja de los receptores betaadrenérgicos tanto a nivel de la pared vascular como a nivel cardiaco que cuando la sobreactividad simpática se vuelve persistente, se produce a nivel miocárdico una supresión de los receptores betaadrenérgicos que conlleva a reversión del acoplamiento de la proteína G adrenérgica, sobrecarga intracelular de calcio, incremento en la producción de radicales libres de oxígeno, inhibición de la bomba $Na^+/K^+$ ATPasa, posterior apoptosis que puede resultar eventualmente en una disminución de la respuesta adrenérgica de los cardiomiocitos.[5, 14]

- Respuesta al Calcio: En modelos con animales sépticos se ha observado que la fosforilación de la troponina I, se encuentra incrementada en los cardiomiocitos, lo que resulta en una reducción, dependiente de la proteína quinasa A, en la sensibilidad, de los miofilamentos, al calcio, posterior a la

estimulación betaadrenérgica. Esto contribuiría a la posterior ruptura de las interacciones actina-miosina a nivel cardiaco, resultando en dilatación ventricular.[5, 12]

- Disfunción Mitocondrial: Como se sabe, la función de la mitocondria durante la sepsis y el shock séptico se encuentra bastante alterada, ya que se producen cambios estructurales en la mitocondria, como lo son, edema, acumulación citoplasmática de proteína desnaturalizada y daño lisosomal. Esto afecta también a las mitocondrias presentes en los cardiomiocitos, las cuales juegan un papel importante en la contractilidad cardiaca. Esta alteración interfiere en la cadena respiratoria, con la consecuente disminución en la producción de adenosin trifosfato (ATP), liberación de calcio y proteínas pro apoptóticas, que pueden gatillar la mitofagia cardiaca. Además, la presencia de lipopolisacáridos bacterianos promueve el aumento en la producción mitocondrial de las especies reactivas de oxígeno como el superóxido y el óxido nítrico, los cuales suprimen la función de la mitocondria durante la sepsis.

  Otra de las alteraciones que se producen a nivel mitocondrial, es la apertura de los canales de la membrana interna de la mitocondria, produciendo transición de permeabilidad mitocondrial, gatillada, por una sobrecarga de calcio, provocando además de edema y ruptura de la membrana externa, el colapso del potencial de membrana de la mitocondria lo cual resulta en un desacople de la fosforilación oxidativa y disminución en la producción de ATP. Estas alteraciones mitocondriales, se cree que pueden generar una falla energética a nivel del corazón, sin embargo, también están quienes consideran que esta falla energética del corazón se puede considerar un mecanismo adaptativo de autoprotección cardiaca que revierte al mejorar la sepsis. Esto estaría en sintonía con la característica recuperación que se observa en los pacientes que desarrollan miocardiopatía séptica.[5, 11, 15, 16]

- Autofagia y mitofagia: Aunque la autofagia es considerada un proceso adaptativo y fisiológico, como respuesta a un estímulo estresante, como la sepsis; cuando el cuadro séptico progresa o se desarrolla shock séptico, esta

respuesta se puede dar de manera inadecuada, mediante la activación de la proteína mTOR, la cual, según sugieren algunos estudios realizados en modelos animales, inhibe las actividades autofágicas beneficiosas. Como se mencionó en el ítem anterior, la respuesta inflamatoria afecta directamente a la mitocondria cardiaca, por lo que la autofagia, también se daría a este nivel denominándose mitofagia cardiaca. Cuando progresa el cuadro séptico, ocurre una inefectiva remoción de las mitocondrias afectadas, provocando una sobreacumulación de patrones moleculares asociados a daño, lo que exacerbaría la inflamación cardiaca lo que llevaría a mayor mitofagia y posterior disfunción miocárdica[17].

En resumen, la fisiopatogenia de la miocardiopatía séptica es muy amplia, no está totalmente dilucidada y una sola teoría no es capaz de explicar por si sola todas las características de esta entidad. Por lo que lo más correcto, probablemente, sería que la respuesta inflamatoria desregulada que se produce durante la sepsis, acompañado del efecto deletéreo a nivel de los cardiomiocitos, producido por la sobreproducción de citocinas, el daño mitocondrial y los mecanismos protectores del corazón; serian en su conjunto los causantes del desarrollo de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis.

### 2.1.3 Epidemiologia

Respecto a la epidemiología, la falta de consenso en la definición ha llevado a que el cálculo de la prevalencia sea un verdadero desafío. Es por ello por lo que los reportes publicados varían ampliamente, desde un 10 hasta un 70%[10]. Adicionalmente también se ha demostrado que la incidencia varía dependiendo del tipo de herramienta diagnóstica que se utilice y del tiempo en el cual se realice la valoración ecocardiográfica de estos pacientes[15].

En 2008 Vieillard-Baron y cols[18], reportaron una diferencia en la incidencia de hipoquinesia global del ventrículo izquierdo en pacientes con shock séptico,

evaluada a través de una ecocardiografía transesofágica, dependiendo de si la medición se realizaba en las primeras 24 horas o en las primeras 72 horas de la admisión del paciente, siendo de 39% y 70%, respectivamente. Mas adelante, en 2017, Boissier y cols[19], realizaron un estudio observacional donde reportaron que la prevalencia disfunción miocárdica (evaluada con la presencia de una disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda) en pacientes con shock séptico fue del 22% en los pacientes evaluados en las primeras 24 horas y de un 32% cuando eran evaluadas a las 72 horas. Además, encontraron que cuando se utilizaba como parámetro diagnóstico, la alteración de la función sistólica valorada a través del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo, esta prevalencia aumentaba hasta el 70%.

Adicionalmente también se han encontrado diferencias epidemiológicas, cuando se utiliza como método diagnóstico la evaluación de la función sistólica versus la evaluación de la función diastólica o si la valoración se realiza sobre el ventrículo izquierdo o el derecho.

Un estudio realizado en Argentina[20], encontró que existía una prevalencia del 26% y del 13%, cuando se evaluaba la función sistólica del ventrículo izquierdo y del ventrículo derecho respectivamente. Cuando evaluaron la función diastólica tanto del ventrículo izquierdo como del ventrículo derecho, evidenciaron una prevalencia mayor (del 84% y 83% respectivamente). Además, solo el 23% presentó tanto disfunción sistólica como diastólica.

### 2.1.4 Factores de Riesgo

Se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis (Ver tabla 2). En el 2016 se publicó un estudio[21] observacional retrospectivo llevado a cabo en Japón, donde, en un análisis multivariado, se encontró que la incidencia de miocardiopatía séptica estaba asociada a menor edad, ácido láctico elevado al ingreso e historia personal de

insuficiencia cardiaca. En 2018 se publicó otro estudio[22], realizado en Corea, que, mediante un análisis de regresión logística múltiple, describieron que la historia personal de diabetes mellitus y de falla cardiaca, además de una edad más joven y los niveles altos de Pro-BNP mostraron un odd ratio significativo para el desarrollo de miocardiopatía séptica.

Adicionalmente cuando se analiza solo a pacientes postquirúrgicos que desarrollaron sepsis, el puntaje de SOFA mayor o igual a 7 y las cirugías endoscópicas, fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de disfunción miocárdica inducida por sepsis en este tipo de pacientes[23].

**Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de miocardiopatía séptica.**

| |
|---|
| Antecedentes personales de insuficiencia cardiaca |
| Antecedentes personales de diabetes mellitus |
| Niveles altos de proBNP y ácido láctico al ingreso |
| Edad menor o igual a 70 años |

En el 2024, Sun y cols.[24] propusieron un nomograma que sería útil para predecir el riesgo de desarrollar miocardiopatía séptica. Este consistía en la suma de puntos dependiente de la evaluación de variables como el valor de leucocitos, la puntuación del SAPS II, el índice de CK-MB, el valor de la troponina T y la presencia o no de fibrilación auricular, logrando demostrar en su estudio una sensibilidad del 77.8% y una especificidad de 72.1%. Sin embargo, hace falta mayores estudios que validen este nomograma para realizar una recomendación fuerte sobre su utilidad.

### 2.1.5 Diagnóstico

Se han descrito diferentes métodos diagnósticos para la detección de la miocardiopatía séptica, lo que tiene relación con la gran variedad de definiciones utilizadas en cada uno de los diferentes estudios que se han publicado.

La primera vez que se describió esta entidad fue en 1984 por Parker y cols[3], quienes realizaron estudios de cineangiografía con radionúclidos en 20 pacientes con shock séptico, dentro de las 24 horas de inicio del shock y estudios de seguimientos cada 2 a 3 días hasta el 10mo día, comparándolos con 32 pacientes que habían ingresado por un motivo diferente a la unidad de cuidados intensivos. Ellos encontraron que una significativa depresión miocárdica dada por una disminución de la fracción de eyección y una dilatación ventricular podía ocurrir frecuente y tempranamente en los pacientes con shock séptico incluso en presencia de un índice cardiaco normal o aumentado. Y además que aquellos que sobrevivieron presentaban reversión del cuadro entre los 7 a 10 días.

A partir de esta publicación se han utilizado múltiples herramientas diagnósticas que van desde biomarcadores cardiacos, ecocardiografía, hasta catéteres invasivos para el monitoreo continuo de la función cardíaca, como la colocación de un catéter en la arteria pulmonar o el método de termodilución.

La elevación de los biomarcadores cardíacos como la troponina I en pacientes que cursan con sepsis y/o shock séptico, se ha asociado a disfunción cardíaca. En el 2021 se publicó un estudio prospectivo[25], que tuvo como objetivo determinar la precisión diagnostica de la troponina I y su valor pronostico, donde encontraron que, si bien los valores aumentados de troponina I tenían un aceptable valor diagnóstico no mostraron tener un valor pronostico respecto a la mortalidad.

También se ha descrito el uso de métodos invasivos como el catéter de Swan-Ganz y la termodilución para el monitoreo continuo del gasto cardiaco, pero son métodos que cada vez se utilizan menos en este tipo de pacientes y que han sido desplazados por métodos menos invasivos, seguros y con mayor disponibilidad como la ecocardiografía[4].

Respecto a la ecocardiografía, esta tiene como ventaja principal, el hecho de que se puede realizar al pie de la cama del paciente, además de permitir el estudio de la función tanto sistólica como diastólica de ambos ventrículos y eventualmente evaluar la mejoría o la respuesta al tratamiento si es que se llegase a implementar. Sin embargo, aún no existe un consenso sobre cual, de todas las mediciones ecocardiográficas que existen, es la de mayor utilidad para el diagnóstico de la miocardiopatía séptica.

Para la valoración de la función sistólica existen varias mediciones ecocardiográficas que podemos utilizar (figura 1), entre ellas encontramos, la valoración visual, que es la más ampliamente utilizada por médicos no especialistas en ecocardiografía. Esta tiene una buena sensibilidad y especificidad (89% y 85%, respectivamente) cuando se compara con la medición realizada por expertos[26]. Mediciones como la excursión sistólica del plano del anillo mitral (MAPSE), la distancia entre la onda e y el septum interventricular, el pico de velocidad de la onda sistólica del doppler tisular, son otras de las mediciones realizadas pero que tienen como desventaja que son evalúan solo una región o segmento del ventrículo.

Respecto a la valoración de la función global del ventrículo izquierdo, se suelen medir la diferencia entre los valores de las mediciones ventriculares en fin de diástole y fin de sístole, divididos entre los valores de fin de sístole, multiplicando el resultado por 100 para expresarlo en forma de porcentaje. Esto se realiza mediante mediciones lineales o volumétricas, dependiendo de la fórmula que se vaya a utilizar[27]. Para las mediciones lineales, la sociedad americana de ecocardiografía y la asociación europea de imagen cardiovascular recomiendan realizarlas en una vista paraesternal eje largo del ventrículo izquierdo y medirse en o inmediatamente por debajo del nivel de las puntas de las valvas de la válvula mitral, preferiblemente en modo bidimensional, aunque también se puede obtener en modo M. Con estos valores se puede realizar la fracción de acortamiento, cuyo valor normal debe ser mayor a 28%, además, también se puede obtener la fracción de eyección mediante la fórmula de Teichholz (Volumen = 7 x diámetro$^3$ / 2.4 + diámetro), sin embargo, es un método que cada

vez esta menos recomendado en el uso clínico y mucho menos en el ámbito de pacientes críticos[27]. (Figura 2a y 2b)

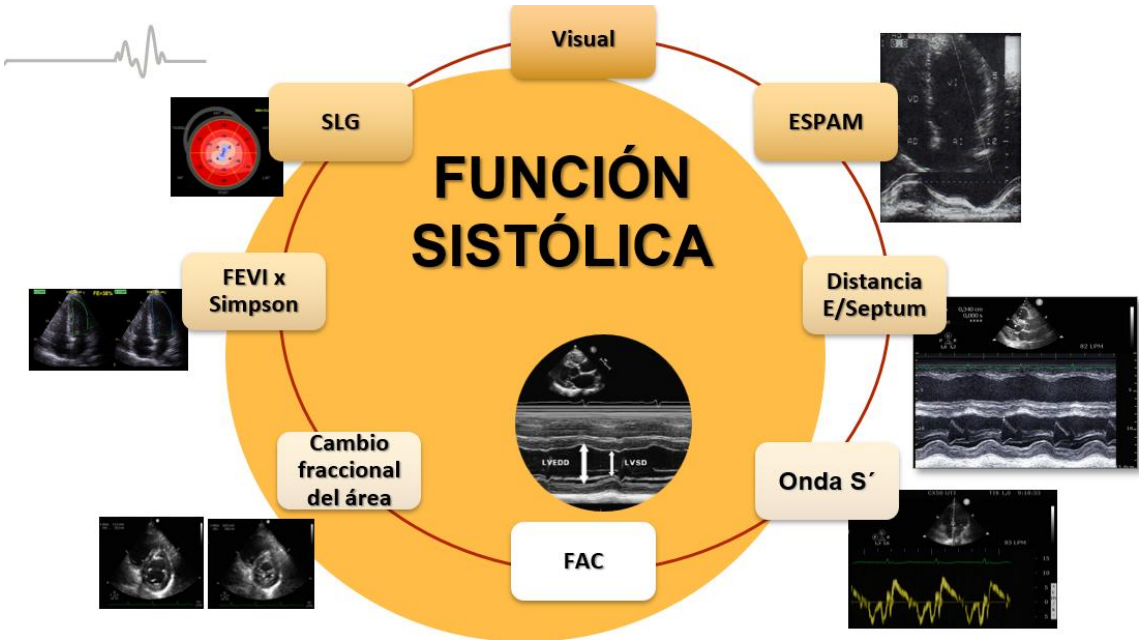



**Figura 1 Métodos de valoración de la función sistólica**

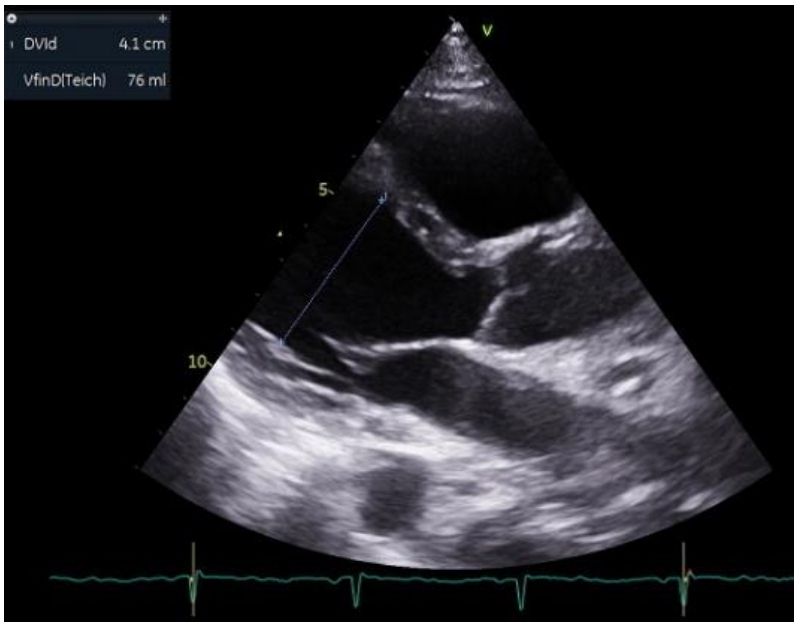



**Figura 2a. Fracción de eyección por Teichholz. Fin de diástole**

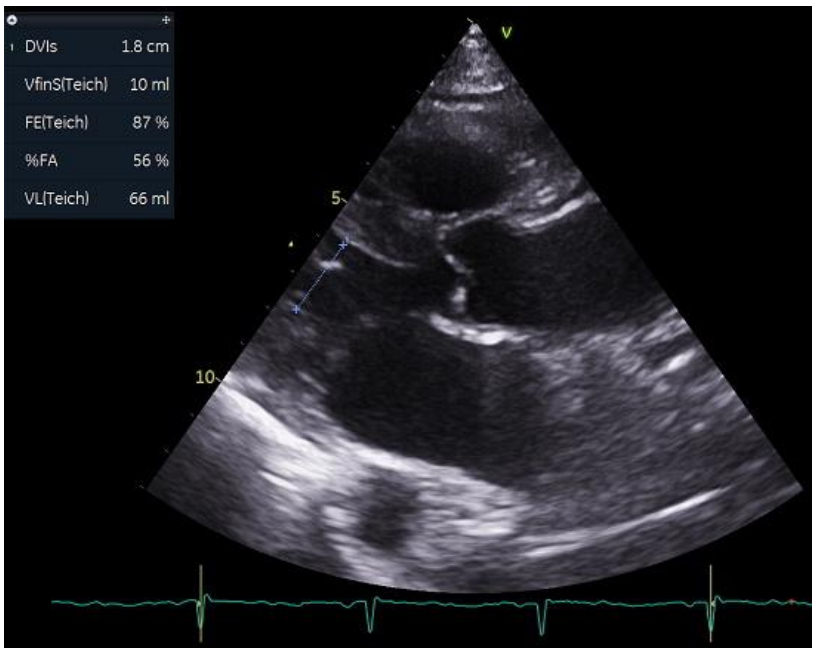



**Figura 2b. Fracción de eyección por Teichholz. Fin de sístole**

En cuanto a las mediciones volumétricas, se suele utilizar el método de discos superpuestos (Simpson´s biplano), que requiere obtener imágenes en una vista apical 4 y 2 cámaras. (Figura 3a y 3b)

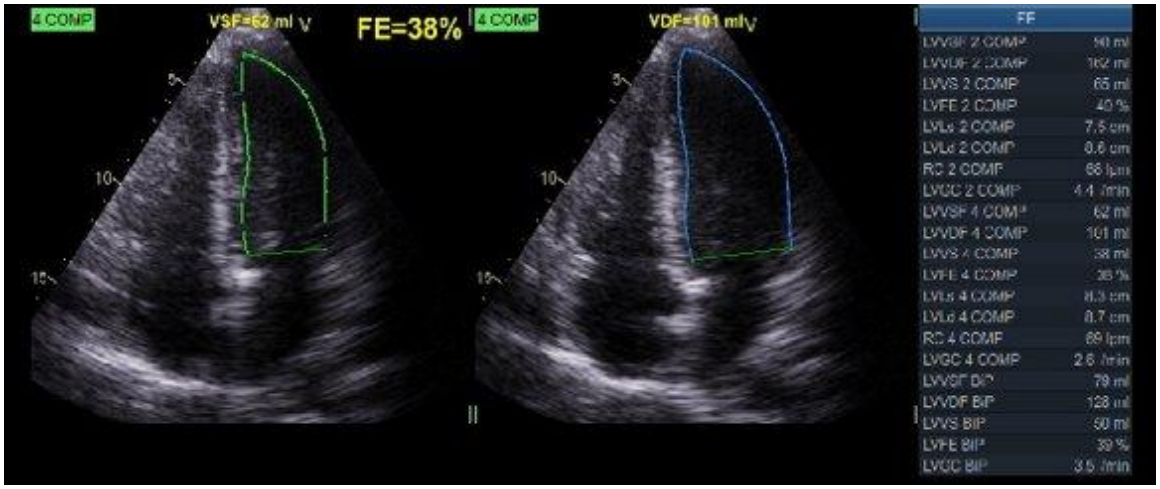



**Figura 3a Fracción de eyección por Simpson´s biplano. Vista apical 4 cámaras**

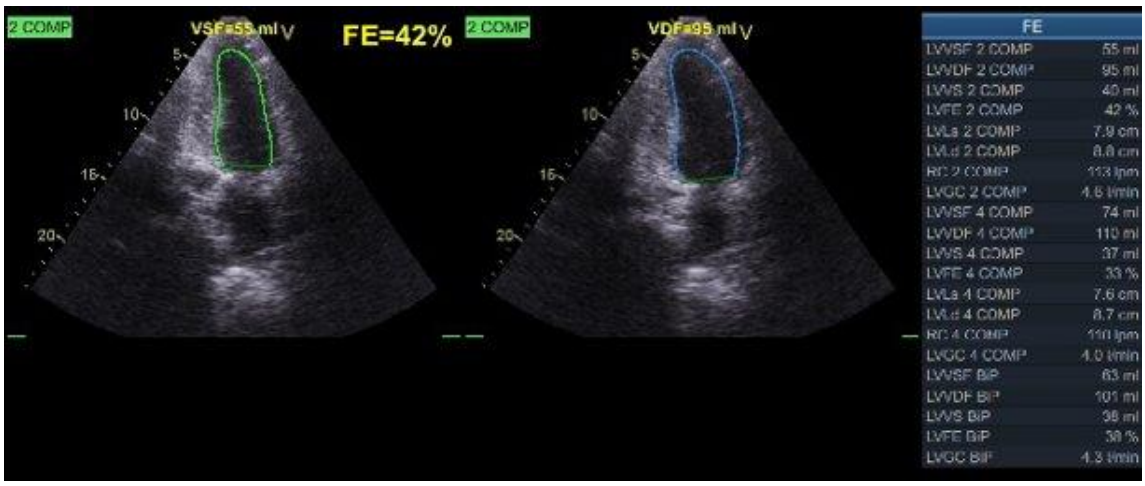



**Figura 3b Fracción de eyección por Simpson´s biplano. Vista apical 2 cámaras**

Otro método utilizado para valorar la función sistólica ventricular izquierda es el strain, el cual evalúa la deformidad del miocardio que ocurre durante cada ciclo cardiaco, tanto en los planos longitudinal, radial y circunferencial[28]. Este método utiliza la técnica ultrasonográfica del “speckle tracking”[29], que es menos dependiente de las condiciones de carga y el tamaño de las cargas ventriculares.

Este método se desarrolló como una herramienta ángulo independiente, no basado en el doppler, que rastrea el desplazamiento de sombras acústicas en el miocardio y por medio de un algoritmo semiautomático mide el cambio de longitud de los segmentos miocárdicos[30]. Esta técnica divide el tejido miocárdico en muchos pixeles o marcadores acústicos en una imagen bidimensional, permitiendo obtener información sobre el movimiento y la deformación del miocardio, por medio del seguimiento que hace de los desplazamientos estos marcadores durante el ciclo cardiaco.

Durante la sístole, se produce un acortamiento longitudinal y circunferencial del ventrículo izquierdo, por lo que el valor del strain es negativo, mientras que se produce un engrosamiento radial, lo que hace que el valor de este strain sea positivo[28].

En el consenso del 2015 de la asociación europea de imagen cardiovascular y la sociedad americana de ecocardiografía[31] se definieron las regiones de interés, los segmentos anatómicos del miocardio analizados por el strain que reflejan los territorios de perfusión coronaria (Figura 4a, 4b y 4c), adicionalmente detalla lo que debe tener todo software de análisis del strain y la forma en cómo se deben realizar las mediciones, con el fin de establecer estándares que permitieran disminuir la variabilidad interobservador.

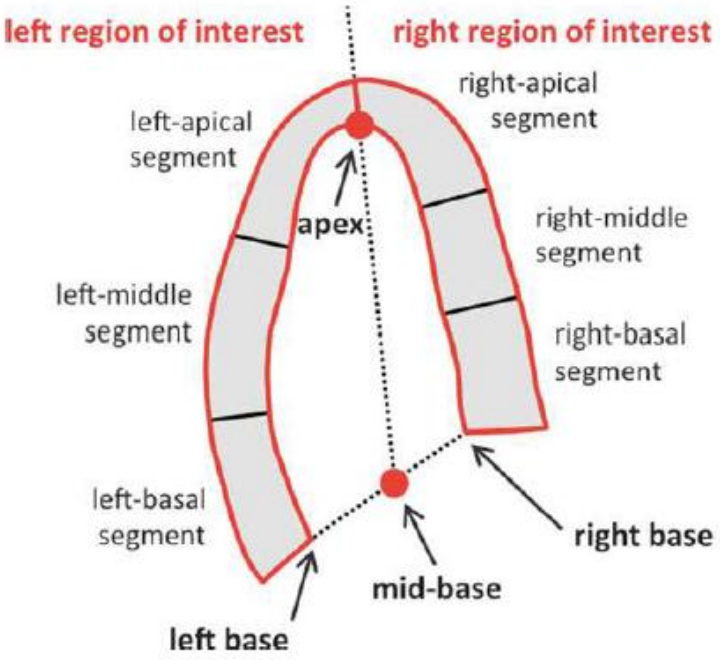



**Figura 4a Segmentación de las regiones de interés en el SLG. Vista apical. Tomado y adaptado del consenso del 2015 de la EACVI/ASE.**

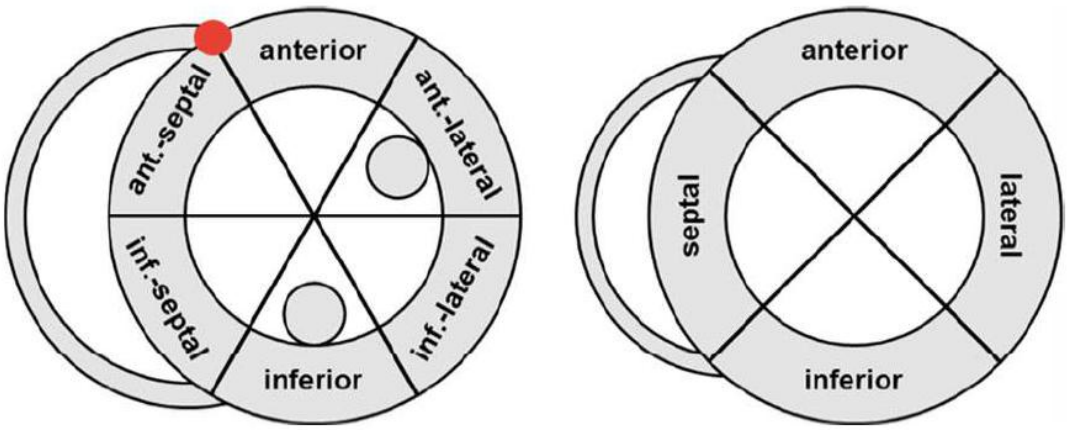



**Figura 4b Segmentación de las regiones de interés en el SLG. Vista de eje corto. Tomado y adaptado del consenso del 2015 de la EACVI/ASE.**

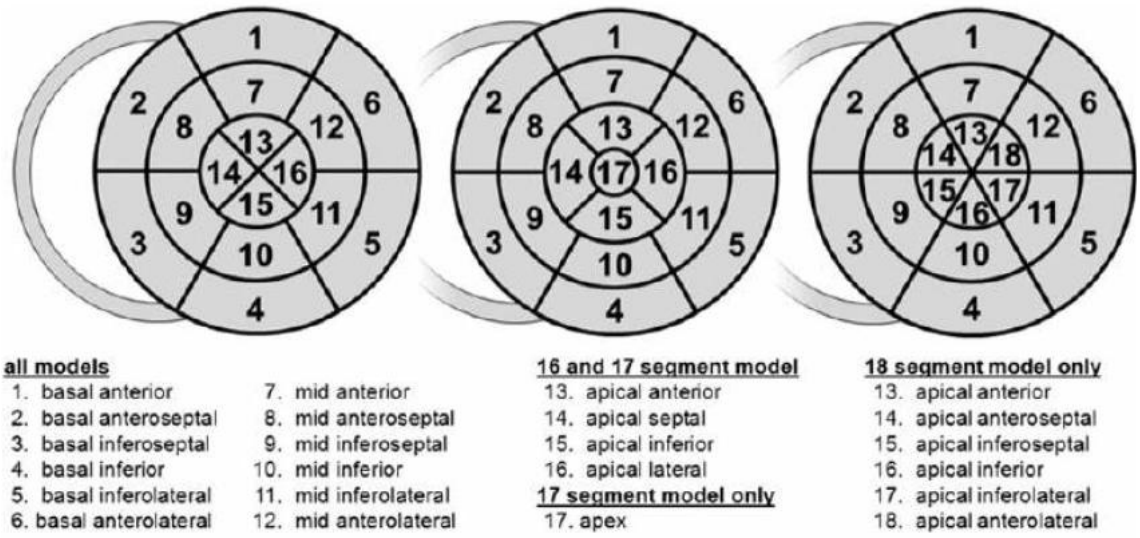



**Figura 4c Diagrama esquemático de la segmentación del VI. El Circulo exterior representa los segmentos basales, el del medio representa a nivel medio del músculo papilar y el circulo mas interno representa los segmentos apicales. Tomado y adaptado del consenso del 2015 de la EACVI/ASE. 4c.**

Como se dijo anteriormente, se puede realizar la valoración tanto del strain circunferencial, radial o longitudinal[28]. En 2016 Chu y cols investigaron el rol del strain circunferencial y radial en la disfunción miocárdica inducida por lipopolisacáridos en ratones, demostrando que ambos eran buenos indicadores de disfunción miocárdica pero que además el strain circunferencial podía

predecir la mortalidad de la miocardiopatía séptica. Sin embargo, estudios posteriores no pudieron replicar esto en pacientes humanos[32].

Por su parte existen el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo, es el que más se ha estudiado, validado y es el más utilizado; su valor normal es de -21%[30], sin embargo, hay estudios que reportan valores menores para el diagnóstico de la miocardiopatía séptica. Para su obtención se requiere la realización de una vista apical de 4, 3 y 2 cámaras (Figura 5ª, 5b y 5c) para que el software automáticamente te genere la imagen de segmentación apical y en eje corto (Figura 6).

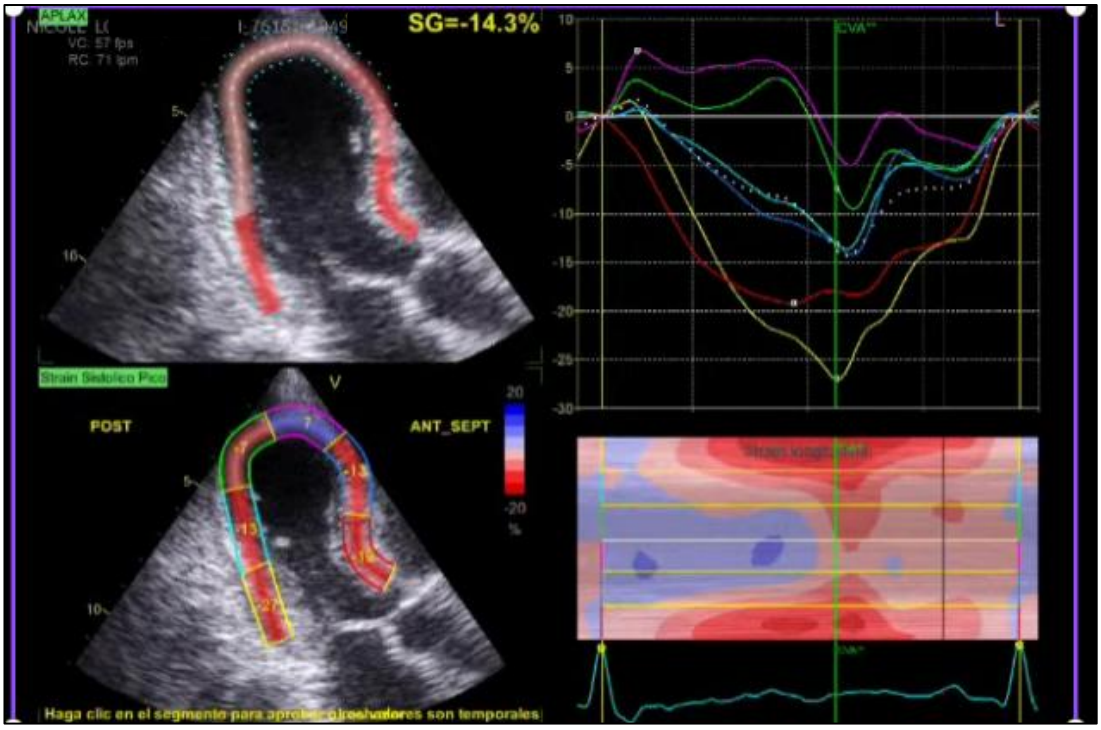



**Figura 5a Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo. Vista apical 3 cámaras.**

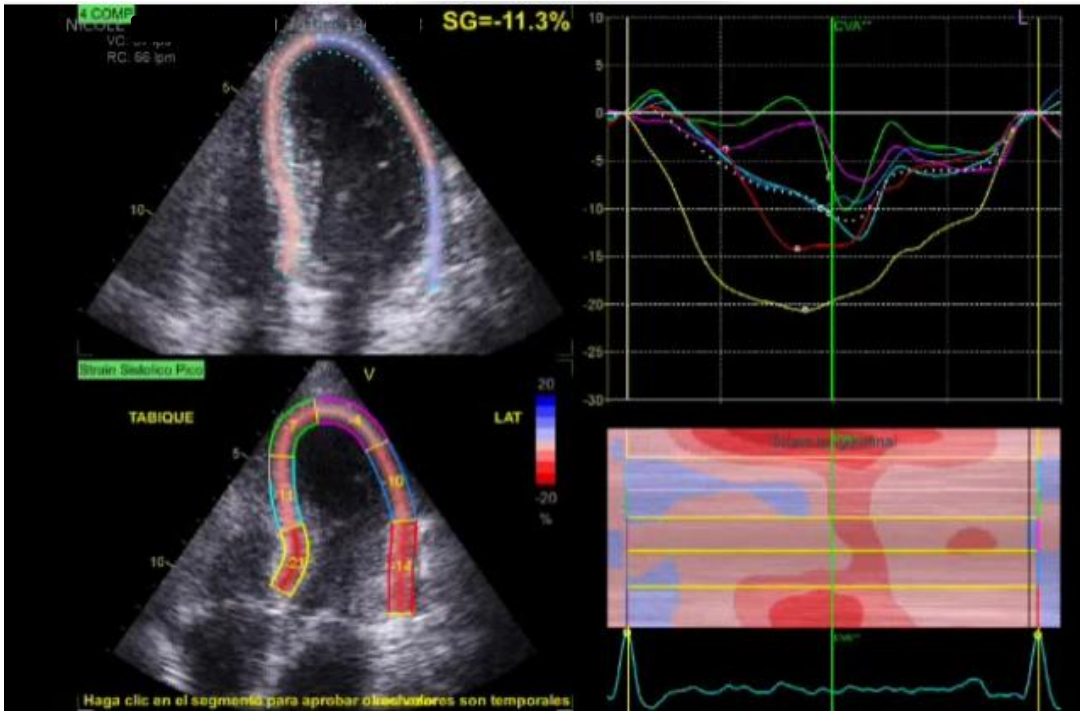



**Figura 5b Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo. Vista apical 4 cámaras.**

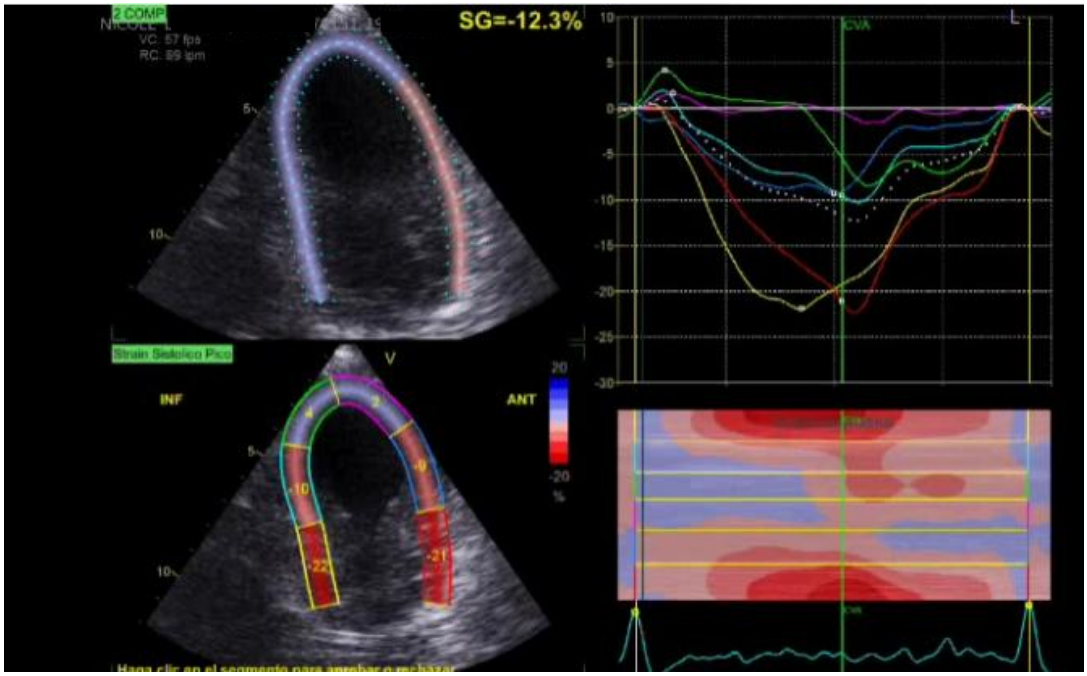



**Figura 5c Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo. Vista 2 cámaras.**

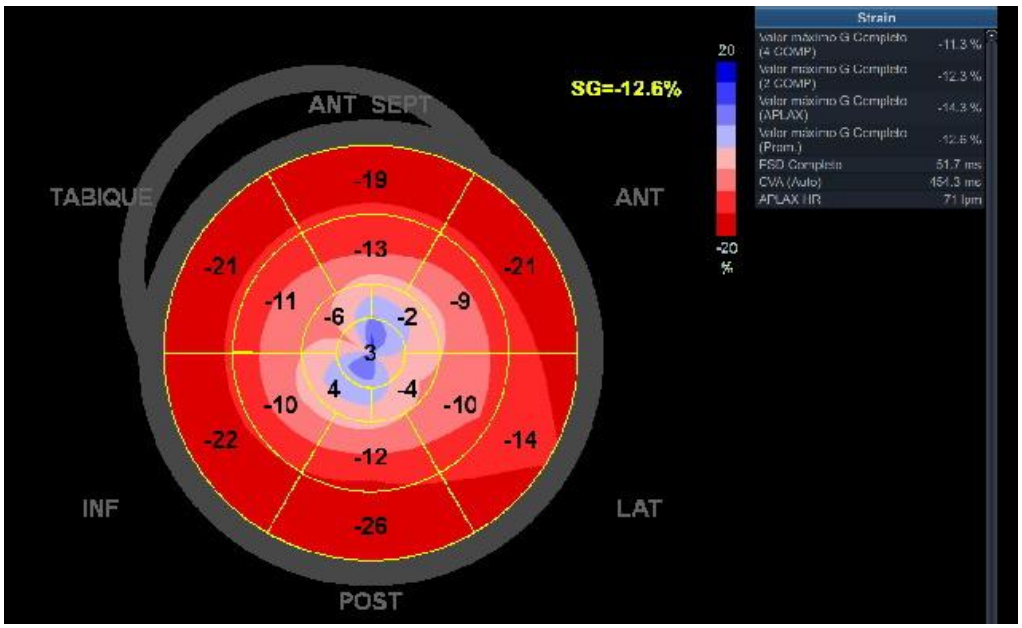



**Figura 6 Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo Eje corto.**

También se ha descrito la utilidad de la valoración de la función sistólica del ventrículo derecho. En este tópico también existe una falta de consenso sobre la mejor forma de valorar su función, sin embargo, Lanspa y cols en 2020 publicaron un estudio[2] donde utilizaron la fracción de acortamiento (FAC), la excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo (TAPSE) y el strain para valorar la disfunción ventricular derecha en pacientes sépticos, encontrando que este ventrículo se alteraba con mayor frecuencia que el ventrículo izquierdo y que estos pacientes presentaban mayor mortalidad comparado con los que no tenían disfunción del ventrículo derecho. Adicionalmente evidenciaron que el strain ventricular derecho no se asociaba a mayor mortalidad a diferencia de la excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo y la fracción de acortamiento. Así mismo Vieillard-Baron y cols publicaron el mismo año otro estudio donde reportaron una incidencia de falla ventricular derecha del 42% en pacientes que cursaban con sepsis, utilizando la relación VD/VI y la presencia de congestión sistémica como variables diagnósticas. Como dato interesante en su estudio la excursión sistólica del plano del anillo tricúspideo no tuvo suficientemente precisión diagnostica para detectar la disfunción del ventrículo derecho[33].

La valoración de la función diastólica en los pacientes que cursan con sepsis y shock séptico es de mucha utilidad, no solo porque puede guiar el manejo de fluidos durante la reanimación, sino que además al ser una de las funciones que se deterioran primero en estos pacientes[9], se ha estudiado su utilidad diagnóstica. Sanfilipo y cols realizaron una revisión sistemática con metaanálisis[34] para investigar la asociación entre la disfunción diastólica ventricular izquierda y la mortalidad (a través de las variables e´ y E/e´), observando que una mayor e´ lateral en sobrevivientes y valores altos de la relación E/e´ lateral (más no así los valores septales) se asociaba con mayor mortalidad. Otro estudio realizado en Argentina[20] también encontró la relación E/e´ era el mejor parámetro para predecir mortalidad.

### 2.1.6 Tratamiento

Debido a la característica de reversibilidad de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis, que se da entre los 7 a 10 días de iniciado el cuadro. La instauración de un tratamiento inotrópico permanece controversial. La guía de la campaña sobreviviendo a la sepsis del 2021, solo recomienda el tratamiento con inotrópicos cuando existe hipoperfusión tisular sostenida a pesar de una adecuada resucitación con fluidos y optimización de la presión arterial.

En cuanto a la pregunta ¿Cuál inotrópico iniciar? El mas utilizado es la dobutamina, sin embargo, en el último tiempo el levosimendán ha sido materia de estudio por parte de varios investigadores.

El levosimendán es un sensibilizador del calcio intracelular en el cardiomiocito, por la alteración de la configuración de la troponina C. Esto incrementa la contractilidad del cardiomiocito sin necesidad de aumentar los niveles de calcio intracelular o de la adenosina monofosfato cíclico, lo que no incrementa el consumo de oxígeno miocárdico. Adicionalmente el levosimendán mejora el llenado diastólico, acortando la diástole y mejorando la función diastólica

ventricular[35]. Todo esto haría pensar que el levosimendán es el inotrópico ideal para el tratamiento de la disfunción miocárdica inducida por la sepsis y/o el shock séptico, por lo que se han realizado varios metaanálisis para determinar si realmente disminuía la mortalidad en estos pacientes.

En el 2015[36] se publicó un metaanálisis que comparó el uso de levosimendán versus el tratamiento inotrópico estándar evidenciando que existía un efecto estadísticamente significativo en la reducción de los valores de ácido láctico y aumento del índice cardiaco asociado a una reducción significativa de la mortalidad. Sin embargo, la campaña sobreviviendo a la sepsis de 2021[2] hace una recomendación en contra de su uso. Esta recomendación está basada en los resultados del estudio LeoPARDS[37] donde se comparó el uso de levosimendán versus agentes no inotrópicos en pacientes con shock séptico y encontraron que aquellos pacientes a los que se les administró levosimendán tuvieron más tiempo de ventilación mecánica y mayor riesgo de taquiarritmia ventricular, sin reducir la disfunción orgánica ni la mortalidad. Adicionalmente se publicó un metaanálisis que comparó el uso de levosimendán contra otro inotrópico o placebo[38] que apoya esta recomendación, dado que no encontraron superioridad del levosimendán en cuanto a mortalidad, a pesar de aumentar el índice cardiaco y mejorar el lavado de ácido láctico. De igual manera otros 2 metanalisis[39,40], que compararan el uso de levosimendán versus dobutamina, tampoco encontraron impactos favorables en cuanto a la reducción de la mortalidad en estos pacientes.

## CAPITULO 3. DESARROLLO DE LA HIPOTESIS

Como se mencionó anteriormente, hoy en día la ecocardiografía se ha posicionado como un método de monitoreo hemodinámico no invasivo, al pie de la cama, de fácil utilidad y amplia disponibilidad. Incluso la sociedad argentina de cardiología hace una recomendación IA[41] para su uso en todo paciente en el área de Cardiología Crítica que se presenta con shock, sin importar cual sea su perfil hemodinámico. Es por esto por lo que el ecocardiograma se ha convertido en una de las herramientas más utilizada en la actualidad para el diagnóstico de la miocardiopatía inducida por sepsis. Pero el hecho de que existan diferentes medidas ecocardiográficas[4,5], ha generado que la prevalencia e incidencia de esta patología sea bastante heterogénea.

En la mayoría de los estudios la herramienta más utilizada ha sido la valoración de la función sistólica del ventrículo izquierdo, por medio de la fracción de eyección, con un valor de corte de menos del 45%, sin embargo, múltiples estudios han demostrado que este es un parámetro que tiene muchas limitaciones ya que se ve afectada por las condiciones de precarga y poscarga ventricular, las cuales generalmente están alteradas en los pacientes con sepsis y/o shock séptico, además de ser un método que no ha demostrado tener un buen valor pronóstico, en cuanto a mortalidad, en estos pacientes[5,6].

En el capítulo anterior describí que la valoración del strain longitudinal global, mediante la técnica de “Speckle tracking”, ha surgido como una alternativa válida, si bien aún no es considerada como una medición rutinaria en estos pacientes.

Durante la realización de esta tesis encontré varios estudios que se han llevado a cabo para determinar si el Strain longitudinal global es una herramienta precisa e idónea para realizar el diagnóstico de la disfunción ventricular izquierda en pacientes con sepsis y shock séptico.

En un estudio de casos y controles realizado por Yeung y cols[42] en Hong Kong, donde se valoró a los pacientes con diagnóstico de shock séptico con un ecocardiograma a las 24 horas del ingreso y a las 72 horas o a la recuperación y se los comparó con pacientes sépticos, que no desarrollaron shock. Ellos encontraron que no hubo diferencias significativas en los valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, fracción de acortamiento e índice de performance miocárdico, en ambos grupos, sin embargo, si evidenciaron una mayor disfunción miocárdica en el grupo que desarrolló shock séptico, cuando el estudio se realizó por medio del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo (-14.5% vs -18.3%).

Pero no solamente interesaba saber si se podía hacer diagnostico sino también cual era el rol pronóstico de esta herramienta ecocardiográfica respecto a la mortalidad en estos pacientes.

Sanfilipo y cols[43] publicaron una revisión sistemática con metaanálisis, en el 2018, que tuvo como objetivo investigar la asociación entre los valores de strain y mortalidad en pacientes con sepsis severa y/o shock séptico. Encontrando como resultado primario que los pacientes que sobrevivieron tenían valores de strain longitudinal global más negativos, es decir, mejor función valorada que los no sobrevivientes, además que no encontraron diferencias respecto a los valores de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En 2020 Hai PD y cols[6] publicaron un estudio observacional prospectivo en vietnam donde reportaron que ni la fracción de acortamiento ni la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, tenían diferencias significativas entre los sobrevivientes y no sobrevivientes, pero los no sobrevivientes tenían valores menos negativos de strain longitudinal global del ventrículo izquierdo, es decir, peor función ventricular, comparados con los sobrevivientes. Además, calcularon el punto de corte de –14.1% con una sensibilidad 67% y especificidad del 74% para mortalidad intrahospitalaria.

Posteriormente De Braga y cols[44] realizaron un estudio observacional prospectivo, con el objetivo de evaluar si la ecocardiografía por Speckle tracking, era útil para monitorizar la respuesta de la miocardiopatía séptica al tratamiento y para predecir resultados intrahospitalarios. En este estudio se evidenció que el Speckle-tracking mostró una mejoría significativa en ambos ventrículos al séptimo día de tratamiento en pacientes que sobrevivieron comparados con los no sobrevivientes. Igualmente encontró que el strain del ventrículo derecho incrementó significativamente en pacientes que sobrevivieron, mientras permaneció sin cambios en pacientes no sobrevivientes. Como dato importante estos cambios no se evidenciaron cuando se evaluó la fracción de eyección.

Acá en Argentina, también se realizó un estudio prospectivo[45], entre abril de 2015 y marzo de 2016, en la ciudad de Córdoba, donde se comparó la evaluación de la función del ventrículo izquierdo con la ecocardiografía convencional frente a la ecocardiografía con speckle-tracking en pacientes con sepsis y encontraron que los no sobrevivientes tuvieron una reducción significativa de la función ventricular izquierda en comparación con los sobrevivientes, cuando se evaluaron con strain longitudinal global en vista de 4 cámaras. Esta disminución en la función ventrículo izquierdo no se evidenció cuando fue evaluada con la fracción de eyección utilizando el método de Simpson.

En el 2023 se publicó una revisión sistemática[46] con metaanálisis que buscó confirmar la asociación entre los valores de strain longitudinal global del VI y la sobrevida en estos pacientes y encontró una significativa relación entre el strain longitudinal global y la mortalidad en la sepsis. Los sobrevivientes tenían valores más negativos de strain longitudinal global del ventrículo izquierdo. Adicionalmente también se evidenció asociación entre una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la mortalidad, sin embargo, cuando se analizaron solo los estudios que valoraron la fracción de eyección por el método de Simpson´s, no se encontró dicha relación.

Si bien los estudios que he mencionado hasta ahora avalan el uso del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo como método diagnóstico en la disfunción miocárdica inducida por la sepsis y el shock séptico y su utilidad pronóstica con respecto a la mortalidad; la mayoría de la población en estos estudios, eran pacientes que presentaban shock séptico que como mencioné al inicio de esta tesis, tiene una mayor mortalidad per se. Así que buscando que pasaba con los pacientes que no desarrollaban shock séptico, encontré un estudio observacional prospectivo[47], publicado en el 2023, que tuvo como objetivo analizar el valor predictivo del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo utilizado en pacientes sépticos, normotensivos dentro de las primeras 24 horas de admisión a una unidad de cuidados intensivos. En este estudio encontraron que cuando se comparaban las características ecocardiográficas entre sobrevivientes y no sobrevivientes, estos últimos tenían un valor menos negativo de strain longitudinal global del ventrículo izquierdo, siendo este parámetro, el único diferente entre los dos grupos. Además, si bien el valor del strain longitudinal global no se asoció con la progresión a shock, en el análisis multivariado si se encontró que era un factor de riesgo independiente para mortalidad en la unidad de cuidados intensivos, con un valor de corte <-17 % que tenía una sensibilidad del 73% y una especificidad del 57% para mortalidad en la unidad de cuidados intensivos.

Ahora queda claro el valor pronostico que tiene el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo en cuanto a la mortalidad a corto plazo, pero respecto a la pregunta de ¿qué utilidad tenia a largo plazo el uso del SLG? Beesley y cols[48] buscaron responder precisamente esa duda. Ellos publicaron un estudio de cohorte retrospectivo que buscaba determinar si la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo inducida por sepsis y diagnosticada mediante el strain longitudinal global dentro de las primeras 72 horas de admisión a la unidad de cuidados intensivos, estaba asociado o no, a eventos cardiovasculares mayores como muerte, el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebrovascular a largo plazo, lo cual definían como un seguimiento hasta 24 meses después del alta. Ellos encontraron en un análisis de exploración no lineal que el strain

longitudinal global estaba significativamente asociado a estos eventos cardiovasculares mayores, con un valor <-17 %.

Con toda la evidencia científica anteriormente presentada, surge la pregunta de ¿por qué hoy en día el strain longitudinal global, especialmente del ventrículo izquierdo, no es un estudio que se realice rutinariamente en la evaluación ecocardiográfica de los pacientes que cursan con sepsis y/o shock séptico y disfunción miocárdica? Y la respuesta quizás sea que no es una tecnología que tengan todos los ecógrafos y menos los portátiles que se utilizan en las unidades cerradas para la valoración al pie de la cama de los pacientes y a la falta de entrenamiento, tanto de los médicos intensivistas y cardiólogos críticos, que se encuentran en las unidades cerradas, como así también de los ecocardiografistas externos que acuden a la unidad a realizar el ecocardiograma.

Respecto al entrenamiento requerido la asociación europea de imagen cardiovascular recomienda, en su actualización del 2020[49], que los médicos que hagan la evaluación del strain longitudinal global, deben tener una competencia nivel 5, es decir el nivel más avanzado, en el cual no se requiere supervisión y se tiene la capacidad para enseñar. Como requisito durante su entrenamiento debe realizar más de 750 ecocardiogramas transtorácicos y un mínimo de 250 al año, para mantener el nivel.

Respecto a la disponibilidad de esta tecnología, si bien hoy en día cada vez más, unidades de cuidado crítico están adquiriendo equipos de ecocardiografía, aún, son muy pocas las que tienen el software para la valoración del strain longitudinal global, que tiene un precio aproximado de 5000 dólares, que asociado al costo de entrenamiento del personal, podría significar un gasto alto para las instituciones de salud; sin embargo, cuando se tiene en cuenta el potencial beneficio que podría tener el reconocer mas tempranamente una entidad con alta mortalidad en la salud de nuestros paciente, se pueda concluir que el costo/beneficio es favorable.

Otra de las cosas que puede traer el uso generalizado de la valoración sistemática del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo en los pacientes que cursan con sepsis o shock séptico, es que se podrían realizar nuevos estudios respecto al tratamiento con inotrópicos, suponiendo que si iniciamos el tratamiento en una etapa mas temprana (no al presentar shock cardiogénico asociado, que es la recomendación actual), se podrían obtener mejores resultados respecto a la morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

## CONCLUSIÓN

A pesar de que un gran porcentaje de pacientes que cursan con sepsis o shock séptico, presentan disfunción miocárdica asociada, aun no existe una definición unificada que permita determinar la verdadera prevalencia de esta enfermedad. Adicionalmente, a pesar de que múltiples estudios han corroborado que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es una medida imprecisa para determinar la disfunción miocárdica inducida por sepsis, dado su gran dependencia de las condiciones de cargas ventriculares y a la gran variabilidad interobservador, hoy en día sigue siendo ampliamente utilizada gracias a su disponibilidad, generalización de su uso y facilidad de su medición.

En la actualidad el strain longitudinal global ha demostrado, ser más exacto para diagnosticar la presencia de disfunción ventricular en pacientes sépticos, al ser menos dependiente de las condiciones de carga del paciente. Además, impresiona alterarse antes de la fracción de eyección y adicionalmente en esta tesis se demostró que es un indicador independiente de mortalidad. Sin embargo, llama la atención la poca o casi nula utilización de esta herramienta en la práctica diaria, quizás porque no se trata de un estudio de rutina, de que no está disponible en todas las unidades de cuidados críticos y que adicionalmente, hacen falta mayor entrenamiento en la utilización de esta herramienta.

Al finalizar esta tesis, podemos concluir que el strain longitudinal global del ventrículo izquierdo debería ser una herramienta para utilizar en todos los pacientes con sepsis y shock séptico con sospecha de desarrollar una disfunción miocárdica, tanto para el diagnóstico como para determinar el pronóstico a corto y mediano plazo. Su medición debería realizarse de manera rutinaria, cada vez que se realice una valoración ecocardiográfica en estos pacientes, ya sea por el médico a cargo del paciente o por un especialista en ecocardiografía externo a la unidad cerrada.

También es importante anotar que hacen falta más estudios que ayuden a determinar el valor de corte apropiado del strain longitudinal global del ventrículo izquierdo, para predecir tanto mortalidad intrahospitalaria como resultados cardiovasculares adversos a largo plazo. Se necesitan estudios con un número más grandes de pacientes, multicéntrico y de mejor calidad estadística que permitan realizar una recomendación fuerte acerca de su uso.

## BIBLIOGRAFÍA


1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.

2. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, Olsen TD, Wilson EL, Beesley SJ, Brown SM, Hirshberg EL, Grissom CK. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. Chest. 2021 Mar;159(3):1055-1063. doi: 10.1016/j.chest.2020.09.274.

3. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, et al: Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. Crit Care Med 1987; 15:923–929.

4. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, Shahul S, Brown SM. Septic Cardiomyopathy. Crit Care Med. 2018 Apr;46(4):625-634. doi: 10.1097/CCM.0000000000002851. Review.

5. Hollenberg SM, Singer M. Pathophysiology of sepsis-induced cardiomyopathy. Nat Rev Cardiol. 2021 Jun;18(6):424-434. doi: 10.1038/s41569-020-00492-2. Epub 2021 Jan 20. Review.

6. Hai PD, Binh NT, Hien NVQ, Hoang NH, Hoan VN, Son PN, Hoa LTV. Prognostic Role of Left Ventricular Systolic Function Measured by Speckle Tracking Echocardiography in Septic Shock. Biomed Res Int. 2020;2020:7927353. doi: 10.1155/2020/7927353. eCollection 2020.

7. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, et al Coopersmith CM, French C, Machado FR, Mcintyre L, Ostermann M, Prescott HC, Schorr C, Simpson S, Wiersinga WJ, Alshamsi F, Angus DC, Arabi Y, Azevedo L, Beale R, Beilman G, Belley-Cote E, Burry L, Cecconi M, Centofanti J, Coz Yataco A, De Waele J, Dellinger RP, Doi K, Du B, Estenssoro E, Ferrer R, Gomersall C, Hodgson C, Møller MH, Iwashyna T, Jacob S,

Kleinpell R, Klompas M, Koh Y, Kumar A, Kwizera A, Lobo S, Masur H, McGloughlin S, Mehta S, Mehta Y, Mer M, Nunnally M, Oczkowski S, Osborn T, Papathanassoglou E, Perner A, Puskarich M, Roberts J, Schweickert W, Seckel M, Sevransky J, Sprung CL, Welte T, Zimmerman J, Levy M. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. Intensive Care Med. 2021 Nov;47(11):1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.

8. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996; 22 (7) 707–710.

9. Walley KR. Sepsis-induced myocardial dysfunction. Curr Opin Crit Care. 2018 Aug;24(4):292-299. doi: 10.1097/MCC.0000000000000507. Review.

10. L'Heureux M, Sternberg M, Brath L, et al. Sepsis-inducedcardiomyopathy: a comprehensive review. Curr Cardiol Rep.2020;22:35.

11. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. J Intensive Care. 2016 Mar 23;4:22. doi: 10.1186/s40560-016-0148-1.

12. Lima MR, Silva D. Septic cardiomyopathy: A narrative review. Rev Port Cardiol. 2023 May;42(5):471-481. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2021.05.020.

13. Ravikumar N, Sayed MA, Poonsuph CJ, Sehgal R, Shirke MM, Harky A. Septic Cardiomyopathy: From Basics to Management Choices. Curr Probl Cardiol. 2021 Apr;46(4):100767. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100767.

14. Carbone F, Liberale L, Preda A, Schindler TH, Montecucco F. Septic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to the Clinical Setting. Cells. 2022 Sep 11;11(18):2833. doi: 10.3390/cells11182833.

15. Boissier F, Aissaoui N. Septic cardiomyopathy: Diagnosis and management. J Intensive Med. 2021 Dec 27;2(1):8-16. doi: 10.1016/j.jointm.2021.11.004.

16. Lin Y, Xu Y, Zhang Z. Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction (SIMD): the Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Strategies Targeting Mitochondria. Inflammation. 2020 Aug;43(4):1184-1200. doi: 10.1007/s10753-020-01233-w.

17. Sun Y, Cai Y, Zang QS. Cardiac Autophagy in Sepsis. Cells. 2019 Feb 10;8(2). doi: 10.3390/cells8020141. Review.

18. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1701-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e318174db05.

19. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, Lim P, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. Intensive Care Med. 2017 May;43(5):633-642. doi: 10.1007/s00134-017-4698-z.

20. Rolando G, Espinoza ED, Avid E, Welsh S, Pozo JD, Vazquez AR, Arzani Y, Masevicius FD, Dubin A. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. Rev Bras Ter Intensiva. 2015 Oct-Dec;27(4):333-9. doi: 10.5935/0103-507X.20150057.

21. Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016 Sep;95(39):e5031. doi: 10.1097/MD.0000000000005031.

22. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. Medicine (Baltimore). 2018 Mar;97(13):e0263. doi: 10.1097/MD.0000000000010263.

23. Xin Y, Ge Y, Chang L, Ni Y, Liu H, Zhu J. Risk factors of postoperative septic cardiomyopathy in perioperative sepsis patients. BMC Anesthesiol. 2022 Jun 22;22(1):193. doi: 10.1186/s12871-022-01714-5.

24. Sun PF, Wang CJ, Du Y, Zhan YQ, Shen PP, Ding YH. Development and validation of a nomogram to predict risk of septic cardiomyopathy in the intensive care unit. Sci Rep. 2024 Jun 19;14(1):14114. doi: 10.1038/s41598-024-64965-x.

25. Innocenti F, Palmieri V, Stefanone VT, D'Argenzio F, Cigana M, Montuori M, Capretti E, De Paris A, Calcagno S, Tassinari I, Pini R. Comparison of Troponin I levels versus myocardial dysfunction on prognosis in sepsis. Intern Emerg Med. 2022 Jan;17(1):223-231. doi: 10.1007/s11739-021-02701-3. Epub 2021 Mar 17.

26. Albaroudi B, Haddad M, Albaroudi O, Abdel-Rahman ME, Jarman R, Harris T. Assessing left ventricular systolic function by emergency physician using point of care echocardiography compared to expert: systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med. 2022 Feb 1;29(1):18-32. doi: 10.1097/MEJ.0000000000000866.

27. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2015 Jan;28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

28. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018 Feb;11(2 Pt 1):260-274. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.

29. Li T, Liu JJ, Du WH, Wang X, Chen ZQ, Zhang LC. 2D speckle tracking imaging to assess sepsis induced early systolic myocardial dysfunction and its underlying mechanisms.

30. De Braga Lima Carvalho Canesso M, Borges IN, de Deus Queiroz Santos TA, Ris TH, de Barros MVL, Nobre V, Nunes MCP. Value of speckle-tracking echocardiography changes in monitoring myocardial dysfunction

during treatment of sepsis: potential prognostic implications. Int J Cardiovasc Imaging. 2019 May;35(5):855-859. doi: 10.1007/s10554-018-01525-1. Epub 2019 Mar 7.

31. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, Pedri S, Ito Y, Abe Y, Metz S, Song JH, Hamilton J, Sengupta PP, Kolias TJ, d'Hooge J, Aurigemma GP, Thomas JD, Badano LP. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Jan;16(1):1-11. doi: 10.1093/ehjci/jeu184. Epub 2014 Dec 18.

32. Chu M, Gao Y, Zhou B, Wu B, Wang J, Xu D (2016) Circumferential Strain Can Be Used to Detect Lipopolysaccharide-Induced Myocardial Dysfunction and Predict the Mortality of Severe Sepsis in Mice. PLoS ONE 11(5): e0155346. doi:10.1371/journal.pone.0155346.

33. Vieillard-Baron A, Prigent A, Repessé X, Goudelin M, Prat G, Evrard B, Charron C, Vignon P, Geri G. Right ventricular failure in septic shock: characterization, incidence and impact on fluid responsiveness. Crit Care. 2020 Nov 1;24(1):630. doi: 10.1186/s13054-020-03345-z. PMID: 33131508.

34. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, Fletcher N. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth. 2017 Oct 1;119(4):583-594. doi: 10.1093/bja/aex254.

35. Yang F, Zhao LN, Sun Y, Chen Z. Levosimendan as a new force in the treatment of sepsis-induced cardiomyopathy: mechanism and clinical application. J Int Med Res. 2019 May;47(5):1817-1828. doi: 10.1177/0300060519837103. Epub 2019 Apr 8.

36. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G, De Luca M, Di Tomasso N, Bignami E, Lomivorotov V, Likhvantsev V, Landoni G. Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-

analysis of randomized trials. J Crit Care. 2015 Oct;30(5):908-13. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.017. Epub 2015 May 29.

37. Gordon AC, Santhakumaran S, Al-Beidh F, Orme RML, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan to prevent acute organ dysfunction in sepsis: the LeoPARDS RCT. Efficacy Mech Eval 2018;5(6).

38. Feng F, Chen Y, Li M, Yuan JJ, Chang XN, Dong CM. Levosimendan does not reduce the mortality of critically ill adult patients with sepsis and septic shock: a meta-analysis. Chin Med J (Engl). 2019 May 20;132(10):1212-1217. doi: 10.1097/CM9.0000000000000197.

39. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S, Baidya DK. Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Anesth. 2017 Jun;39:67-72. doi: 10.1016/j.jclinane.2017.03.011. Epub 2017 Mar 30.

40. Liu DH, Ning YL, Lei YY, Chen J, Liu YY, Lin XF, Yang ZQ, Xian SX, Chen WT. Levosimendan versus dobutamine for sepsis-induced cardiac dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021 Oct 13;11(1):20333. doi: 10.1038/s41598-021-99716-9.

41. Bilbao J, Ruano C, Roel V, Cohen Arazi H, Duronto E, Villarreal R, y cols. Consejo de Emergencias Cardiovasculares y Cardiología Crítica “Dr. Rafael Bullrich”. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de monitoreo hemodinámico invasivo y no invasivo en cuidados intensivos cardiovasculares Rev Argent Cardiol 2022;90 (Suplemento 3):1-50. http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.s3.

42. Ng PY, Sin WC, Ng AK, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). Crit Care. 2016 May 14;20(1):145. doi: 10.1186/s13054-016-1327-0.

43. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, Vieillard-Baron A, Cecconi M. 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. Crit Care. 2018 Aug 4;22(1):183. doi: 10.1186/s13054-018-2113-y.

44. De Braga Lima Carvalho Canesso M, Borges IN, de Deus Queiroz Santos TA, Ris TH, de Barros MVL, Nobre V, Nunes MCP. Value of speckle-tracking echocardiography changes in monitoring myocardial dysfunction during treatment of sepsis: potential prognostic implications. Int J Cardiovasc Imaging. 2019 May;35(5):855-859. doi: 10.1007/s10554-018-01525-1. Epub 2019 Mar 7

45. Ricarte-Bratti J; Brizuela N; Urinovsky M; Moreyra E; Paredes S; Vogliotti I; Colque R; Tibaldi M. Valor pronóstico de la función ventricular evaluada mediante ecocardiografía con speckle tracking en pacientes con sepsis Insuficiencia Cardiaca, vol. 12, núm. 1, enero-marzo, 2017, pp. 9-15

46. Pruszczyk A, Zawadka M, Andruszkiewicz P, LaVia L, Herpain A, Sato R, Dugar S, Chew MS, Sanfilippo F. Mortality in patients with septic cardiomyopathy identified by longitudinal strain by speckle tracking echocardiography: An updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. Anaesth Crit Care Pain Med. 2024 Apr;43(2):101339. doi: 10.1016/j.accpm.2023.101339. Epub 2023 Dec 19. Review.

47. Omar T, İnci K, Oflu Y, Dilek M, Çelik ZB, Kına S, İliş D, Bucak HM. The predictive value of left ventricular global longitudinal strain in normotensive critically ill septic patients. Crit Care Sci. 2023 Apr-Jun;35(2):187-195. doi: 10.5935/2965-2774.20230378-en.

48. Beesley SJ, Sorensen J, Walkey AJ, Tonna JE, Lanspa MJ, Hirshberg E, Grissom CK, Horne BD, Burk R, Abraham TP, Paine R, Brown SM. Long-Term Implications of Abnormal Left Ventricular Strain During Sepsis. Crit Care Med. 2021 Apr 1;49(4):e444-e453. doi: 10.1097/CCM.0000000000004886.

49. Popescu BA, Stefanidis A, Fox KF, Cosyns B, Delgado V, Di Salvo GD, Donal E, Flachskampf FA, Galderisi M, Lancellotti P, Muraru D, Sade LE, Edvardsen T; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2018–2020 EACVI Scientific Documents Committee: Philippe Bertrand, Marc Dweck, Bernhard Gerber, Ivan Stankovic. Training, competence, and quality improvement in echocardiography: the European Association

of Cardiovascular Imaging Recommendations: update 2020. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2020 Dec 1;21(12):1305-1319. doi: 10.1093/ehjci/jeaa266. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021 Jan 22;22(2):187. doi: 10.1093/ehjci/jeaa347.