

Invest. Medicoquir 2020 (mayo-agosto); 12 (2)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

**El corazón en la sepsis.**

**The heart in sepsis.**

Quevedo Benítez Yalina<sup>1</sup>, Pérez Aspuro, Guillermo,<sup>1</sup> Abdo Cuza Anselmo,<sup>1</sup>  
Quiles Gómez Leanet María,<sup>1</sup> Hernández Fernández Emi<sup>1</sup>, Geydy Leal Alpizar,<sup>1</sup>  
Miguel Agel Blanco Gonzalez,<sup>1</sup> Dionne Lopez Diaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba

### **RESUMEN:**

La sepsis es una de las principales causas de muerte en la Unidad de Terapia Intensiva. La disfunción miocárdica forma parte de la disfunción múltiple de órgano secundaria a sepsis y shock séptico. La mayoría de los pacientes que la desarrollan lo hacen dentro de las primeras 48 horas de evolución. Se caracteriza por ser transitoria y reversible: los pacientes que sobreviven recuperan su función cardíaca entre los 7 y 10 días. La disfunción cardíaca inducida por la sepsis es el resultado de una variedad de trastornos hemodinámicos, de factores metabólicos, microvasculares, inmunológicos, neuroendocrinos, de alteraciones a nivel del endotelio, sustancias circulantes depresoras del miocardio, disfunción en el manejo intracelular del calcio, activación de la apoptosis, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo los que actúan sinérgicamente para dar origen a las manifestaciones clínicas propias de esta disfunción, hasta el momento la fisiopatología de la disfunción miocárdica

inducida por sepsis no se encuentra bien definida por su complejidad patogénica. En este trabajo se presenta una revisión sistematizada y actualizada de la miocardiopatía séptica, acerca de su fisiopatología y los mecanismos moleculares y celulares que la causan, así como de la importancia del empleo de la ecocardiografía y de biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con disfunción miocárdica inducida por sepsis.

**Palabras clave:** Disfunción miocárdica, sepsis, choque séptico, fisiopatología, mecanismos moleculares y celulares, biomarcadores, ecocardiografía.

## **ABSTRACT**

Sepsis is one of the leading causes of death in the Intensive Care Unit. Myocardial dysfunction is part of the multiple organ dysfunction secondary to sepsis and septic shock. The majority of patients who develop it do so within the first 48 hours of evolution. It is characterized by being transient and reversible; patients who survive recover their cardiac function between 7 and 10 days. Cardiac dysfunction induced by sepsis is the result of a variety of hemodynamic disorders, of metabolic, microvascular, immunological, neuroendocrine factors, alterations at the level of the endothelium, circulating myocardial depressant substances, dysfunction in intracellular management, activation of apoptosis, mitochondrial dysfunction and oxidative stress which act synergistically to give rise to the clinical manifestations of this dysfunction, so far the pathophysiology of myocardial dysfunction induced by sepsis is not well defined by its pathogenic complexity. This paper presents a systematic and updated review of septic cardiomyopathy, about pathophysiology and the molecular and cellular mechanisms that cause it, as well as the importance of the use of echocardiography and biomarkers for the diagnosis and follow-up of patients with sepsis-induced myocardial dysfunction.

**Keywords:** Myocardial dysfunction, sepsis, septic shock., hemodynamics, Physiopathology, molecular and cellular mechanisms, biomarkers, echocardiography, hemodynamics

## **INTRODUCCION**

La sepsis es una de las principales causas de muerte en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y su mortalidad continúa siendo alta.<sup>1</sup> El sistema cardiovascular juega un importante rol en la patogénesis de la sepsis. Durante los últimos 50 años, un gran número de estudios han demostrado que la disfunción miocárdica es un hallazgo común en los pacientes con sepsis o shock séptico, aproximadamente el 50% de los pacientes sépticos presentan signos de disfunción miocárdica <sup>(2)</sup> y para algunos autores su aparición puede estar asociada a un 70% de mortalidad.<sup>3-4</sup>

La disfunción miocárdica asociada a la sepsis es un fenómeno descrito décadas atrás<sup>5</sup> suele aparecer precozmente en los pacientes con sepsis (24 – 72 horas).<sup>6</sup>. Es un proceso transitorio y reversible. Puede persistir durante 4 días y habitualmente se resuelve en un periodo de 7 a 10 días, recuperándose la función cardiaca si el paciente sobrevive al cuadro. La disfunción miocárdica inducida por sepsis hace referencia a la disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica que puede afectar al ventrículo izquierdo (VI) como al ventrículo derecho (VD) indistintamente o ambos al mismo tiempo. Es un cuadro clínico caracterizado por disminución de la contractilidad ventricular global o segmentaria, disminución de la fracción de eyección, dilatación uní o biventricular, <sup>7</sup> y mala respuesta ventricular al aporte de volumen. El reconocimiento temprano de la disfunción miocárdica es fundamental para la terapia adecuada en los pacientes sépticos.<sup>2</sup>

Los mecanismos que explican la disfunción miocárdica durante la sepsis son múltiples y probablemente actúan sinérgicamente para dar origen a las manifestaciones clínicas propias de esta disfunción. Teniendo en cuenta la importancia de este problema se revisan las características hemodinámicas, mecanismos, enfoques diagnósticos y tratamiento de la disfunción miocárdica inducida por sepsis con especial atención a los descubrimientos recientes.

## **ALTERACIONES HEMODINAMICAS**

El perfil hemodinámico de la sepsis y shock séptico es caracterizado inicialmente por componentes de choque hipovolémico, cardiogénico y distributivo. En las

fases iniciales, el incremento de la permeabilidad capilar y la disminución del tono vasomotor resultan en una disminución del retorno venoso al corazón, lo que resulta igual en una disminución del gasto cardiaco. La respuesta hemodinámica normal debe ser el incremento del tono simpático, lo que resulta en taquicardia y restablecimiento de la presión arterial media (PAM). La restauración completa del tono vasomotor arterial típicamente no ocurre en la sepsis por la pérdida de la respuesta vascular. De esta forma, la normotensión puede ser preservada sólo por un incremento significativo del gasto cardiaco y es muy importante considerar que la presencia de normotensión no asegura estabilidad hemodinámica.<sup>8</sup>

La vasodilatación sistémica global de los vasos de resistencia de varios lechos vasculares en diferentes órganos agrava más la pérdida de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo inducida por la hipotensión. La habilidad del huésped a responder al insulto séptico con un incremento del gasto cardiaco es afectada por la liberación de citocinas secundaria a la respuesta inflamatoria por sepsis causando directamente depresión miocárdica. El resultado final de estos cambios es una disminución del volumen latido y la fracción de eyección. La terapia con líquidos modifica este perfil hemodinámico. La administración de líquidos puede incrementar el retorno venoso compensando el incremento de fuga de líquidos y la capacitancia venosa. En las etapas tempranas de la sepsis, antes de la terapia hídrica, los pacientes pueden presentarse con un gasto cardiaco disminuido. La terapia hídrica usualmente resulta en un estado hiperdinámico con un gasto cardiaco normal alto o elevado. La rápida restauración del déficit de líquidos no sólo modula la inflamación sino además disminuye la necesidad de terapia con vasopresores o soporte inotrópico restaurando el gasto cardiaco. Después de la restauración adecuada de la precarga del ventrículo izquierdo, si persistiese la hipotensión, ésta será dependiente del grado de disminución de las resistencias vasculares sistémicas y del daño de la contractilidad miocárdica.<sup>8</sup>

La insuficiencia cardiovascular debida a la sepsis implica disfunción vascular periférica y disfunción miocárdica. La disfunción vascular periférica incluye venodilatación, vasodilatación arterial, alteración de la regularidad del flujo microcirculatorio capilar, inflamación del endotelio y la microcirculación, aumento

de la permeabilidad de los vasos que conduce a edema tisular e hipovolemia intravascular. En este contexto la disfunción miocárdica se vuelve particularmente importante porque la disfunción vascular periférica impone una demanda mucho mayor en el corazón. Desafortunadamente, se produce una disfunción miocárdica significativa en pacientes con shock séptico.<sup>9</sup>

## **DISFUNCION MIOCARDICA.**

### **Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo(DSVI) y distolica del ventrículo izquierdo (DDVI)**

La contractilidad cardíaca alterada es el sello distintivo de la sepsis e implica disfunción biventricular caracterizada por dilatación cardíaca y disminución del volumen sistólico. Debido a que los pacientes con shock séptico típicamente tienen un estado hemodinámico hiperdinámico, la depresión miocárdica puede no ser fácilmente aparente, actualmente es bien sabido que la fracción ventricular izquierda es un índice dependiente de la carga y refleja el acoplamiento entre la poscarga ventricular izquierda y la contractilidad.<sup>9</sup>

La disfunción sistólica ocurre en 30% a 60% de pacientes, y no está claramente asociada con la mortalidad. La disfunción diastólica se informa en casi la mitad de los pacientes con sepsis y está fuertemente asociada con la mortalidad.<sup>(9)</sup> Clínicamente, la disfunción diastólica puede afectar el manejo del líquido, requiriendo un enfoque más conservador. Aunque la disfunción cardíaca biventricular puede ocurrir independientemente, la función cardíaca en general es extremadamente dependiente de las condiciones de carga (es decir, precarga y poscarga); las alteraciones de uno o ambos producen consecuencias cardíacas directas y hemodinámicas y el manejo clínico de la sepsis debe tener en cuenta estas condiciones de carga.<sup>1</sup>

Los estudios iniciales de Parker y Jardín sugieren que la disfunción miocárdica inicial presente en la sepsis se asocia a mejor sobrevida.<sup>10</sup> Estudios posteriores con ecocardiografía no lo han confirmado. La presencia de disfunción sistólica del VI y su asociación con el mal pronóstico de los pacientes resulta controversial. Vieillard-Baron y cols encontraron que la hipoquinesia del VI no

estaba asociada a un peor pronóstico; según estos autores la disfunción sistólica del VI sería una característica general en el shock séptico pero quedaría enmascarada inicialmente en los pacientes más graves los cuales presentan mayor vasodilatación periférica por lo tanto una menor postcarga del VI, el empleo de drogas vasoactivas en la etapa inicial pudiera desenmascarar la disfunción sistólica al incrementar las resistencias vasculares periféricas.<sup>5</sup> Huang y cols en el 2013 realizaron un metanálisis que incluyeron 14 estudios con más de 700 pacientes sobre disfunción miocárdica en la sepsis donde demuestra que no existe evidencia suficiente en relación a las dimensiones del VI, la fracción de eyección del VI con la supervivencia de los pacientes afectados de sepsis y shock séptico para poder establecer un papel pronóstico.<sup>11</sup>

La disminución de la contractilidad trae como consecuencia la disminución del volumen sistólico, esto puede compensarse con un aumento del volumen diastólico final cuando se realiza una adecuada resucitación de fluidos. Estos mecanismos compensatorios pueden generar un alto volumen sistólico hiperdinámico a pesar de estar disminuida la función sistólica ventricular izquierda.<sup>9</sup>

La principal consecuencia fisiopatológica de la disfunción diastólica es el incremento en las presiones de llenado las cuales están determinadas principalmente por el llenado y por las propiedades pasivas de la pared del VI,<sup>14</sup> se caracteriza por una alteración progresiva de la relajación y de la complianza del VI,<sup>15</sup> en los sobrevivientes estas anomalías se recuperan. La presencia de DDVI puede complicar el manejo hemodinámico de los pacientes con sepsis o shock séptico debido a la pobre respuesta a la administración de fluidos en estos pacientes, el balance positivo de fluidos en la resucitación puede agravar la congestión pulmonar y el edema pulmonar no cardiogénico pudiendo empeorar también la hipertensión pulmonar y la hipoxia.

En comparación con la disfunción sistólica, la disfunción diastólica es muchas veces ignorada, siendo un determinante importante en la mortalidad temprana en los pacientes con choque séptico.<sup>10</sup> estando fuertemente relacionada con resultados clínicos adversos.<sup>9</sup> Aproximadamente del 40 al 50% de los pacientes sépticos presentan también disfunción diastólica izquierda. En el estudio realizado por Landesberg et al., donde valoraron la función diastólica y sistólica

en pacientes con choque séptico en 262 unidades de cuidados intensivos, encontraron que la disfunción diastólica es común y es un predictor importante de mortalidad en estos pacientes, ya que reduce la compliancia ventricular izquierda, impactando fuertemente en el volumen sistólico final y el manejo de líquidos,<sup>16</sup> el edema miocárdico pudiera estar también relacionado con alteraciones en la relajación ventricular<sup>(9)</sup>. La disfunción diastólica ventricular izquierda se estima que se presenta en el 50% de los pacientes con choque séptico, presentando como características esenciales un daño en la compliancia ventricular izquierda con ligera dilatación ventricular izquierda; además, se presenta daño en la relajación ventricular izquierda y puede modificar la tolerancia a los líquidos.<sup>11</sup>

### **Disfunción del ventrículo derecho**

El ventrículo derecho tiene un patrón de respuesta caracterizado por disminución en su fracción de expulsión y dilatación. Se han descrito patrones de disfunción diastólica del ventrículo derecho caracterizados por tiempo de llenado retardado y baja correlación entre la presión de la aurícula y el ventrículo derechos.<sup>10</sup>. Schneider et al. identificaron 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 de la aurícula.<sup>10</sup>

Similar al ventrículo izquierdo, la función sistólica ventricular derecha está afectada por la poscarga; sin embargo, la poscarga ventricular derecha está usualmente incrementada por el distress respiratorio agudo. En comparación con el ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho es incapaz anatómica y fisiológicamente de adaptarse al rápido incremento de la poscarga, siendo más propenso a la disfunción temprana. La adaptación del ventrículo derecho en la sepsis es compleja y la presencia de ventilación positiva complica su evaluación, ya que las sensibilidades del ventrículo derecho a los cambios de las resistencias vasculares pulmonares inducen una variedad de factores, incluidos ventilación mecánica, presión positiva al final de la espiración, hipoxemia, acidosis y medicamentos vasoactivos.<sup>10</sup>

Recientes avances sugieren incrementos de la mortalidad con disfunción ventricular derecha. La disfunción ventricular derecha se encuentra aproximadamente en el 30 al 50% de los pacientes con choque séptico, pudiendo presentarse de forma aislada o asociada a síndrome de distress respiratorio agudo; además, puede ser dependiente de los parámetros ventilatorios y disminuye el retorno venoso<sup>17</sup>

## **FIOPATOLOGIA DE LA DISFUNCION MIOCARDICA SEPTICA**

La fisiopatología del choque séptico implica interacciones complejas entre patógenos y el sistema inmune del huésped.<sup>18</sup> El sistema cardiovascular juega un rol importante en la patogénesis de la sepsis

De acuerdo con la evidencia actual, generalmente se acepta que la disfunción miocárdica inducida por sepsis es una entidad compleja provocada por la adaptación dinámica del sistema cardiovascular al proceso de la enfermedad, la respuesta del huésped y los efectos de resucitación. La fisiopatología de esta entidad es multifactorial e incluye mecanismos sistémicos, celulares y extracelulares, como son inadecuada distribución del flujo coronario, daño miocárdico, activación del complemento, falla en la contractibilidad cardiaca, activación del factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-1B, alteración en el acoplamiento del calcio y citopatía hipóxica producida por disfunción mitocondrial,<sup>20</sup> los cuales se describen a continuación :

### **Cambios metabólicos**

Durante las etapas iniciales de la sepsis severa, el consumo de oxígeno miocárdico se encuentra aumentado hasta en 30%. Sin embargo, una vez que aparecen las disfunciones orgánicas el consumo de oxígeno y la tasa metabólica basal se encuentran disminuidos y la presión parcial de oxígeno tisular aumenta. El corazón séptico presenta una disminución en la captación de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres. Existe además acumulación intra-citoplasmática de glicógeno y lípidos en pacientes que no sobreviven la sepsis. Durante la sepsis el cardiomiocito es capaz de usar el lactato como sustrato energético.<sup>10</sup>



## **Factores depresores miocárdicos**

Los mediadores inflamatorios circulantes que ocasionan depresión miocárdica en choque incluyen el grupo de las prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas, histamina y endorfinas. Sin embargo, las sustancias más activas en este proceso incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-) e interleucina uno beta (IL1), los cuales juegan un rol central y merecen una atención principal.

Numerosos estudios han demostrado que cuando el TNF- es administrado en tejidos humanos presenta un efecto importante de depresión miocárdica en sepsis y choque séptico.<sup>(19)</sup> Experimentalmente, los niveles elevados de TNF- producen fiebre, acidosis láctica, coagulación intravascular diseminada, daño pulmonar agudo y muerte, siendo los efectos cardiovasculares similares a la clínica del choque séptico. En un estudio realizado por Weisensee et al. se observó que al administrar TNF- en tejido miocárdico humano o animal in vitro o en vivo, el resultado era una depresión contráctil dependiente de la concentración y al retirar el TNF- del suero de los pacientes con choque séptico se eliminaba parcialmente el efecto depresor miocárdico.<sup>10</sup>

En cuanto a la IL-1, se ha demostrado que induce una respuesta fisiopatológica similar a la del TNF-. Además, se ha observado que los niveles de IL-1 se encuentran elevados en pacientes con sepsis y choque séptico, ocasionando un efecto de depresor miocárdico en dichos pacientes.<sup>21</sup>

Numerosos estudios han postulado que la sinergia de las citocinas juega un rol importante en la depresión miocárdica en sepsis.<sup>22</sup>

Existen otras endotoxinas que provocan cambios cardiovasculares en sepsis. Estas endotoxinas dependen de la presencia de receptores de membrana-celular *toll-like receptor 4* y CD14. Dichos receptores se encuentran en la membrana de los macrófagos y neutrófilos ocasionando disfunción cardíaca durante la endotoxemia. Además, se ha observado inhibición de la migración de macrófagos y otras citocinas proinflamatorias elevadas en los pacientes con choque séptico, estando implicadas en la patogénesis de la disfunción miocárdica.<sup>10</sup>

## **Óxido nítrico (ON)**

Se considera como una «espada de doble filo», ya que tiene efectos benéficos y nocivos en la función cardíaca. El ON se produce en todos los tipos de células miocárdicas, teniendo múltiples efectos en la homeostasis cardiovascular. La función cardíaca es regulada por efectos tanto dependientes como independientes vasculares. Además de la regulación del tono de la vasculatura coronaria y trombogenicidad, el ON también tiene un efecto directo sobre la contractibilidad cardíaca.<sup>23</sup>

La producción excesiva de ON juega un rol importante en el curso de hipotensión y resistencia a las catecolaminas en el choque séptico. Sin embargo, este rol y su impacto en la miocardiopatía séptica aún se encuentran en debate. Se han identificado tres formas de ON: ON neuronal sintetasa (NOS1), ON sintetasa inducible (NOS2), y ON sintetasa neuronal (NOS3). La expresión del NOS2 en el miocardio es la primera que se produce por las múltiples citocinas proinflamatorias presentes en la sepsis, siendo la sobreproducción de NOS2 una causa importante de alteración en efectos en la contractibilidad miocárdica.

El NOS3 puede tener efectos protección en la disfunción miocárdica inducida por sepsis. En estudios experimentales con sobreexpresión específica de cardiomiocitos NOS3 se observó que presentaron un efecto protector en la disfunción miocárdica y muerte asociada con endotoxemia. El incremento de los niveles de ON mostró menor reactivación de endotoxinas e incremento en el Ca intracelular y sensibilidad de los miofilamentos al calcio.<sup>23</sup>

Además, muchos de los efectos adversos del ON sobre el miocardio quizá son secundarios a la generación de oxidantes peroxinitrito producidos por la reacción entre ON y otros radicales libres, el anión superóxido. Las interacciones peroxinitricas con lípidos, ADN y proteínas pueden ser altamente citotóxicas. Estudios in vitro acerca de la depresión miocárdica inducida por citocinas demuestran una mejoría miocárdica al retirar los peroxisomas. Las altas concentraciones de ON también causan apoptosis de los cardiomiocitos.<sup>10</sup>

## **Alteración en la regulación autonómica**

El sistema adrenérgico es un modulador clave en la función orgánica y homeostasis cardiovascular, pudiendo ser un interesante método terapéutico en el choque séptico.<sup>10</sup>

El sistema nervioso autónomo juega un rol importante en la sepsis. Algunos estudios indican que la sepsis induce alteración en la regulación autonómica, incluyendo apoptosis neuronal y glial dentro del centro autónomo cardíaco; además, los niveles plasmáticos elevados de catecolaminas reducen la variabilidad de la frecuencia cardíaca y disminuyen la respuesta cardíaca de las catecolaminas intrínsecas, pudiendo contribuir a la miocardiopatía séptica. La disfunción autonómica puede ocurrir por daño en señales nerviosas tanto simpáticas como vagales; se ha observado una reducción en el tono vagal y sobreestimulación simpática, lo que contribuye a un incremento en la respuesta inflamatoria.<sup>24</sup>

Los cardiomiocitos contienen receptores 1adrenérgicos, los cuales se encuentran acoplados a proteínas Gs que estimulan la transmisión de señales. La unión de un ligando al receptor activará la enzima adenilciclase a través de la proteína Gs acoplada.<sup>25</sup>

Algunos estudios indican que la capacidad de respuesta miocárdica a las catecolaminas en sepsis puede ser atribuida a la subregulación de receptores adrenérgicos y/o señales por receptor. Además, los adrenorreceptores 3 con que median un aumento de la respuesta inotrópica negativa a los agonistas se encontraron regulados al alza durante la sepsis, lo que sugiere que la activación de 3-adrenoceptores por catecolaminas puede contribuir a la disfunción miocárdica en sepsis. Otros estudios refieren que en la miocardiopatía séptica existen niveles aumentados de catecolaminas, las cuales son una fuente potencial de radicales libres que pueden contribuir a la disfunción microvascular y quizá contribuir en la subregulación de los receptores 1. En presencia de hipotensión en sepsis y choque séptico, la primera respuesta del cuerpo es liberar catecolaminas, principalmente adrenalina y noradrenalina. La noradrenalina es la primera que es liberada por neuronas noradrenérgicas y por el sistema nervioso ortosimpático. La adrenalina se libera por las células

cromafinas de la médula adrenal. En corto plazo la estimulación de los receptores adrenérgicos 1 con dichas catecolaminas incrementa la frecuencia cardíaca y la contractilidad. En contraste, a largo tiempo y con estimulación excesiva puede provocar daño miocárdico por sobrecarga de calcio. Además, durante la sepsis se produce una liberación excesiva de óxido nítrico, el cual estimula la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), que activa la proteína quinasa G (PKG); estas enzimas tienen un efecto inhibitor sobre la formación de proteína quinasa A (PKA), con un efecto inotrópico y cronotrópico negativos.<sup>10</sup>

Por lo tanto, esta disfunción autonómica se ha asociado con peor sobrevida en los pacientes con choque séptico. En un estudio realizado por Takeshi Suzuki et al. se demostró que en ratas sépticas inducidas por peritonitis la infusión continua de esmolol conservaba la función miocárdica sin evidencia de deterioro de la hipoxia tisular. Este estudio sugirió que tales efectos cardioprotectores del esmolol fueron causados por una mejor utilización del oxígeno en el miocardio, posiblemente basada en el bloqueo de la estimulación adrenérgica persistente, la reducción de las descargas de TNF- y la restauración de la densidad del receptor 1-adrenérgico miocárdico durante la progresión de la sepsis. Sin embargo, se requieren investigaciones futuras para evaluar los efectos que pudieran presentar en otros órganos y valorar su influencia en la mortalidad en los pacientes con sepsis.<sup>10</sup>

### **Disfunción intracelular de los transportadores de calcio en los cardiomiocitos**

La contracción de los cardiomiocitos se inicia con la entrada de calcio extracelular a través de los canales de membrana dependientes de voltaje (canales L), lo que induce la liberación del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico (rs) a través del receptor de rianodina (ryr). luego de la sístole, durante la diástole, el calcio es en parte enviado al extracelular por el intercambiador sodio/calcio del sarcolema (membrana celular), pero es mayormente recapturado por el rs a través de la  $Ca^{2+}$ -ATPasa del rs (serca2), la apertura de este canal depende de la fosforilación del fosfolambano, una

proteína que en su estado defosforilado inhibe a la serca y que al ser fosforilada permite la recaptura del calcio por parte del rs.<sup>(26)</sup> La fosforilación del fosfolambano depende principalmente de la activación de una proteína quinasa dependiente de aMP cíclico, la PKa. durante la sepsis se han descrito alteraciones en la función y en la densidad de los canales L, reducción de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio, disminución en la densidad de los receptores de rianodina y alteraciones del complejo serca2-fosfolambano.<sup>1</sup>

Por último, se ha visto que la depresión en la contractibilidad puede ser secundaria a hiperestimulación adrenérgica, la cual está presente en la sepsis, donde se encuentra elevación de catecolaminas e hiperdinamia. Las catecolaminas circulantes son autooxidantes por el sistema superóxido y de esta manera inactivadas.<sup>10</sup>

Estos hallazgos muestran que los cambios en el metabolismo del calcio son una parte de la depresión miocárdica; sin embargo, no es fácil concluir si estos cambios son primarios o secundarios a un mecanismo más elaborado de la depresión miocárdica <sup>10</sup>

### **Disfunción mitocondrial (estrés oxidativo)**

La caída en el consumo de oxígeno asociado a la aparición de disfunción orgánica durante la sepsis, así como la ausencia de necrosis miocárdica significativa, sugieren que una alteración energética celular pudiese tener un rol importante en la patogenia de la disfunción miocárdica. Dado que la mitocondria ocupa el 90-95% del oxígeno celular, la caída en el consumo de oxígeno sugiere que la disfunción mitocondrial pudiese jugar un rol preponderante en la disfunción miocárdica de la sepsis. Varios estudios han demostrado la asociación entre disfunción mitocondrial, sepsis y gravedad. La estructura mitocondrial de los cardiomiocitos se encuentra alterada en la sepsis y el consumo de oxígeno disminuido en las etapas avanzadas de la sepsis. La actividad de los complejos mitocondriales de las células miocárdicas también se encuentra disminuida en modelos de sepsis en animales de experimentación. Varios mecanismos explican el desarrollo de disfunción mitocondrial durante la sepsis, entre éstos destacan: 1) Reducción en la disponibilidad de sustratos, como piruvato por bloqueo de la piruvato deshidrogenasa o de NADH por consumo por parte de la enzima poly (ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1); 2) Inhibición directa de los

complejos de la cadena de fosforilación oxidativa secundaria a estrés oxidativo 3) Disminución en el contenido celular mitocondrial; 4) Aumento en la permeabilidad mitocondrial, ya sea por aumento en la expresión de proteínas desacopladoras o del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, ambos fenómenos que se asocian a pérdida del gradiente mitocondrial, caída en la síntesis de ATP y activación de vías de apoptosis.<sup>1</sup>

Una teoría sugiere que la miocardiopatía séptica pudiera representar una adaptación de protección para reducir el consumo de energía durante el estado de baja producción de ATP ocasionado por la disfunción mitocondrial, similar al fenómeno de hibernación miocárdica durante isquemia.<sup>10</sup>.

### **Apoptosis**

La apoptosis parece tener un rol más importante en la génesis de la disfunción miocárdica. La activación de la vía de las caspasas y la liberación de citocromo C desde el espacio intra-mitocondrial, ambos mecanismos conducentes a la apoptosis celular, se encuentran aumentados en la sepsis. La activación de caspasa 3, en particular, se ha asociado a una disminución de la sensibilidad del miofilamento al calcio y alteraciones en el sarcómero, y su inhibición a mejoría de la disfunción miocárdica. Del mismo modo, el bloqueo de la liberación de citocromo C de la mitocondria con ciclosporina previene la aparición de disfunción miocárdica durante la sepsis.<sup>1</sup>

### **Alteración de la microcirculación**

La microcirculación experimenta cambios importantes durante la sepsis. En estudios previos se creía que podría haber cambios en la distribución del flujo que condicionaron áreas localizadas de isquemia, e incluso que fue la razón de la aparición de niveles elevados de troponina. Hoy en día se piensa que la elevación de la troponina plasmática es probable debido a un aumento en la permeabilidad de la membrana inducida por las citocinas del miocardio, aunque es un tema aún en discusión. Las alteraciones en la microcirculación durante el choque séptico son un tema reciente de investigaciones actuales.<sup>10</sup>

En diversos estudios se ha demostrado en modelos de ratas que durante la sepsis se presenta una disminución de la velocidad de flujo de la microcirculación, un incremento de la heterogeneidad del flujo y una disminución

de la densidad de perfusión de los capilares.<sup>9</sup> La inflamación microvascular se asocia a edema intersticial miocárdico y compromiso directo de las fibras contráctiles, que contribuyen a la caída de la distensibilidad y de la función miocárdica. Aunque el flujo coronario está incrementado en la sepsis, el flujo microcirculatorio parece estar afectado por edema endotelial y depósito de fibrina, que enlentecen u obstruyen el flujo microvascular<sup>10</sup>

La respuesta inflamatoria sistémica afecta al intersticio miocárdico, el cual presenta infiltración por polimorfonucleares. La microcirculación está comprometida por edema de las células endoteliales y oclusión por depósito de fibrina y plaquetas. Clínicamente esta falla en el flujo de la microcirculación resulta en un inefectivo flujo de la circulación hacia los tejidos, lo que provoca inadecuada extracción de oxígeno requerida para el metabolismo celular normal.<sup>27</sup>

El edema miocárdico provocado por la inflamación induce fuga vascular, la cual puede influir en la compliancia cardiaca y, por lo tanto, en la función cardiaca.<sup>10</sup>

## **MARCADORES SÉRICOS**

### **Troponina**

Se sabe que los niveles elevados de troponina en pacientes sépticos se correlacionan con la magnitud de la depresión miocárdica como también con mayores requerimientos de inótrópos y peor pronóstico.<sup>28</sup> Un 25-30% presentaran elevación de las mismas. A pesar de la alta sospecha inicial que la elevación de las troponinas reflejara hipoperfusión global e isquemia, no se ha logrado demostrar alteraciones en la circulación coronaria.<sup>9</sup>

### **Péptido natriurético cerebral**

El péptido natriurético cerebral (BNP) es un marcador de stress de la pared ventricular y por tanto es útil como un marcador de la función miocárdica. En este contexto se ha planteado su uso en pacientes sépticos como marcador de depresión miocárdica<sup>(29)</sup>. Un estudio realizado en 34 pacientes con sepsis severa y shock séptico mostró que pacientes con una menor fracción de acortamiento tenían un peor pronóstico vital y niveles de BNP significativamente mayores, lo que hizo plantear la posibilidad de que los niveles de BNP podían tener un valor pronóstico.<sup>9</sup>

## **Ecocardiografía en la disfunción miocárdica inducida por sepsis**

La ecocardiografía proporciona la primera línea de evidencia de disfunción miocárdica, es un método útil para la valoración íntegra del funcionamiento del corazón permitiendo la evaluación hemodinámica en pacientes sépticos con alteraciones cardiovasculares,<sup>2</sup> permite la evaluación de los mecanismos involucrados en la sepsis.<sup>1</sup> Numerosos estudios han evaluado tanto en modo bidimensional como por técnica doppler el grado de disfunción miocárdica tanto sistólica como diastólica y los han relacionado con el pronóstico y la mortalidad de la enfermedad.<sup>30-31</sup>

## **TERAPEUTICA NOVEDOSA**

Estudios en animales sugieren una serie de enfoques novedosos para tratar la sepsis. Un eliminador de radicales libres denominado quercitina reduce la producción de citoquinas inflamatorias mejorando la disfunción miocárdica en un modelo animal<sup>32</sup> Miricetina y puerarin son derivados de plantas que tienen similares efectos beneficiosos, tioredoxina-1, reduce el daño mitocondrial y mejora la función ventricular, apelin-13 en comparación con la dobutamina resulto ser mejor en lograr respuesta a la diéresis y mayor supervivencia.<sup>(33)</sup>

## **CONCLUSIONES**

El sistema cardiovascular juega una pieza clave en la sepsis, y la depresión miocárdica es un hallazgo común asociado con alta morbimortalidad. La fisiopatología de la disfunción miocárdica inducida por sepsis aún no se encuentra bien definida, su complejidad patogénica incluye una combinación de alteraciones estructurales, hemodinámicas, genéticas, moleculares y metabólicas. Se han logrado avances significativos en el entendimiento de esta y nuevos estudios en animales han conseguido prometedores adelantos en lo que respecta al tratamiento médico.



## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Andresen M, Regueira T. Disfunción miocárdica en la sepsis. *Rev Med Chile* 2010; 138: 888-896.
2. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res*. 2016; 3: 30.
3. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis –induced cardiomyopathy. *Curr Cardial Rev*.2011; 7(3):163-83.
4. Palmieri V, Innocenti F, Guzzo A, Guerrini E, Vignaroli D, Pini R. Left ventricular systolic longitudinal function as predictor of outcome in patients with sepsis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015; 8: e003865. [PubMed]
5. Sevilla R, O`Horo John C, Velagapudi Venu, Pulido Juan. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Critical Care* 29 (2014) 495–499.
6. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989; 321:280-287.
7. Romero M del C, Cabrera A, Villagómez A, Méndez R, Guzmán R, Solache G. Disfunción ventricular asociada a sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2009;23(1):10-15
8. Galván R, Monares E, Gutiérrez R, et al. Acoplamiento ventrículo-arterial en choque séptico *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 2012;26(1):26-35
9. Walley K. Sepsis-induced myocardial dysfunction *Curr Opin Crit Care* 2018, 24:000–000:
10. Peña-Juarez RA, et al. Miocardiopatía séptica en pacientes pediátricos: fisiopatología y presentación clínica. *Acta Colomb Cuid Intensivo*.2018. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2018.02.004>
11. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with shock septic. *Ann Int Med*. 1984; 100:483---90.

12. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta – analysis. *Crit Care*.2013;17(3): R96.
13. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef MH. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care* .2013; 17(5): R246.
14. Nagueh S, et al. Recommendations for the evaluations of left ventricular diastolic function by echocardiography: An Update from the American Society of echocardiography and the European Association of cardiovascular imaging *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:277-314.
15. Suarez J.C, Lopez P, Mancebo J, Zapata L. Diastolic dysfunction in the critically ill patient. *Med Intensiva*.2016; 40(8):499-510.
16. Guèrin L, Vieillard-Baron A. The Use of Ultrasound in Caring for Septic Patients *Clin Chest Med* 37 (2016) 29,9–307
17. Fenton KE, Parker M. Cardiac function and dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37:289---98.
18. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: Pathophysiology and management. *J Intensive Care*. 2016; 4:22.
19. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker M, Netanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. *J Clin Invest*. 1985; 76:1539---53.
20. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: ¿More question tan answers? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011; 25:526---35.
21. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Critical Care*. 2002; 6:500---8.
22. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin 1-beta are responsible for depression of in vitro myocardial cell contractility induced by serum from humans with septic shock. *J Exp Med*. 2006; 183:949---58.
23. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*. 2010; 104:3---11.

24. Balijs TM, Lowry SF. Lipopolysaccharide and sepsis-associated myocardial dysfunction. *Curr Opin Infect Dis.* 2011; 24:248---53.
25. De Kock I, van Daele C, Poelaert J. Sepsis and septic shock: Pathophysiological and cardiovascular background as basis for therapy. *Acta Clin Belg.* 2010; 65:323---9.
26. Zhong J, Hwang TC, Adams HR, Rubin LJ. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol.* 2007;273:H2312---24.
27. Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Crit Car Clin.* 2009; 25:721---31.
28. Yang C, Xia W, Liu X, Lin J, Wu A. Role of TXNIP/NLRP3 in sepsis – induced myocardial dysfunction. *International Journal of Molecular Medicine* 2019;44:417-426.
29. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, et al. New insights into the mechanisms involved in b-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care* 2014; 18: R94.
30. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, et al. 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; 119:583–594.
31. Wang X, Su L, Yang R, et al. Myocardial strain/stress changes identified by echocardiography may reveal early sepsis-induced myocardial dysfunction. *J Int Med Res* 2018; 46:1439–1454.
32. Zhou D, Zhu Y, Ouyang MZ, et al. Knockout of toll-like receptor 4 improves survival and cardiac function in a murine model of severe sepsis. *Mol Med Rep* 2018; 17:5368–5375.
33. Chagnon F, Coquerel D, Salvail D, et al. Apelin compared with dobutamine exerts cardioprotection and extends survival in a rat model of endotoxin-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2017; 45: e391–e398.

Recibido 3 de enero del 2020

Aceptado 12 de abril de 2020

Quevedo Benítez Yalina<sup>1</sup>