

Universidad Católica de Santa María

Facultad de Medicina Humana

Escuela Profesional de Medicina Humana



**CARDIOMIOPATÍA INDUCIDA POR SEPSIS Y USO DE
BIOMARCADORES EN EL SERVICIO DE CUIDADOS
INTENSIVOS DEL HOSPITAL III YANAHUARA ESSALUD
AREQUIPA - 2018**

**Trabajo Académico presentado por:
Cárdenas Lizares Irene Cecilia**

**Para optar por el Título Profesional de
Segunda Especialidad en
Medicina Intensiva**

**Asesor:
Muñoz Del Carpio Toia Agueda**

**Arequipa – Perú
2018**

Decreto No. 010-Fac.Med.Hum-2018

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: “CARDIOMIOPATÍA INDUCIDA POR SEPSIS Y USO DE BIOMARCADORES EN EL SERVICIO DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL III YANAHUARA ESSALUD AREQUIPA - 2018”, presentado por el(la) Residente:

M.C. IRENE CECILIA CÁRDENAS LIZARES

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en **MEDICINA INTENSIVA**.

De acuerdo a Decreto No. 010-Fac.Med.Hum-2018, se da por:

Aprobado 19

OBSERVACIONES:

Cumplió con observación

Arequipa, 2018

15 Junio 2018

[Firma]
Dra. AGUEDA MUÑOZ DEL CARPIO TOIA

INTRODUCCIÓN

La sepsis, es una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida, causada por una desregulada respuesta del hospedero a la infección. Representa una de las causas más comunes de ingreso a las Unidades de Cuidados Críticos, por lo que se considera un problema sanitario de primera índole con importantes implicancias económicas, sociales y sanitarias.

Actualmente la Sepsis y el Shock Séptico presentan una elevada mortalidad, afectando a millones de personas alrededor del mundo y matando a una de cada 4 personas. De manera similar al politrauma, al infarto agudo de miocardio o a los accidentes cerebro vasculares. La identificación y manejo apropiado en las horas iniciales de la sepsis, mejoran los resultados (1).

Estos pacientes requieren evaluación y tratamiento urgente, incluyendo resucitación inicial con fluidos mientras se busca controlar la fuente infecciosa. Se necesita además obtener resultados de laboratorio y realizar mediciones hemodinámicas lo más precisas posibles, así como pronta reevaluación de los resultados al tratamiento (2).

Numerosos factores influyen en el pronóstico: desde factores intrínsecos, que corresponden al mismo paciente (comorbilidades, edad, polimorfismos

genéticos), factores pertenecientes a la patogenicidad y virulencia del mismo microorganismo, hasta factores ambientales (recursos e infraestructuras de las diferentes unidades de cuidados críticos). A pesar que las recomendaciones propuestas por la campaña para sobrevivir a la sepsis (Surviving Sepsis Campaign) han llevado a alcanzar una reducción en las cifras de mortalidad, desde 50 o 60% al 30-35%, según distintas series (1,3,4), las cifras continúan siendo elevadas.

Al momento existe un eslabón entre lo que se refiere a los nuevos conceptos de sepsis y shock séptico y los conceptos anteriores, ya que gran parte de la bibliografía actual, aún está basada en los conceptos de la pasada Campaña para Sobrevivir a la Sepsis (2012), en donde aún existe el concepto de Sepsis Severa (SS), definición que se refería a la sepsis que induce hipoperfusión tisular o disfunción orgánica (5). En el presente texto, dado lo mencionado, se hará referencia tanto a las antiguas como a las nuevas definiciones.

El corazón es un órgano bomba, y juega un rol trascendente en el shock séptico. La Cardiomiopatía Inducida por Sepsis, fue inicialmente descrita por métodos de monitorización invasivos como el catéter de arteria pulmonar (CAP) y no invasivos, como la gammagrafía nuclear (6). Con el desarrollo de las imágenes con Doppler Tisular, ecocardiografía de perfusión miocárdica y monitoreo hemodinámico (7), se sabe que ésta depresión miocárdica está relacionada con

factores del patógeno y del hospedero, así como con vasodilatación periférica, arterial y cortocircuito capilar, propios de un shock distributivo, seguidos de isquemia global. Es por esto que un estudio retrospectivo (8,9), reportó que la cardiomiopatía inducida por sepsis (CMS) se desarrolla en aproximadamente en el 13.8% de pacientes con sepsis y shock séptico, lo cual podría ser utilizado como un factor predictor en pacientes sépticos.

Los mecanismos de la CMIS incluyen la deficiencia de la precarga durante el shock distributivo, la interacción corazón – pulmón durante la VM y el acoplamiento ventrículo – arterial en presencia de vasopresores (10).

Mediciones hemodinámicas con el cateter Swan-Ganz así como con sistemas de monitorización de la onda de pulso son considerados los estándares de oro para la medición del gasto cardiaco, sin embargo su papel es limitado para diagnosticar los distintos tipos de disfunción miocárdica. De ésta manera la ecocardiografía se ha perfilado como el único método capaz de diagnosticar de forma no invasiva alteraciones de la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos.

Los biomarcadores son herramientas moleculares que pueden ser usadas para detectar y caracterizar enfermedades. Cualquier biomarcador puede ser utilizado para hacer la rápida detección de una enfermedad, mejorar la

estratificación de riesgo y finalmente ser determinante para tomar decisiones respecto a tratamientos.

Tales biomarcadores, de poder ser identificados en estadíos tempranos de la enfermedad, podrían jugar un rol pivot para el posterior manejo de la CMIS. Una variedad de biomarcadores cardiacos están disponibles, incluyendo isoenzimas de la lactato deshidrogenasa, la isoenzima CPK MB (creatin quinasa músculo cardiaca específica), troponinas cardiacas, péptidos natriuréticos como el péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético tipo B, péptido natriurético tipo C, endotelinas y cardiotroponinas (11).

Las troponinas son los biomarcadores cardiacos más ampliamente estudiados. Pueden estar elevados en el 36% y 86% de pacientes con sepsis y están asociados además con incremento de mortalidad. Aún en ausencia de shock, niveles elevados de troponinas están asociados con doble de incremento de la mortalidad (12), sin embargo, están elevadas tanto en disfunción sistólica como diastólica, así como en falla cardiaca derecha y/o izquierda. Algunos estudios han demostrado valores elevados del biomarcador NT pro – BNP resulta ser más confiable en disfunción sistólica cardiaca que las troponinas, pero de si el uso temprano de inotrópicos ayudaría a reducir la mortalidad, aún está en debate (13).

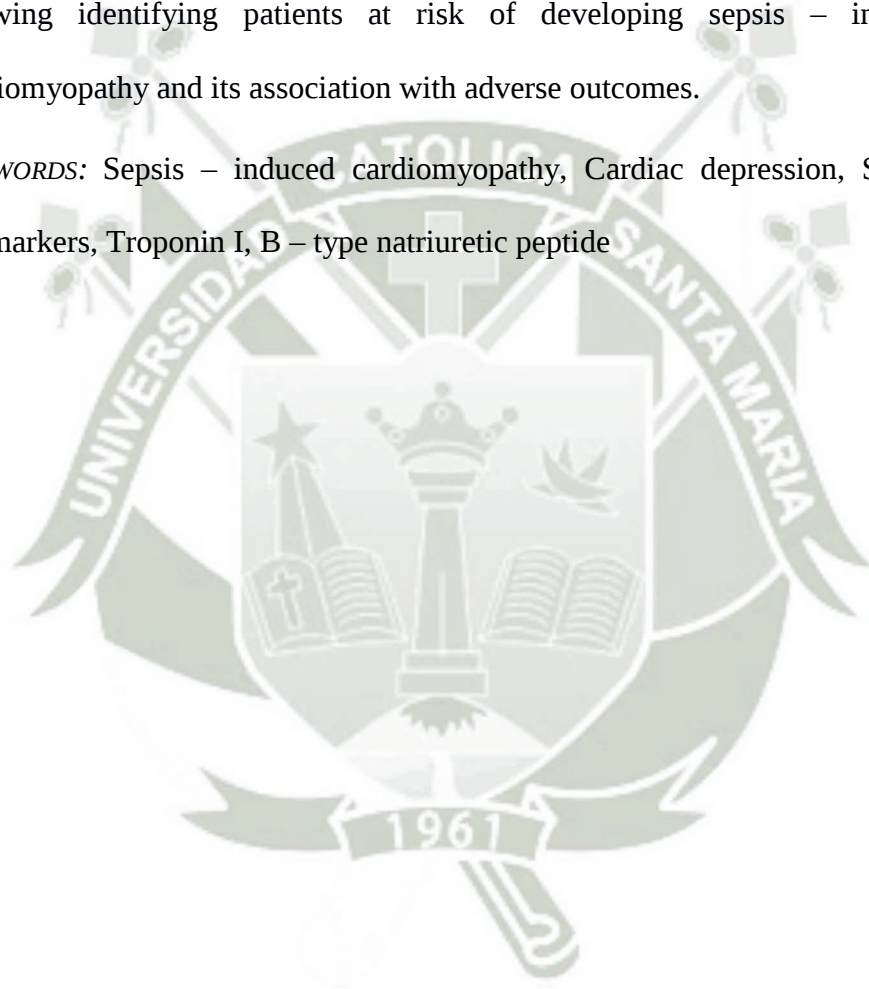
Resumen: Es conocido que la sepsis, es un síndrome letal, su fisiopatología incluye inflamación, disfunción inmune y disfunción de la coagulación, mientras que la CARDIOMIOPATÍA INDUCIDA POR SEPSIS (CMIS), es definida como la global, pero reversible disfunción de ambos lados del corazón inducida por sepsis, jugando esto último un rol significativo dentro de la patogénesis señalada. Ésta patogénesis involucra la combinación de la desregulación de mediadores inflamatorios, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, desorden en la regulación del calcio, desregulación del sistema nervioso autónomo y disfunción endotelial. Cuenta con 3 características fundamentales dilatación ventricular, depresión en la fracción de eyección y por remisión del cuadro entre 7 a 10 días. En este contexto se ha visto que biomarcadores como el Péptido Natriurético Tipo B y las Troponinas podrían correlacionarse con disfunción ventricular, permitiendo identificar pacientes en riesgo de presentar cardiomiopatía inducida por sepsis y esto a su vez relacionarse con resultados adversos.

Palabras Clave: Cardiomiopatía inducida por sepsis, Depresión miocárdica, Sépsis, Biomarcadores, Troponina I, Péptido natriurético tipo B

Abstract: It is known that sepsis is a lethal syndrome, it's physiopathology includes inflammation, immune dysregulation and coagulopathy, in the other hand, SEPSIS -INDUCED CARDIOMIOPATHY, it's defined as a global but reversible dysfunction of both sides of the heart, playing this a significant role in the pathogenesis. This pathogenesis implicates the combination of

inflammatory mediators dysregulation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, disorders of the calcium regulation, disorders of the autonomic nervous system and endothelial dysfunction. It has 3 major characteristics, left ventricular dilatation, depressed ejection fraction and remission between 7 to 10 days. In this context it has been seen that biomarkers as the B-type natriuretic peptide (BNP) and Troponin I could correlate with ventricular dysfunction, allowing identifying patients at risk of developing sepsis – induced cardiomyopathy and its association with adverse outcomes.

KEYWORDS: Sepsis – induced cardiomyopathy, Cardiac depression, Sepsis, Biomarkers, Troponin I, B – type natriuretic peptide



ÍNDICE

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO	1
1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	1
1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA	1
1.2 Descripción del problema	1
1.2.1 Área del Conocimiento	1
1.2.2 Operacionalización de las variables	2
1.2.3 Interrogantes básicas	3
1.2.4 Tipo de investigación:	3
1.2.5 Nivel de investigación:	3
1.3 Justificación del problema	4
2. Marco Conceptual	6
2.1 Epidemiología de la sepsis	6
2.2 Cardiomiopatía inducida por Sepsis (CMIS)	8
2.2.1 Biomarcadores en sepsis y shock séptico	11
II. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS	20
III. OBJETIVOS	23
IV. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	24
V. CRONOGRAMA DE TRABAJO	28
Anexo 1	29
VI. BIBLIOGRAFÍA	30

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Son los biomarcadores cardiacos Péptido Natriurético tipo B y TnI válidos para el diagnóstico de la disfunción miocárdica inducida en la sepsis?

1.2 Descripción del problema

1.2.1 Área del Conocimiento

- Área General : Ciencias de la Salud.
- Área Específica : Medicina Humana.
- Especialidad : Medicina Intensiva
- Línea o Tópico : Epidemiología

1.2.2 Operacionalización de las variables

VARIABLE	INDICADOR	VALORES O CATEGORÍAS	ESCALA
Edad	Años	18 - 30 31 - 40 41 - 50 51 - 60 61 - 70 71 - 80 81 - 90 91 - 100	Cuantitativa continua
Sexo	Femenino/Masculino	Varón Mujer	Cualitativa nominal dicotómica
Días de evolución de la enfermedad	Días	0 - 365	Cuantitativa continua
Dosaje de Troponina I	ng/dl	0 - 100	Cuantitativa continua
Dosaje de BNP	pg/dl	0 - 1000	Cuantitativa continua

1.2.3 Interrogantes básicas

1. ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes con sepsis en el servicio de cuidados intensivos en el Hospital III Yanahuara de Arequipa?
2. ¿Qué relación existe entre sepsis y disfunción miocárdica?
3. ¿Son útiles los biomarcadores como predictores de disfunción miocárdica?
4. ¿Qué relación existe entre biocamarcadores y disfunción miocárdica en pacientes con sepsis?

1.2.4 Tipo de investigación:

Se trata de un estudio descriptivo

1.2.5 Nivel de investigación:

Es de tipo prospectivo observacional

1.3 Justificación del problema

En 1984, Margaret Parker y cols, luego de realizar ventriculografías por radioisótopos, describieron la presencia de una apreciable disfunción miocárdica, la cual se caracterizaba por disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) así como por aumento del volumen telediastólico (VTD), se vio que tales anomalías eran reversibles en los primeros días de evolución de la sepsis, 7 a 10 días aproximadamente. Se estudió una cohorte de 20 pacientes con sepsis severa y se evidenció que los sobrevivientes, 13 de 20 pacientes presentaron una FEVI inicial menor del 40% sumado a una dilatación de la cavidad ventricular izquierda, todo lo cual se normalizó en una media de 10 días.

Los pacientes fallecidos, presentaron una FEVI normal además de volúmenes menores del ventrículo izquierdo. Curiosamente, la presencia de disfunción miocárdica se asoció a mayores tasas de supervivencia (14, 15). Años más tarde se evidenciaron cambios similares en el ventrículo derecho (16).

Posterior a la publicación de éste estudio, se concluyó que la dilatación del VI y la disminución de la FEVI, parecía ser un efecto protector generado como mecanismo que compensa la disminución del gasto cardiaco. Ulteriores estudios han descrito dilatación aguda sin embargo reversible del VI en pacientes con sepsis y shock séptico. (17, 18, 19).

El péptido natriurético tipo B (BNP), una hormona diurética, es liberada del miocardio ventricular en respuesta al estiramiento, al estrés de la pared cardiaca. Recientes estudios observacionales demostraron que la cardiomiopatía inducida por sepsis está asociada con aumento del BNP, aunque no de manera independiente, mientras que las presiones de llenado ventricular no se correlacionan con los niveles de BNP (20). En aquel estudio, el autor concluye que la severidad de la enfermedad crítica, más que inducir una cardiomiopatía séptica, es probablemente el principal determinante del aumento del BNP.

Las troponinas son proteínas muy sensibles y específicas de daño miocárdico y usualmente son usadas para el diagnóstico de síndrome coronario agudo (ACS). La elevación de troponinas es común en pacientes con shock séptico y ha sido estimado que entre el 43 y 85% de pacientes con sepsis, muestran elevación de la TROPONINA I (21, 22). Bessiere et al. realizó un meta análisis y reportó que la elevación de las troponinas está asociado con mayor riesgo de muerte entre pacientes con sepsis (23).

2. Marco Conceptual

2.1 Epidemiología de la sepsis

El desarrollo de disfunción orgánica es el evento clínico más importante durante la sepsis y está directamente relacionado con mortalidad y morbilidad (24).

De manera objetiva, en el tercer consenso respecto a la definición de sepsis, se señaló la necesidad de incluir criterios de disfunción orgánica, los cuales se evalúan cuantitativamente por medio de la escala Organ Failure Assessment Score (escala SOFA), en la cual el paciente debe cumplir con 2 o más criterios para ser catalogado como disfunción orgánica, esto último sumado a infección, se concluye, sepsis. Sin embargo, la escala SOFA requiere mediciones de laboratorio lo cual podría retrasar el diagnóstico y tratamiento inmediato de la infección, por lo mencionado se decide crear la escala quick SOFA (qSOFA) como una estrategia de detección temprana para pacientes fuera de UCI, que probablemente cursen con sepsis. Quick SOFA toma 3 variables clínicas (escala de coma de Glasgow <13 , presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg, frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm) simples de medir, las cuales permiten a los médicos considerar que el paciente podría estar cursando con sepsis e iniciar tempranamente el uso de antibióticos, dentro de la primera hora. Además, el shock séptico se da en aquellos pacientes que a pesar de la reanimación con fluidos persisten con hipotensión arterial, requiriendo vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) de 65 mmHg, además de un nivel de lactato sérico > 2 mmol/L (18 mg/dl) (25).

En los últimos 40 años (1975 – 2015), la incidencia de sepsis ha sido estimada en 288 casos por 100,000 personas – año. Sin embargo, los últimos 10 años (2005 – 2015), éste estimado se ha incrementado a 437 casos de sepsis por 100.000 personas año, con incremento similar en sepsis severa, de 148 casos por 100.000 personas – año a 270 casos por 100.000 personas año (26). Estos datos igualan al estimado de 31.5 millones de casos de sepsis y a los 19.4 millones de casos de sepsis severa tratados en hospitales, cada año alrededor del mundo. Además, una importante proporción de estos pacientes son tratados en las unidades de cuidados intensivos, lo cual se estima entre un 10 a un 20% de admisiones en UCI, específicamente por sepsis severa o shock séptico (27).

Sin embargo, la incidencia de la sepsis y sepsis severa es muy variable a nivel global, son muy pocos datos en determinados lugares del mundo. La mayoría de datos provienen de países de ingresos altos, y existen reportes que indican que la incidencia de sepsis severa se ha incrementado en aquellos países que cuentan con disponibilidad de datos, es por esto que la incidencia reportada de sepsis severa es más alta en América del Norte que en otros países.

Existen datos muy limitados disponibles respecto a epidemiología de la sepsis en países de medianos y bajos recursos.

Respecto al impacto de la definición SEPSIS 3, en el estimado epidemiológico, pocos estudios publicados han usado la definición Sepsis 3, la cual como se había mencionado no incluye el concepto de Sepsis Severa (SS). Un estudio

comparó la incidencia de sepsis con el nuevo consenso respecto al concepto antiguo (2001), encontrándose incidencias similares, identificando 780 casos por cada 100.000 pobladores con la definición Sepsis 3 y 687/1000 pobladores con la definición anterior.

También es importante notar que la nueva definición Sepsis 3 requiere alguna forma de disfunción orgánica para que el paciente sea diagnosticado con Sepsis. Por ende, el grupo más probablemente reclasificado como no séptico es aquel que anteriormente cumplía los criterios para sepsis, pero no para sepsis severa. Es muy probable que en la medida que más estudios usen la definición Sepsis 3, la incidencia reportada de sepsis disminuya y la mortalidad asociada se incremente (28).

2.2 Cardiomiopatía inducida por Sepsis (CMIS)

La disfunción miocárdica o cardiomiopatía inducida por sepsis usualmente acompaña a la fase temprana del contexto clínico de la sepsis severa y el shock séptico y en su evolución cursa con una alta mortalidad a pesar de importantes avances en el tratamiento y monitoreo de pacientes.

La cardiomiopatía inducida por sepsis aparenta no ser debida a anormalidades estructurales o a hipoperfusión miocárdica, sino a la presencia de mediadores inflamatorios circulantes, tales como citoquinas. A nivel celular, la reducción de contractilidad miocárdica está ligada a fenómenos de apoptosis y a

mecanismos óxido nítrico dependientes e independientes, lo cual lleva finalmente a la disrupción de la homeostasis del calcio (29).

La existencia de disfunción miocárdica en personas sépticas fue probada en los años 80 en el grupo de Parrillo, a través de técnicas de medicina nuclear en pacientes críticos (30). La falla cardíaca en sepsis está generalmente enmascarada por un gasto cardíaco normal, debido a una resistencia vascular sistémica y post carga disminuidas, y aunque la disfunción es profunda, el gasto cardíaco (CO), se mantiene relativamente aceptable, debido a la dilatación ventricular y a la taquicardia.

Esta cardiomiopatía séptica involucra ambos ventrículos y es potencialmente reversible, con resolución completa de la función ventricular después de 7 a 10, en sobrevivientes.

La depresión de la función miocárdica se caracteriza por disfunción ventricular, así como reducción en la fracción de eyección (EF), además de estar presente en hasta el 40% de casos/sepsis, contribuyendo a la morbilidad y mortalidad de esta población. De manera característica hay dilatación global biventricular, pero cambios en la contractilidad segmentaria han sido descritos (31).

El mecanismo fisiopatológico exacto responsable de llevar a la disfunción cardíaca no está del todo claro. Las endotoxinas y las citoquinas inflamatorias parecen jugar un rol clave en la génesis de la depresión miocárdica. Más aún, la hipoxia, la acidosis, hipotensión, hipovolemia, disturbios metabólicos, anormalidades de la coagulación, incrementada producción de especies

reactivas de oxígeno, así como especies de nitrógeno (ROS Y RNS), han sido propuestas como participantes de la depresión miocárdica inducida por sepsis. Por otro lado, la hipotensión/hipoperfusión no parece ser el mecanismo clave en la génesis de ésta disfunción. Mediciones de la diferencia del contenido de oxígeno de las arterias coronarias/ seno coronario revelaron un valor reducido, apuntando más a un problema de utilización de oxígeno que de entrega. En las fases tardías de la sepsis, la tensión de oxígeno tisular está incrementada, resaltando que el mayor problema es la utilización de oxígeno, esto último conocido como “hipoxia citopática” (32).

La mayoría del oxígeno corporal es tomado por la mitocondria y es usado para la producción de energía (en forma de ATP). Por ende, parece que estas estructuras podrían jugar un rol principal en la patogénesis de la disfunción orgánica inducida por sepsis. El estrés oxidativo es un implicado conocido de la sepsis en humanos, habiéndose encontrado con la severidad de la enfermedad y la mortalidad. Las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno son producidos en exceso y han sido implicados en la génesis de la disfunción miocárdica indicada por sepsis (33).

A pesar de la falta de criterios diagnósticos para la CMIS, se conoce que tiene tres características principales, la primera es la dilatación ventricular con presiones de llenado normal o bajas. La segunda característica es la depresión de la fracción de eyección. Parker et al reportaron que el volumen diastólico final y ventricular sistólico estuvieron incrementados, pero con volumen

sistólico normal o elevado. Debido a que la fracción de eyección es definida como el volumen sistólico dividido por el volumen ventricular diastólico final, el denominador se incrementa mientras la fracción de eyección disminuye (34). La tercera característica, es lo mencionado en párrafos anteriores, debe normalizarse dentro de 7 a 10 días. En la CMIS la primera y segunda características son particularmente importantes y fáciles de detectar usando ecocardiografía (35).

La ecocardiografía está ampliamente disponible, es no invasiva y fácilmente repetible, siendo por esto una modalidad óptima para la evaluación de la cardiomiopatía séptica, pero, además, la medición de biomarcadores cardiacos provee información indirecta, sin embargo, relacionada, respecto al estado del corazón y por ende podría ser complementario a estudios ecocardiográficos (36).

2.2.1 Biomarcadores en sepsis y shock séptico

2.2.1.1. Péptidos Natriuréticos

Se ha establecido que los péptidos natriuréticos tipo B, tanto BNP como NT – proBNP son marcadores de insuficiencia cardiaca, sin embargo, su uso en el paciente séptico es aún discutido. En el corazón se producen tres tipos de péptidos natriuréticos, el ANP (A), BNP (B) y el CNP (C).

Los péptidos natriuréticos antagonizan el sistema renina – angiotensina – aldosterona, además tienen un rol que regula el balance hídrico, lo cual es importante en las alteraciones hemodinámicas en un paciente crítico. Éstos péptidos tienen importantes acciones entre las cuales cabe destacar efectos estimulantes en la natriuresis y diuresis, inhibición del sistema simpático, regulación en la presión arterial, inhibición de la remodelación ventricular, endotelina, citoquinas, vasopresina y vasodilatación. Tienen también efectos en la coagulación y estimulación plaquetaria.

Existe correlación entre los niveles de BNP y NT – pro BNP, pero cabe mencionar que el valor del BNP parece ser más sensible a cambios hemodinámicos (37). Sin embargo, cabe mencionar que la disminución de la función glomerular produce elevación de la concentración tanto del BNP como del NT – PRO BNP.

La presencia de alteraciones cardíacas es el motivo principal del incremento en las concentraciones plasmáticas de BNP y NT – pro BNP, incluso en pacientes críticos, pero además existen características fisiológicas que modifican las concentraciones plasmáticas de ambas, tales como la edad (principalmente a partir de la 5ta década de vida), sexo (más elevado en mujeres), índice de masa corporal, con una relación proporcional inversa, función renal, a menor depuración de creatinina, mayor concentración de BNP (38).

Entre las aplicaciones clínicas de los péptidos natriuréticos en el paciente crítico se ha demostrado la utilidad clínica de ambos péptidos tipo B, BNP y NT pro BNP, en entidades cardiovasculares como SICA (síndrome coronario agudo), TEP (tromboembolismo pulmonar con disfunción derecha), fracaso de destete de VM debido a causa cardíaca e insuficiencia cardíaca. Se ha visto además correlación entre la mortalidad de pacientes con IMA (infarto agudo de miocárdico) y síndrome coronario (39).

En una revisión realizada por Papanikolaou et al. publicada en la revista Critical Care 2014 (20), se encuentran hallazgos como, la severidad de la enfermedad crítica es el principal determinante del aumento de BNP en pacientes con sepsis, la cardiomiopatía séptica está asociada con aumento de BNP, aunque no de manera independiente, mientras que las presiones de llenado ventricular izquierdo no se correlacionan con las correspondientes concentraciones de BNP. Las dosis de noradrenalina podrían no ser un estímulo per se, para la secreción de BNP. Las elevaciones de los niveles basales de BNP predicen mortalidad de manera aceptable, sin embargo, la cinética del BNP a cinco días demuestra una rápida y significativa disminución a través del tiempo en sobrevivientes en comparación con los no sobrevivientes. En el contexto de pacientes con shock séptico, aunque los niveles de BNP fueron enormemente elevados, no tuvieron implicancia pronóstica. En éste último subconjunto de pacientes, un incremento de la relación BNP/CVP (presión venosa capilar pulmonar), en el día 2, podría servir como marcador pronóstico temprano para mortalidad, mientras que la

imposibilidad de disminuir el BNP debajo del nivel crítico de 500 pg/ml podría también relacionarse con incremento en la mortalidad (40).

Mientras el síndrome séptico evoluciona y la condición clínica del paciente continúa su deterioro, muchos mecanismos podrían estar involucrados en la evolución del BNP, tales como la secreción aumentada de citoquinas proinflamatorias, concomitante disfunción sistólica y diastólica biventricular, alterada depuración de BNP, falla renal, injuria pulmonar asociada a sepsis o síndrome de distres respiratorio agudo. Adicionalmente, muchas intervenciones médicas se emplean para tratar la sepsis, lo cual podría gatillar la liberación de BNP, tales como la resucitación exagerada, el uso de niveles altos de PEEP, resultando esto último en sobrecarga del VD e infusión de catecolaminas (41).

La evidencia sugiere que la severidad de la enfermedad crítica tiene más relación con la liberación de BNP que la disfunción cardíaca per se, en el contexto de sepsis. Adicionalmente, los estudios sugieren que, en pacientes con shock séptico, la sobrecarga del ventrículo derecho podría jugar un rol clave en el aumento temprano de BNP y por ende debe ser cuidadosamente evaluado. En este contexto se ha reportado que el BNP puede incrementarse y la contractilidad cardíaca puede deprimirse secundariamente a la activación de numerosos mediadores inflamatorios. En este margen, tanto la miocardiopatía inducida por sepsis y los altos niveles de BNP pueden ser epifenómenos en pacientes con sepsis severa (42).

La secreción exagerada de catecolaminas en el paciente crítico podría influenciar de manera adversa en la función cardíaca, la coagulación (hipercoagulabilidad y formación de trombos), el sistema inmune (inmunomodulación y estimulación del crecimiento bacteriano) y el metabolismo (el incremento del gasto energético celular, la hiperglucemia y la deficiente tolerancia a la glucosa, el catabolismo muscular, la lipólisis incrementada y la hiperlactacidemia). La infusión de noradrenalina podría perjudicar la función orgánica y la homeostasis cardiovascular (43).

Los hallazgos sugieren que ni la infusión de NA per se, como se pensaba, ni la severidad del colapso circulatorio, sino la naturaleza inflamatoria del shock cuenta principalmente para la elevación del BNP en el paciente séptico. Por ende, se especula que la dosis pico de NA en el día 1 debe ser considerado como otro marcador de la intensidad de la sepsis (44).

Se concluye entonces que la enfermedad crítica, más que la misma cardiomiopatía inducida por sepsis, es probablemente el principal determinante del aumento de BNP en sepsis (20). Que, en pacientes con shock séptico, la dosis de NA es un índice de enfermedad crítica más que un estímulo para secreción de BNP per se. Que medir diariamente las concentraciones de BNP está pobremente asociado con los resultados, sin embargo, la elevación temprana de BNP podría ser de valor clínico respecto a la predicción de mortalidad (45). La cinética del BNP demuestra una rapidez significativa en la

disminución a través del tiempo, en los sobrevivientes respecto a los no sobrevivientes, tanto en pacientes con sepsis como con shock séptico.

Además, en el subconjunto de pacientes con shock séptico, un incremento del ratio BNP/CVP después de la resucitación inicial con fluidos y la elevación persistente del BNP > 500 pg/ml podría implicar aumento en la mortalidad (40).

Descritas las características de los péptidos natriuréticos y que el laboratorio con que cuenta el hospital en donde se lleva a cabo éste estudio dispone del BNP como péptido natriurético, se ha determinado monitorizar las variaciones temporales del BNP en el paciente con sepsis y shock séptico.

2.2.1.2. Troponinas

Las troponinas (Tn), son un complejo compuesto de proteínas estructurales y regulatorias del miocardio. Sus niveles séricos son usualmente muy bajos y en situaciones normales sus valores son por lo general son indetectables. Por lo mencionado son biomarcadores altamente sensibles y específicos. El complejo Tn consta de 3 subunidades, la subunidad C, T e I, las cuales cumplen una función contráctil en el sarcómero. Las troponinas T e I (TnI y TnT), son prácticamente exclusivas del miocárdico, situación diferente a la troponina C que se encuentra también en el músculo esquelético.

La Troponina I y T, son subunidades regulatorias del complejo troponinas, asociados con finos filamentos de actina dentro de las células musculares. Dado que la troponina cardíaca I (cTnI) es exclusivamente de origen cardíaco y, a diferencia de creatin kinasa (CK) – MB isoenzima, no es expresada en el músculo esquelético, ha demostrado ser más específico para la detección de injuria miocárdica (46). La mayor ventaja del cTnI es la habilidad para detectar daño celular miocárdico que es indetectable por métodos enzimáticos convencionales, con alta sensibilidad y especificidad. Niveles anormales cardíacos de troponina I en pacientes con sepsis y shock séptico han sido detectados.

La medición de las troponinas (Tn), se ha desarrollado en el contexto de la cardiopatía isquémica. La Troponina I es un biomarcador que se considera muy específico en situaciones como la isquemia miocárdica. El aumento en sus valores está asociado al desarrollo de eventos cardiovasculares, cuantificándose precozmente en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IMA), tanto al ingreso, como en el seguimiento. Por lo mencionado la Troponina I es considerado un biomarcador pronóstico útil en los pacientes con síndromes coronarios como angina inestable además de ser utilizado como marcador de pronóstico a corto y largo plazo (47).

En pacientes ingresados en cuidados críticos, la elevación del biomarcador TnT ha sido asociado a mayor mortalidad en pacientes sin condiciones coronarias conocidas previas.

Sin embargo, las troponinas pueden elevarse en pacientes sin patología cardíaca isquémica y en pacientes sin enfermedad coronaria, como ejemplo de tales patologías puede mencionarse el tromboembolismo pulmonar, pacientes críticos, falla renal, accidentes cerebrovasculares como hemorragia subaracnoidea, SIDA, ejercicios extremos, sepsis y shock séptico. Respecto a esto último se ha visto que los pacientes críticos en UCI tienen hasta en un 15% las troponinas elevadas, fuera del contexto de un IMA, este fenómeno se ha asociado a un mal pronóstico respecto a mortalidad (48).

Sumado a lo mencionado en el párrafo anterior, además de la isquemia, muchos factores podrían contribuir a la microinjuria y daño celular miocárdico mínimo en el contexto del shock séptico. Un posible efecto cardíaco miotóxico directo, podría ser inducido por endotoxinas, citoquinas o especies reactivas de oxígeno, generadas por el proceso infeccioso y producida por neutrófilos activados, macrófagos y células endoteliales (49). El factor de necrosis tumoral alfa ha demostrado incrementar la permeabilidad de monocapas endoteliales a macromoléculas y es probable que alteraciones similares en la permeabilidad también ocurra a nivel de las membranas celulares miocíticas, llevando como consecuencia a la fuga del complejo troponina I (cTnI)

El tratamiento agresivo con inotrópicos aumenta el consume sistémico de oxígeno, incrementando la incidencia de complicaciones cardiovasculares, así como de resultados adversos en pacientes sépticos resucitados con fluidos y es posible que intentos prolongados de resucitación puedan también causar o inducir daño miocárdico isquémico (50).

La isquemia y la injuria por reperfusión asociada a disfunción microvascular puede estar también involucrada, y es también probable que incremente las presiones de llenado e incremente el estrés en la pared a daño contribuyendo al daño miocítico y a la microinjuria en el shock séptico (51).

No está claro si más altos niveles de cTnI representarían injuria miocárdica reversible o irreversible en shock séptico. Diferentes autores reportan reconocer la posibilidad de liberación de troponinas en el contexto de reversibilidad. Seguido a breves periodos de isquemia miocárdica, la troponina I es degradada de la proteína nativa (26kDa) a fragmentos menores. La existencia de isquemia disminuye el umbral para el tamaño de las proteínas que podrían ser liberadas del miocardio seguido a injuria irreversible. Los anticuerpos utilizados en ciertos ensayos para troponinas han demostrado reconocer fragmentos moleculares muy pequeños (52).

El objetivo de este trabajo es determinar la presencia de injuria miocárdica en pacientes con shock séptico utilizando mediciones séricas diarias de Troponina I para evaluar la relación entre cTnI y disfunción miocárdica.

II. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

1.1. A nivel local

No se encontró estudios recientes a nivel local

1.2. A nivel nacional

No se encontró estudios recientes a nivel local

1.3. A nivel internacional

1.3.1 Autor: Parrillo JE. - Ann Intern Med. 1984 Apr;100(4):483-90.

Título: Profunda pero reversible depresión miocárdica en pacientes con shock séptico

Resumen: Para evaluar el rol de la función cardíaca en shock séptico, cineangiografía seriada y evaluaciones hemodinámicas fueron hechas en 20 pacientes con shock séptico documentado. Aunque todos los pacientes tuvieron un normal o elevado índice cardíaco, 10 pacientes tuvieron una moderada a severa depresión en su fracción de eyección. 13 de 20 pacientes sobrevivieron a ese episodio. Paradojicamente, 10 de 13 sobrevivientes, pero ninguno de los 7 no sobrevivientes, tuvieron una fracción de eyección menor al 40%. La fracción inicial media para los sobrevivientes fue de 32% y su media sistólica final y volúmenes ventriculares diastólicos finales fueron incrementando sustancialmente a volumen sistólico normal.

Los controles seriados en los sobrevivientes mostraron un gradual retorno a la fracción de eyección normal y al volumen ventricular normal a los 10 días de haber comenzado el shock. Los no sobrevivientes tuvieron al principio fracciones normales de eyección, así como volúmenes ventriculares que no cambiaron durante estudios seriados.

1.3.2 Autor: Parker MM, Parrillo JE. - Chest. 1990 Jan;97(1):126-31.

Título: Disfunción ventricular derecha y dilatación, similar a cambios de ventrículo izquierdo, caracterizado por depresión cardiaca en humanos con shock séptico

Resumen: El shock séptico en humanos es usualmente caracterizado por gasto cardiaco alto, una resistencia vascular sistémica baja, reversible depresión de fracción de eyección ventricular izquierda, y una dilatación transitoria de ventrículo izquierdo. La relación del ventrículo derecho con el ventrículo izquierdo en el contexto de shock séptico es pobremente entendida. Además también se evidencia disminución significativa de la presión venosa central, de la presión venosa en cuña, presión media de la arteria pulmonar y de los índices volumétricos diastólicos finales de los ventrículos derecho e izquierdo. Desde el inicio hasta el final del estudio en no sobrevivientes, hubo un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia cardiaca pero no hubo cambios en ningún otro parámetro cardiaco, indicando la persistencia de la disfunción

cardiaca hasta la muerte. Por lo tanto, la depresión miocárdica en humanos con shock séptico afecta ambos ventrículos simultáneamente con un patrón disfuncional similar.

1.3.3 Autor: Charpentier J, Chiche JD. - Crit Care Med. 2004 Mar;32(3):660-5.

Título: Péptido Natriurético Cerebral: Un marcador de disfunción miocárdica y pronóstico durante la sepsis severa

Objetivo: Investigar el valor del Péptido Natriurético Cerebral como marcador de disfunción miocárdica sistólica durante la sepsis severa y el shock séptico.

Resumen: Un total de 34 pacientes consecutivos con sepsis severa (9 pacientes) o shock séptico (25 pacientes) sin patología cardíaca, respiratoria o renal previa, fueron seleccionados. Como conclusión se encontró que la disfunción miocárdica sistólica estuvo presente en el 44% de pacientes con sepsis o shock séptico. En ese contexto el Péptido Natriurético Cerebral pareciera ser útil para detectar disfunción miocárdica, y altos niveles plasmáticos parecen estar asociados con pobres resultados en pacientes sépticos, pero se necesitan más estudios.

III. OBJETIVOS

1. General

Valorar si los biomarcadores cardiacos BNP y TnI pueden ser útiles en el diagnóstico de la DMIS.

1.2. Específicos

1.2.1. Describir el curso temporal, a la admisión, de los niveles de los biomarcadores Tn I y BNP en los pacientes sépticos.

1.2.2. Describir el curso temporal, al alta, de los niveles de los biomarcadores Tn I y BNP en los pacientes sépticos.

1.2.3. Describir el curso temporal los niveles de los biomarcadores Tn I y BNP en los pacientes fallecidos por sepsis y shock séptico.

2. Hipótesis

No tiene hipótesis por ser un trabajo descriptivo

IV. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación

Técnicas : Recolección de datos de historias clínicas

Instrumentos : Ficha de recolección de datos electrónica en hoja de calculo

Materiales : Computadora
Material de escritorio

2. Campo de verificación

2.1. Ubicación espacial: La presente investigación se realizará en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital III Yanahuara.

2.2. Ubicación temporal: El estudio se realizará en forma coyuntural a partir del mes de Julio 2018, tendrá una duración de un año.

2.3. Unidades de estudio: Historias clínicas de pacientes con sepsis del servicio de medicina intensiva del hospital III Yanahuara.

2.4. Población: Totalidad de historias clínicas de pacientes con sepsis y shock séptico del servicio de Medicina Intensiva del Hospital III Yanahuara.

2.5. Muestra: No se considerará el cálculo de un tamaño de muestra; se estudiará una muestra por conveniencia constituida por las historias clínicas que cumplan los criterios de selección. Duran el año de estudio.

Criterios de selección:

♦ **Criterios de Inclusión**

Edad mayor de 18 años

Diagnóstico de sepsis y shock séptico

♦ **Criterios de Exclusión**

Pacientes sin diagnóstico de sepsis o shock séptico

3. Estrategia De Recolección De Datos

3.1. Organización: Se realizará mediante revisión de historias clínicas

3.1. 1. Recursos:

3.1.2 Humanos

Σ Investigador, asesor.

3.1.3. Materiales

Σ Fichas de investigación

Σ Material de escritorio

Σ Computadora personal con programas procesadores de texto, bases de datos y software estadístico.

3.2 Financieros

- Autofinanciado

3.3 Criterios para manejo de resultados

3.3.1 Plan de Procesamiento

Los datos serán registrados en hoja de cálculo de Excel (Anexo N°1) para luego codificados y tabularlos para su análisis e interpretación.

3.1.2 Plan de Clasificación:

Se empleará una matriz de sistematización de datos en la que se transcribieron los datos obtenidos de cada historia clínica. La matriz fue diseñada en una hoja de cálculo electrónica.

3.3.2 Plan de Codificación:

Se procederá a la codificación de los datos que contienen indicadores en la escala continua y categórica para facilitar el ingreso de datos.

3.3.3 Plan de Recuento.

El recuento de los datos será electrónico, en base a la matriz diseñada en la hoja de cálculo.

3.3.4 Plan de análisis

Se empleará estadística descriptiva con distribución de frecuencias (absolutas y relativas), medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (rango, desviación estándar) para variables continuas; las variables categóricas se presentarán como proporciones.

Para el análisis de datos se empleará la hoja de cálculo de Excel 2007 con su complemento analítico y el paquete Statistica v.7.0.



V. CRONOGRAMA DE TRABAJO

	2018												2019											
ACTIVIDADES	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre			
1. Elección del tema	x	x	x																					
2. Revisión bibliográfica			x	x	x	x																		
3. Aprobación del proyecto						x																		
4. Ejecución						x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x					
5. Análisis e interpretación																				x				
6. Informe Final																					x			

Fecha de inicio: 01 de Junio 2018

Fecha probable de término: 01 de Septiembre 2019

Anexo 1

Ficha de recolección de datos

Nombre	
Edad	
Sexo	
Fecha de ingreso	
Diagnóstico	

N.º	Fecha	Dosaje de Troponina T	Dosaje de Troponina I	Dosaje de BNP
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				

BNP: Péptido Natriurético Tipo B

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine. 2017: 488 – 489
2. Mitchell M Levy, Laura Evans, Andrew Rhodes. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018. Department of Medicine, Division of Pulmonary/Critical Care Medicine
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801–8103.
4. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al; Sepsis Definitions Task Force: Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:775–787
5. R. Phillip Dellinger, MD Mitchell M. Levy, MD Andrew Rhodes, MB BS Djillali Annane, MD Herwig Gerlach, MD, PhD Steven M. Opal, MD Jonathan E. Sevransky, MD, Charles L. Sprung, MD Ivor S. Douglas, MD Roman Jaeschke, MD Tiffany M. Osborn, MD, MPH Mark E. Nunnally, MD Sean R. Townsend, MD Konrad Reinhart, MD Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS Derek C. Angus, MD, MPH Clifford S. Deutschman, MD, MS Flavia R. Machado,

MD, PhD Gordon D. Rubenfeld, MD Steven A. Webb, MB BS, PhD Richard J. Beale, MB BS Jean-Louis Vincent, MD, PhD Rui Moreno, MD, PhD and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

6. Liu Y-C, Yu M-M, Shou S-T and Chai Y-F (2017) Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Mechanisms and Treatments. Front. Immunol. 8:1021. doi: 10.3389/fimmu.2017.01021

7. De Backer D, Scolletta S. Clinical management of the cardiovascular failure in sepsis. Curr Vasc Pharmacol (2013) 11(2):222–42. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, Taccone FS, Franchi F, Scolletta.

8. 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) 95(39):e5031.

9. 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.

10. Rudiger A, Singer M. The heart in sepsis: from basic mechanisms to clinical management. *Curr Vasc Pharmacol* (2013) 11(2):187–95.
11. Consultant in Critical Care, Jupiter Hospital, Thane, Maharashtra; Head, Department of Critical Care, SL Raheja Hospital - A Fortis Associate, Mumbai, Maharashtra. *Journal of The Association of Physicians of India* | Vol. 65 | December 2017
12. Long B, Koyfman A. Ready for prime time? Biomarkers in sepsis. *Emerg Med Clinics* 2015; 35:109-122.
13. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 2016; 375:1638-1648.
14. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984;100(4):483-90.
15. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med.* 2014;42(3):625-31.

16. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest*. 1990;97(1):12631.
17. F et al. B-type natriuretic peptide as a marker for sepsis-induced myocardial depression in intensive care patients. *Crit Care Med* 2008 Nov; 36:3030.
18. Julien Charpentier; Charles-Edouard Luyt; Yvonne Fulla; Christophe Vinsonneau; Alain Cariou; Sophie Grabar; Jean-François Dhainaut; Jean-Paul Mira; Jean-Daniel Chiche. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Critical Care Medicine*. 32(3):660-665, MAR 2004.
19. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Feger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med*. 2009;37(2):441-7.
20. Papanikolaou J, Makris D, Mpaka M, Palli E, Zygoulis P, Zakyntinos E. New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients. *Crit Care*. 2014;18: R94.

21. 14. Mehta NJ, Khan IA, Gupta V, Jani K, Gowda RM, Smith PR. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction and adverse outcome in septic shock. *Int J Cardiol.* 2004;95(1):13–7.
22. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem.* 2000;46(5):650–7.
23. Bessiere F, Khenifer S, Dubourg J, Durieu I, Lega JC. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1181–9.
24. Rachel Pool, MD, Hernando Gomez, MD, MPH, John A. Kellum, MD, MCCM. Mechanisms of Organ Dysfunction in Sepsis. *Criticalcare.theclinics.com.* 0749-0704/7.
25. Martin Arsanios D, et al. Actualización en sepsis y choque séptico: nuevas definiciones y evaluación clínica. *Acta Colomb Cuid Intensivo.* 2017.
26. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193(3):259–72.

27. Bourke Tillmann, MD, Hannah Wunsch, MD, MSc. Sepsis, Epidemiology and Outcomes. Crit Care Clin - (2017). 10.1016/j.ccc.2017.08.001 0749-0704/17/^a 2017.
28. Mellhammar L, Wullt S, Lindberg A, et al. Sepsis incidence: a population-based study. Open Forum Infect Dis 2016;3(4):ofw207.
29. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. Curr Opin Crit Care. 2002;8(5):376-88.
30. Müller-Werdan U, Werdan K. Septic cardiomyopathy. Curr Opin Crit Care. 1999;5(5):415-21.
31. Kumar A, Haery C, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in septic shock. Crit Care Clin. 2000;16(2):251-87.
32. A. Rudiger and M. Singer, "Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction," Critical Care Medicine, vol. 35, no. 6, pp. 1599–1608, 2007.
33. E. D. Crouser, "Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome," Mitochondrion, vol. 4, no. 5-6, pp. 729–741, 2004.

34. Hunter JD, Doddi M. Sepsis and the heart. *Br J Anaesth*. 2010;104(1):3–11.
35. Jardin F, Foume T, Page B, Loubieres Y, Viellard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: a longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest*. 1999;116(5):1354–9.
36. Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. 2006;129(5):1349–66.
37. Mair J, Falkensammer G, B-type natriuretic peptide (BNP) is more sensitive to rapid hemodynamic changes in acute heart failure than N-terminal proBNP. *Clin Chim Acta*. 2007;379(1-2):163-6.
38. McLean AS, Huang SJ, Nalos M, Tang B, Stewart DE. The confounding effects of age, gender, serum creatinine, and electrolyte concentrations on plasma B-type natriuretic peptide concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003;31(11):2611-8.
39. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1993;88(1):82-91.

40. Suttner SW, Boldt J: Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care* 2004, 10:336–341.
41. Hanford DS, Thuerauf DJ, Murray SF, Glembotski CC: Brain natriuretic peptide is induced by α -adrenergic agonists as a primary response gene in cultured rat cardiac myocytes. *BiolChem* 1994, 269:26227–262233.
42. Muller-Werdan U, Buerke M, Ebel H, Heinroth KM, Herklotz A, Loppnow H, Ruß M, Schlegel F, Schlitt A, Schmidt HB, Söffker G, Werdan K: Septic cardiomyopathy—A not yet discovered cardiomyopathy? *Exp Clin Cardiol* 2006, 11:226–236.
43. De Montmollin E, Aboab J, Mansart A, Annane D: Bench-to-bedside review: β -adrenergic modulation in sepsis. *Crit Care* 2009, 13:230.
44. Kuwahara K, Saito Y, Harada M, Ishikawa M, Ogawa E, Miyamoto Y, Hamanaka I, Kamitani S, Kajiyama N, Takahashi N, Nakagawa O, Masuda I, Nakao K: Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocytenonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation* 1999, 100:1116–1124.
45. De Lemos JA, McGuire DK: Drazner MHB-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 362:316Y322, 2003.

46. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 1995;41:1710– 5.
47. Ostermann M, Lo J, Toolan M, Tuddenham E, Sanderson B, Lei K, et al. A prospective study of the impact of serial troponin measurements on the diagnosis of myocardial infarction and hospital and six-month mortality in patients admitted to ICU with non-cardiac diagnoses. *Crit Care*. 2014;18(2):R62.
48. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, Haenseler E, Joller-Jemelka HI, Oechslin E, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2004-9.
49. Grocott-Mason RM, Shah AM. Cardiac dysfunction in sepsis: new theories and clinical implications. *Intensive Care Med* 1998;24: 286– 95.
50. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Patazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717 – 20.

51. Wu AHB, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischemia or necrosis? Clin Chim Acta 1999;284:161– 74.

52. Labugger R, Organ L, Collier C, et al. Extensive troponin I modification detected in serum from patients with acute myocardial infarction. Circulation 2000;102:1221 – 6.

