

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de medicina

División de estudios de posgrado

The American British Cowdray Medical Center I. A. P.

MEDICINA CRÍTICA

“Asociación de mortalidad, deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo (STRAIN-GLS) y deformación circunferencial del ventrículo izquierdo (STRAIN-CS) en pacientes con sepsis en la unidad de terapia intensiva”.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE :
ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

Presenta:

Dra. Ahtziri Yunuén Rodríguez Santos.

ASESOR DE TESIS: Dra. Andrea Rugerio Cabrera.

Ciudad de México

Octubre 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Asociación de mortalidad, deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo (STRAIN-GLS) y deformación circunferencial del ventrículo izquierdo (STRAIN-CS) en pacientes con sepsis en la unidad de terapia intensiva”.

Dr. Aquiles R. Ayala Ruiz

Jefe de la División de Educación e Investigación

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dr. Juvenal Franco Granillo

Profesor Titular del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Jefe del Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dra. Janet Aguirre Sanchez

Profesor Adjunto del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Subjefe del Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dr. Gilberto Camarena Alejo

Profesor Adjunto al Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Subjefe del Departamento de Medicina Crítica “Dr Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dra. Andrea Rugenio Cabrera

Asesor de tesis

Medico Adscrito al Departamento de Medicina del Enfermo en Estado Crítico “Dr. Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina U.N.A.M.

Dra. Ahtziri Yunuén Rodríguez Santos

Medico Residente del Departamento de Medicina del Enfermo en Estado Crítico “Dr. Mario Shapiro”

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

CARTA DE CESIÓN DE DERECHOS



Ciudad de México a 30 de abril 2018

**DRA. AHTZIRI YUNUEN RODRIGUEZ SANTOS
RESIDENTE EN MEDICINA DEL ENF. EN ESTADO CRITICO
PRESENTE**

Estimado Dra. Rodriguez:

Me permito informarle que se ha recibido la solicitud de registro de su trabajo de graduación.

**ASOCIACION DE MORTALIDAD, DEFORMACION LONGITUDINAL GLOBAL DEL VENTRICULO
IZQUIERDO (STRAIN-GLS) Y DEFORMACION CIRCUNFERENCIAL DEL VENTRICULO IZQUIERDO
(STRAIN-CS) EN PACIENTES CON SEPSIS EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA ".**

TUTORA: DRA. ANDREA RUGERIO

El trabajo ha quedado debidamente registrado ante los Comités de Investigación y de Etica en Investigación con la clave: **TABC-19-16**

Ateptamente,

**DR. EDUARDO SAN ESTEBAN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL CMABC**

Agradecimientos

"Me gusta pensar en toda esta gente que me enseñaron tantas cosas que yo nunca había imaginado antes. Y me enseñaron bien, muy bien. Todos esos amigos bien adentro de mi sangre quienes cuando no había ninguna oportunidad me dieron una".

Llegaron a tiempo - Charles Bukowski

A mis padres por hacer de mí la persona que soy, por no permitir que tuviera ninguna carencia, por enseñarme a volar alto e instruirme sobre el trabajo, la vida y el amor.

A mi hermano que aunque es menor me ha enseñado tanto; para ser su ejemplo.

A mis abuelos por ser la base fundamental de la familia, por sus canciones, juegos y comidas, por darme tanto amor.

A mis maestros por su confianza y enseñanzas, por integrarme en esta familia, por ser un ejemplo en la profesión y en la vida.

A mis hermanos de la residencia por su amistad incondicional, por compartir esos gustos tan peculiares; por las experiencias.

A Andrea por que más que una adscrita, es una gran amiga y ejemplo.

A Ricardo por su apoyo y su amistad inmutables.

Contenido.

• Título.	
• Carta de cesion de derechos.	5
• Agradecimientos.	6
• Contenido.	7
• Glosario.	8
• Abreviaturas.	9-11
• Resumen.	12
• Summary.	13
1. Introducción.	14-16
2. Marco teórico.	17-24
a. STRAIN miocárdico.	
b. Limitaciones en la evaluación de la deformación del miocardio (STRAIN).	
c. Aplicaciones clínicas del STRAIN en pacientes con sepsis.	
d. Correlación del STRAIN en pacientes con sepsis y escalas Pronosticas.	
e. Usos del STRAIN en otros ámbitos clínicos.	
3. Planteamiento del problema.	25-26
4. Justificación.	26
5. Objetivos.	27
a. Primario.	
b. Secundario.	
6. Hipótesis.	27
7. Material y métodos.	28-32
8. Resultados.	33-45
9. Análisis y discusión de resultados.	46-49
10. Conclusiones.	50
11. Propuestas.	51
12. Bibliografía.	52-58

Glosario.

- **STRAIN (%):** El cambio proporcional en la longitud del miocardio entre la diástole final y la sístole final. $\epsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$.
- **STRAIN sistólica final (%):** STRAIN medida al final de la sístole (definida como el momento del cierre de la válvula aórtica).
- **STRAIN sistólica máxima (%):** STRAIN medida en el momento de mayor deformación sistólica.
- **STRAIN global (%):** Deformación promedio para todos los segmentos del miocardio.
- **Preestiramiento:** Breve alargamiento del segmento del miocardio en la sístole temprana antes del acortamiento sistólico.
- **Acortamiento postsistólico (o tensión postsistólica):** Tensión máxima que ocurre en la diástole temprana.
- **Velocidad de deformación (SR; sec-1):** Cambio en la tensión por unidad de tiempo. $SR = \Delta \epsilon / \Delta t$.
- **Rotación (grados):** Grados de rotación del VI vistos desde el ápice.
- **Giro LV (grados):** Rotación del ápice con relación a la base, o la diferencia absoluta de ápice a base en la rotación.
- **Torsión (grados por centímetro):** Gradiente de ápice a base en el ángulo de rotación del eje largo del VI, donde el ángulo de giro se divide por la distancia entre la base y el vértice.

Abreviaturas

UTI - Unidad de terapia intensiva.
MD - Disfunción miocárdica.
MAI - Mediadores antiinflamatorios.
FMO - Falla multiorgánica.
CO – Gasto cardiaco.
RVS - Resistencia vascular sistémica.
ReM - Rendimiento del miocardio.
RV - Retorno venoso.
PVC – Presión venosa central.
VCI – Vena cava inferior.
SCM – Miocardiopatía asociada a sepsis.
FEVI - Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
ITV - Índice de volumen telediastólico
VS – Volumen sistólico.
VI - Ventrículo izquierdo.
VD - Ventrículo derecho.
ECO - Ecocardiografía
DO2 - Suministro de oxígeno.
VO2 - Consumo de oxígeno.
ScvO2 - Saturación de oxígeno venosa central.
CVC - Catéter venoso central
RMC - Resonancia magnética cardiaca.
TAC_{mc} - Tomografía computarizada multicorte cardiaca
Vist - Ventriculografía isotópica.
LVEDV- Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
LVESV - Volumen sistólico final del ventrículo izquierdo
STRAIN-LS - Deformación longitudinal del ventrículo izquierdo.
STRAIN-GLS - Deformación global del ventrículo izquierdo.
STRAIN-R - Deformación radial.

STRAIN-CS - Deformación circunferencial del ventrículo izquierdo.

t – Torsión miocárdica.

FM - Fibras miocárdicas.

TMAD - Desplazamiento anular mitral global.

STE - Speckle tracking.

EACVI - The European Association of Cardiovascular Imaging.

ASE - American Society of Echocardiography.

IDT - Doppler tisular.

L1 - Máximo estiramiento.

Lo - Tamaño de la fibra en reposo.

SR - Strain rate.

VO – Velocidad inicial.

V1 - Así como la velocidad final.

é - Velocidad del movimiento anular mitral.

NT-proBNP - Péptido natriurético pro-cerebro amino-terminal.

CT – Cardiotoxicidad.

AC – Antraciclinas.

TRZ – Trastuzumab.

IMC – índice de masa corporal.

TAM – tensión arterial media.

Hct – hematocrito.

Na – sodio.

K – potasio.

Cr – creatinina.

Fio2 – fracción inspirada de oxígeno.

Pao2 – presión arterial de oxígeno.

Gradiente A/a – gradiente alveolo arterial.

APACHE II - Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation

SOFA - Sequential Organ Failure Assessment

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score

VIH – Virus de inmunodeficiencia humana

VMNI – Ventilación mecánica no invasiva.

VMI – Ventilación mecánica invasiva.

BUN – nitrógeno

HCO₃ – Bicarbonato.

PaO₂/Fio₂ – Relación entre presión arterial de oxígeno contra fracción inspirada de oxígeno.

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

HAS – Hipertensión arterial sistémica.

FA - Fibrilación auricular.

EPOC - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Hb – Hemoglobina.

ASC - Área de superficie corporal.

LRA - Lesión renal aguda.

Delta CO₂ - Dióxido de carbono.

Delta a-vO₂ - Diferencia de oxígeno arterio venoso.

PSAP (mmHg): presión sistólica de la arteria pulmonar.

DD (%): disfunción diastólica.

LVEDV (mL): volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole.

E (cm/s): llenado diastólico precoz.

A (cm/s): contracción auricular.

E/A relación de llenado diastólico precoz y la contracción auricular.

E/e velocidad transmitral temprana a la relación de la velocidad diastólica precoz anular mediante doppler tisular del tejido.

VAI volumen aurícula izquierda.

CS: strain circunferencial.

GLS: strain global longitudinal.

FACVD fracción de acortamiento del ventrículo derecho.

Resumen.

Introducción: La sepsis es una de las principales causas de morbimortalidad en UTI y al asociarse con SCM empeora el pronóstico, se puede presentar hasta en el 68% de los pacientes. Se han propuesto parámetros por ECO útiles para la valoración de la función sistólica del VI como el STRAIN-GLS y el STRAIN-CS, en este estudio se valoró la asociación de los mismos con la mortalidad en los pacientes con sepsis en la UTI.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal prospectivo de cohorte de un centro hospitalario en pacientes con sepsis ingresados en UTI en la Ciudad de México evaluados del 1 de enero al 31 de julio 2018, se tomó ECO transtorácico dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, 17 masculino (56.7%), mediana de edad 68.5 años (RIQ 56 - 84), mediana de estancia intrahospitalaria 12 días (RIQ 7-17). Con tasa de defunción del 23.3%. La duración media de estancia en UCI fue de 19.1 días (3-185 días). Valorado de manera independiente por CS se encontró que el 36% de la población presentó disfunción sistólica del VI mientras que valorado por GLS se obtuvo el 40% de la población. Al comparar los no sobrevivientes y los sobrevivientes no hubo diferencias demográficas significativas, se observó una diferencia de proporciones en el número de pacientes con diabetes. Se observaron diferencias en medianas de PSAP, VAI, CS Y GLS. Se encontró 1 paciente con FEVI reducida (< 50%) en el grupo de los no sobrevivientes, el cual exhibió GLS y CS menos negativos. Por el contrario, entre los pacientes con FEVI preservada (> 50%), los no sobrevivientes exhibieron GLS y CS reducidos. Sin embargo, el número limitado de pacientes puede conducir a diferencias no significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes. Se encontró una correlación positiva entre la PVC de ingreso y el GLS [PVC y GLS $r=0.408$, $p=0.027$; PVC y CS $r=0.213$, $p=0.307$. TAM y GLS $r=-0.251$, $p=0.1818$; TAM y CS $r=-0.198$, $p=0.341$]. Al probar la capacidad para discriminar sobrevivientes contra los no sobrevivientes, se observó que el CS fue marginalmente superior que el GLS APACHE II, SAPS II y SOFA. Al probar la capacidad de CS y GLS para discriminar estancia hospitalaria mayor a 7 días se observó que las medidas ecocardiográficas fueron superiores. Se seleccionaron puntos de corte para discriminación de supervivientes contra no sobrevivientes mediante el análisis de sensibilidad y especificidad para las siguientes medidas ecocardiográficas: CS ≥ -15.1 (S: 71.43%, E: 83.33%, LR (+) 4.3, LR(-) 0.34) y GLS ≥ -15.4 (S:85.71%, E: 73.91%, LR(+) 3.3, LR(-) 0.19). En el análisis multivariado se encontró que un CS ≥ -15.1 fue predictivo de mortalidad durante la hospitalización en el periodo y población de estudio, ajustado para otras variables ecocardiográficas como FEVI <55%, GLS ≥ -15.4 y confusores como sexo. [RM = 10.23 (IC 95%, 1.01 - 103.2), $p<0.049$]. En modelos de regresión lineal no se encontraron variables ecocardiográficas predictoras de días de estancia hospitalaria en el periodo y población de estudio.

Conclusiones: El desarrollo de nuevas técnicas de ECO, como el STE ha facilitado la capacidad de evaluar la función del VI mediante la evaluación cuantitativa de la deformación miocárdica, aunque son técnicas complejas, si se realizan e interpretan de forma apropiadas son de gran utilidad en diferentes condiciones clínicas. La MD puede ser un marcador temprano de mortalidad en pacientes con sepsis, obtenida mediante la medición del GLS y CS podría ser un predictor pronóstico confiable de los resultados de los pacientes en UTI, pudiendo también potencializar escalas como el APACHE II, SOFA y SAPS II para permitir la identificación temprana de pacientes sépticos de alto riesgo. Aun existen ciertos obstáculos para la aplicación clínica regular de GLS y CS en pacientes sépticos en UTI a pesar de ser un estudio a la cabecera del paciente, hay que tomar en cuenta la gravedad propia de la enfermedad y las comorbilidades previas, debe limitarse a un específico grupo de pacientes (ya que existen factores que pueden modificar sus resultados y deben ser excluidos como pacientes con uso de quimioterapia, valvulopatías, FA, etc). El límite de GLS óptimo para la predicción de la mortalidad en estos pacientes sigue siendo incierto y las diferencias intrínsecas entre las poblaciones podrían contribuir a las diferencias observadas, sin embargo se sabe que es un parámetro eficaz para la cuantificación de la función ventricular izquierda, más sensible incluso que la FEVI por ECO bidimensional, dependen relativamente menos del operador y las condiciones de carga. Los resultados actuales deben confirmarse en estudios adicionales a gran escala y multicéntricos. Por lo que aún permanece en el campo de la investigación clínica para los pacientes en estado crítico.

Summary.

Introduction: Sepsis is one of the main causes of morbidity and mortality in ICU and when associated with SCM worsens prognosis, it can occur in up to 68% of patients. ECHO parameters have been proposed useful for the assessment of LV systolic function such as STRAIN-GLS and STRAIN-CS, in this study the association of these with mortality in patients with sepsis in the ICU was assessed. Material and methods: A prospective, cross-sectional, cohort study of a hospital center was conducted in patients with sepsis admitted to the ICU in Mexico City, evaluated from January 1 to July 31, 2018. Transthoracic ECO was taken within the first 24 hours of the diagnosis of sepsis.

Results: Thirty patients were included, 17 male (56.7%), median of age 68.5 years (RIQ 56 - 84), median hospital stay 12 days (RIQ 7-17). With a death rate of 23.3%. The average length of stay in ICU was 19.1 days (3-185 days). Independently assessed by CS, it was found that 36% of the population presented LV systolic dysfunction, while 40% of the population obtained GLS. When comparing non-survivors and survivors there were no significant demographic differences, a difference of proportions was observed in the number of patients with diabetes. Differences in medians of PSAP, VAI, CS and GLS were observed. We found 1 patient with reduced LVEF (<50%) in the group of non-survivors, who exhibited less negative GLS and CS. In contrast, among patients with preserved LVEF (> 50%), non-survivors exhibited reduced GLS and CS. However, the limited number of patients can lead to non-significant differences between survivors and non-survivors. A positive correlation was found between the PVC of admission and the GLS [PVC and GLS $r = 0.408$, $p = 0.027$; PVC and CS $r = 0.213$, $p = 0.307$. TAM and GLS $r = -0.251$, $p = 0.1818$; TAM and CS $r = -0.198$, $p = 0.341$]. When testing the ability to discriminate survivors against non-survivors, it was found that CS was marginally superior to GLS APACHE II, SAPS II, and SOFA. When testing the ability of CS and GLS to discriminate hospital stay greater than 7 days, it was observed that the echocardiographic measures were superior. Cut-off points were selected for discrimination of survivors against non-survivors by analyzing sensitivity and specificity for the following echocardiographic measurements: CS ≥ -15.1 (S: 71.43%, E: 83.33%, LR (+) 4.3, LR (-) 0.34) and GLS ≥ -15.4 (S: 85.71%, E: In the multivariate analysis, it was found that a CS ≥ -15.1 was predictive of mortality during hospitalization in the study period and population, adjusted for other echocardiographic variables such as LVEF <55%, GLS ≥ -15.4 and confounders as sex. [RM = 10.23 (95% CI, 1.01 - 103.2), $p < 0.049$]. In linear regression models, no predictive echocardiographic variables were found for days of hospital stay in the study period and population.

Conclusions: The development of new ECO techniques, such as STE, has facilitated the ability to evaluate LV function through the quantitative evaluation of myocardial deformation, although they are complex techniques, if performed and interpreted appropriately they are very useful in different clinical conditions. MD can be an early marker of mortality in patients with sepsis, obtained by measuring the GLS and CS could be a reliable predictor of the results of patients in ICU, and can also potentiate scales such as APACHE II, SOFA and SAPS II to allow early identification of septic patients at high risk. There are still some obstacles to the regular clinical application of GLS and CS in septic patients in ICU, despite being a study at the bedside of the patient, it is necessary to take into account the seriousness of the disease and previous comorbidities, it should be limited to a specific group of patients (since there are factors that can modify their results and should be excluded as patients with chemotherapy, valvulopathies, AF, etc.). The optimal GLS limit for the prediction of mortality in these patients remains uncertain and the intrinsic differences between the populations could contribute to the observed differences, however it is known to be an effective parameter for the quantification of left ventricular function, more even sensitive than the LVEF by bidimensional ECO, depend relatively less on the operator and loading conditions. Current results should be confirmed in additional large-scale and multi-center studies. So it still remains in the field of clinical research for patients in critical condition.

1. Introducción

La sepsis es una de las principales causas de morbimortalidad en la unidad de terapia intensiva (UTI)¹ y al asociarse a disfunción miocárdica (MD) empeora el pronóstico de los pacientes². La respuesta fisiopatológica inicia con la respuesta del sistema inmune (o respuesta innata) del huésped ante el patógeno invasor³ ocasionando la generación y liberación de mediadores proinflamatorios y moléculas de señalización (que activan circuitos de retroalimentación tanto positivos como negativos y alteran la expresión génica) con la liberación concomitante de mediadores antiinflamatorios (MAI)⁴, esta desregulación de la respuesta inmune ocasionada por sepsis conduce a falla multiorgánica (FMO) y muerte en algunos pacientes⁵.

Los MAI circulantes también son responsables de las diferentes fases de la sepsis: 1. Hiperdinámica (gasto cardíaco alto (CO), resistencia vascular sistémica baja (RVS), extremidades tibias), 2. Hipodinámica (bajo CO, perfusión deficiente)) y 3. Del choque séptico (también llamado distributivo, ocasionado por vasodilatación periférica, la disfunción del glucocáliz y el aumento de la permeabilidad capilar) al actuar directamente sobre los cardiomiocitos y la vasculatura periférica, afectando el rendimiento del miocardio (ReM) (causado por alteraciones en las RVS y el retorno venoso (RV)).

Durante los años 70 en modelos animales se pensaba que la isquemia miocárdica global secundaria a la disminución del flujo sanguíneo coronario en pacientes sépticos era causante de las afecciones al rendimiento del mismo⁶. En estudios posteriores en humanos se demostró perfusión coronaria incrementada o conservada en pacientes septicos⁷, por lo que en la actualidad se sabe que los trastornos en la fisiología de los cardiomiocitos desempeñan un papel importante pero a nivel de la microcirculación ocasionadas por moléculas inflamatorias mediante efectos pleiotrópicos^{5,8}. Desde el 2004 se han publicado estudios donde se demuestra la disfunción a nivel mitocondrial del miocardio en pacientes sépticos ocasionadas por alteraciones del calcio secundarias al incremento del estrés oxidativo que al tener altas demandas de energía del tejido cardíaco no son capaces de compensar, de manera simultánea hay daño ocasionado por cambios en la permeabilidad endotelial con subsecuente edema, paso de neutrófilos al intersticio, formación de depósitos de fibrina y activación de la cascada de coagulación. Se produce edema en el miocardio, lo que conduce al mal funcionamiento del aparato contráctil, alteraciones en la regulación autónoma, disminución de la expresión de los receptores adrenérgicos y resistencia a las catecolaminas endógenas)^{9,10}.

Los dos objetivos principales en el tratamiento de la sepsis son el manejo de la infección y la optimización de la función hemodinámica (mediante la administración intravenosa de soluciones cristaloides y vasopresores). El aumento de la precarga con el objetivo de aumentar el CO a través del mecanismo de Frank-Starling es uno

de los métodos más utilizados para la reanimación en sepsis pero depende del estado funcional del corazón, es decir un corazón con una contractilidad intrínseca deficiente puede aumentar el CO si la RVS es baja, aparentando una función normal (aunque el rendimiento sistólico se encuentre afectado), por lo tanto esta disfunción se manifiesta cuando RVS vuelven a la normalidad ya sea por recuperación de la sepsis o uso de vasopresores¹¹. Existen algunas medidas frecuentemente usadas para la valoración de la precarga, como la presión venosa central (PVC) y la valoración de la vena cava inferior (VCI), pero su interpretación debe ser cuidadosa y proporcionan información limitada sobre la función cardíaca subyacente¹²⁻¹⁵. Además de las alteraciones en la precarga, los cambios en la poscarga de los pacientes sépticos afectan la capacidad del corazón para transportar sangre a los tejidos periféricos. Sin embargo a pesar de las múltiples propuestas y publicaciones en los últimos años aún continúa siendo un tema de discusión relevante el adecuado monitoreo hemodinámico para facilitar la reanimación en etapas tempranas.

La miocardiopatía asociada a sepsis (SCM) se puede presentar del 20% al 68% de los pacientes con sepsis, también descrito como al menos en un tercio de los mismos y aumenta la mortalidad en más de dos veces en comparación con aquellos pacientes que tuvieron insuficiencia orgánica pero sin aparente afección cardíaca¹⁶. Desde 1981 Calvin et al hablaron sobre MD, definida como fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida y aumento en el índice de volumen telediastólico (ITV), en pacientes sépticos a los que se había reanimado con volumen¹⁷. La definición original fue descrita por Parker et al tres años más tarde, al utilizar catéteres de arteria pulmonar e imágenes de radionúclidos. Definió la SCM con CO alto, bajas RVS y adecuado mantenimiento del volumen sistólico (VS) siempre y cuando el paciente hubiera recuperado volumen adecuadamente. Reporto que los sobrevivientes del choque séptico aumentaron los volúmenes del VI al final de la diástole y FEVI reducida <40%, mientras que los no supervivientes tenían mayor FEVI y volúmenes ventriculares normales, demostró la reversibilidad en aproximadamente 7 a 10 días¹⁸. Actualmente la SCM está definida como la disfunción sistólica o diastólica del VI o del ventrículo derecho (VD) de nuevo inicio evidenciado por ecocardiografía (ECO) en pacientes con diagnóstico de sepsis, de etiología multifactorial¹⁹, con la capacidad de reversibilidad (comportándose como miocardio en “hibernación”)^{8,9,20}, es impulsada por una cascada de procesos celulares y moleculares, por lo que a nivel histológico típicamente se observa edema intersticial significativo con grandes cantidades de glóbulos blancos (neutrófilos y macrófagos) en el mismo, sin evidencia de destrucción de las miofibrillas. La etiología más estudiada de SCM se divide en tres rubros: por inestabilidad hemodinámica, cambios en el flujo sanguíneo y toxicidad directa del miocardio, anteriormente ya comentada.

La MD se produce con frecuencia, en fases iniciales de sepsis y puede afectar ambos ventrículos, manifestándose como un desequilibrio entre el suministro de oxígeno (DO₂) y el consumo de oxígeno (VO₂) en ocasiones causando saturación

de oxígeno venosa central baja (ScvO₂) e incremento en el lactato. Al guiar la reanimación de los pacientes sépticos mediante estos parámetros (lactato y ScvO₂) se requiere la presencia de un catéter venoso central (CVC) (con riesgo de complicaciones) por lo que se ha cuestionado la utilidad de los mismos de manera aislada para la reanimación teniéndose en cuenta nuevas opciones como la ECO que no es invasiva, puede ser a la cabecera del paciente y además de predecir respuesta a volumen ayuda a valorar la función sistólica y diastólica²¹.

En la actualidad existen múltiples técnicas no invasivas de imagen para la evaluación de la función sistólica del VI como la resonancia magnética cardíaca (RMC), la tomografía computarizada multicorte cardíaca (TAC_{mc}), la ventriculografía isotópica (*Vist*), ECO, entre otros. La mayoría de los métodos convencionales presenta baja sensibilidad para la valoración exhaustiva de la contractilidad miocárdica ya que no detectan pequeños cambios de contractilidad o alteraciones de manera precoz, lo que representa múltiples limitaciones para utilizarlos en pacientes hospitalizados en las áreas críticas²².

En las últimas décadas el uso de ECO ha presentado gran auge en las áreas de cuidados críticos ya que es una medición no invasiva y rápida que se puede realizar a la cabecera del paciente, sin embargo gracias a los parámetros tradicionales como la FEVI ($[FEVI = ((LVEDV - LVESV) / LVEDV) \times 100]$) (tomada como valor anormal <52% en hombres y <54% en mujeres) que es una medida imperfecta ya que depende tanto de la contractilidad como de las condiciones de carga del VI, en pacientes con SCM ha demostrado poca aplicabilidad y valor pronóstico²³, por lo que en la actualidad se debe mantener su interpretación con reservas. En el 2014 se realizó un metanálisis que incluyó a 585 estudios, encontraron que la FEVI disminuida tenía una sensibilidad del 52% (IC 95% 29-73%) y una especificidad del 63% (IC 95% 53-71%) para la mortalidad, por lo tanto no era predictor de mortalidad sensible o específico²⁴. Si bien se siguen realizando estudios que incluyen la valoración de FEVI en pacientes con sepsis, como en el 2017 Boissier et al los cuales demostraron una relación inversa entre FEVI y RVS en pacientes sépticos²⁵.

Se han propuesto otros parámetros ecocardiográficos los cuales en ciertos pacientes pueden ser útiles para la valoración de la función sistólica del VI como: la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo (STRAIN-LS), deformación global del ventrículo izquierdo (STRAIN-GLS), deformación radial (STRAIN-R), deformación circunferencial del ventrículo izquierdo (STRAIN-CS) y la torsión (t).

2. Marco teórico.

Las fibras miocárdicas (FM) se encuentran distribuidas con diferente orientación en los distintos segmentos ventriculares, tienen propiedades de cambio de tamaño y forma constante. Durante la contracción normal la FM puede cambiar su tamaño simultáneamente en varias direcciones creando vectores de deformación de forma tridimensional²⁶.

En ECO se puede decir que existen 3 patrones de deformación miocárdica durante la sístole: a) longitudinal (se refiere al acortamiento base-ápex), b) circunferencial (las fibras se acortan en el sentido de la circunferencia de la cavidad) y c) radial (se refiere al engrosamiento del epicardio hacia endocardio, las fibras tienden a converger hacia un punto en el centro del ventrículo)²⁷. Además de la deformación mencionada durante esta fase el VI presenta rotación y torsión (el ápex gira en una dirección y la base gira en dirección contraria)^{28,29}. Durante la diástole el musculo cardiaco en condiciones normales presenta desplazamientos opuestos a los de la sístole, en esta fase la fibra retorna a su estado original o basal.

Estos desplazamientos y deformaciones de la fibra miocárdica pueden estudiarse mediante diferentes métodos como la RM (estándar de oro) y el speckle tracking (STE) para obtener: la deformación longitudinal del ventrículo izquierdo (STRAIN-LS), deformación global del ventrículo izquierdo (STRAIN-GLS), deformación radial (STRAIN-R), deformación circunferencial del ventrículo izquierdo (STRAIN-CS) y la torsión (t). El método STE se ha comparado con los datos que se obtienen mediante RM tanto en segmentos miocárdicos normales como anormales obteniendo muy buena correlación ($r= 0,87$, $p < 0,001$), validando este método ecocardiográfico³⁰. Es una técnica relativamente nueva ya que fue desarrollada en el año 2004. Está basado en imágenes de ECO bidimensional, archivadas en formato digital (llamado también estudio "off line")^{31,32}, es capaz de detectar pequeñas diferencias en la texturas similares a "huellas" de cada segmento miocárdico diferenciando claramente un segmento de otro, una vez que se detecta la "huella" de un segmento miocárdico, se le puede rastrear (tracking) y medir en múltiples momentos del ciclo cardiaco y así calcular su estiramiento o deformación a partir de un punto cero fijado previamente, generando vectores de movimiento y curvas de deformación³³⁻³⁵.

STRAIN miocárdico.

The European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) y American Society of Echocardiography (ASE) estandarizaron las técnicas del análisis de la deformación miocárdica usando imágenes de ECO bidimensional y speckle tracking³⁶. La medición mediante doppler tisular (IDT) requiere imágenes ecocardiográficas 2D de excelente calidad con una visualización óptima del tejido miocardico y el borde del endocardio ya que depende del ángulo, tiene una relación señal-ruido relativamente baja y requiere experiencia considerable para la interpretación

correcta. Por el contrario, la ECO mediante el método STE no depende del ángulo y tiene menos variación interobservador ya que utiliza un algoritmo mediante un software el cual extrae el desplazamiento, la velocidad, el SR y la deformación dentro del segmento miocárdico definido mediante el seguimiento de "huellas". Este método está limitado por su dependencia de la calidad de las imágenes ecocardiográficas, puede existir movimiento fuera del plano por el seguimiento inadecuado del movimiento 3D del corazón, el sombreado acústico, las reverberaciones y en comparación con el IDT utiliza tasas de cuadro más bajas (50 a 90 cuadros /s) lo que disminuye su precisión. A pesar de estas limitaciones el STE es una técnica más simple, más reproducible e independiente del ángulo la cual sirve como la mejor opción para evaluar la función miocárdica regional en la terapia intensiva³⁷.

Las mediciones se deben realizar por separado para calcular cada uno de los tipos de deformación. El strain longitudinal y la torsión se estudian desde proyecciones apicales (cuatro, dos cámaras y eje largo apical), mientras que el strain radial y circunferencial se estudian en eje corto paraesternal izquierdo en un corte que usualmente se hace a nivel de los músculos papilares³⁸.

El strain longitudinal, mide la deformación en el sentido base-ápex de la cavidad (acortamiento de la cámara): la longitud final de la cavidad o sistólica es menor que la longitud inicial o diastólica, por lo que el porcentaje de la deformación es negativo³⁹.

El porcentaje de cambio de tamaño de la fibra se obtiene mediante la longitud de la fibra durante su máximo estiramiento (L1) - tamaño de la fibra en reposo (Lo) entre tamaño de la fibra en reposo (Lo)⁴⁰⁻⁴², dígame:

$$S = L1 - Lo / Lo$$

Durante la sístole el VI también se acorta en dirección circunferencial por lo que resulta en porcentaje de tensión circunferencial negativa. Por el contrario, el engrosamiento radial hace que la longitud sistólica sea mayor que la longitud inicial o diastólica por lo que la tensión radial es positiva.

El strain y el SR pueden ser evaluados en cada región del ventrículo estudiado (strain regional) y el promedio de estos valores representa el strain longitudinal global (refleja la función ventricular global) siendo el más estudiado clínicamente. En condiciones normales el valor de la tensión longitudinal global promedio de 17 segmentos vistos desde proyecciones apicales se expresa en porcentaje de cambio de tamaño⁴⁰, debe ser más negativo que -18%. Desde el 2009 se sabe que en la mayoría de la población adulta se encuentra entre -18 y -25%. Mientras que el valor promedio del strain radial en adultos es normal >45%, siendo positivo por el aumento del grosor durante la sístole⁴³. En el año 2013 T. Yingchoncharoen y colaboradores publicaron un metanálisis de 24 estudios que reportó valores

normales para GLS entre -15,9% a -22,1% (promedio, -19,7%; IC 95%: -18,9% a -20,4%), así mismo investigadores del estudio Framingham reportaron valores de referencia por sexo del GLS en adultos sanos sin evidencia de enfermedades cardiovasculares de -14,4% a -17,1% en mujeres y -14,4% a -15,2% en hombres.^{44,45}

Se han descrito efectos de la edad en la deformación miocárdica pero aún sigue siendo motivo de controversia. Estudios como el de Kuznetsova T et al en el 2008, Dalen H et al en el 2010 y Sun JP et al 2013⁴⁶⁻⁴⁸ se mostró una reducción de los valores de strain con el avance de la edad, siendo el STRAIN-LS menos negativo, el STRAIN-CS más negativo mientras que el STRAIN-R se mantenía inalterado. Fonseca et al en el 2003 utilizaron un marcador tisular con RM tridimensional comparando adultos sanos según la edad, se observaron valores de STRAIN-LS y STRAIN-CS menos negativos en los ancianos.⁴⁹

El strain rate (SR) es la derivada temporal de la deformación y se define como el cambio en la deformación por unidad de tiempo, utiliza la unidad seg^{-1} . Si conocemos la velocidad inicial (V_0) así como la velocidad final (V_1) a las cuales se deforma dicha strain longitudinal entre los dos puntos y corregirlo por la longitud de la fibra: $V_0 - V_1 / L_0$ obteniendo de esta manera el SR.²⁸

$$\text{SR} = V_0 - V_1 / L_0$$

En cuanto al SR longitudinal en condiciones normales en un adulto el valor promedio es 1 seg^{-1} y el SR radial el valor promedio es $2,45 \text{ seg}^{-1}$.^{43,50}

Limitaciones en la evaluación de la deformación del miocardio (STRAIN)

Existen ciertos factores que pueden influenciar la deformación del miocardio ya que refleja directamente la interacción entre la contractilidad y las condiciones de carga del miocardio.

-Postcarga / precarga.

En un estudio en modelos animales (21 cerdos) en el 2009 se demostró que el STRAIN-LS y el SR se redujeron cuando aumentó la postcarga (strain longitudinal (de -24.2 ± 3.2 a $-12.1 \pm 5.5\%$, $P = 0.001$) y SR (de -2.3 ± 0.8 a $-1.3 \pm 2.4 \text{ s}^{-1}$), $P = 0.034$), mientras que la precarga aumentada aumentó el STRAIN-LS y el SR respectivamente (de -26.4 ± 10.3 a $-38.1 \pm 14.3\%$, $P = 0.006$) y SR (de -2.3 ± 0.9 a $-4.22 \pm 1.8 \text{ s}^{-1}$, $P = 0.002$) mediante el mecanismo de Frank Starling.⁵¹ En otro estudio realizado en el 2012 en ratones se demostró que la STRAIN-R y STRAIN-CS son sensibles a los cambios en la poscarga, mientras que la SR es una medida que está menos influenciada por alteraciones en la precarga y poscarga.⁵²

-Contractilidad: Frecuencia cardíaca.

Se realizó un estudio en 20 cerdos los cuales se dividieron en grupos y se sometieron a estimulación auricular (120-180 / min, n = 7), infusión de dobutamina (DI: 2,5-20 microg / kg / min, n = 7) o infusión de esmolol con estimulación posterior (EI: 0,5 +/- 0,15 mg / kg / min con estimulación 120-180 / min, n = 6). Se evaluó el STRAIN el cual correlacionó linealmente con la FEVI ($r = 0,87$; $p < 0,0001$). SR puede reflejar la función contráctil regional, mientras que el STRAIN reflejo los cambios en la geometría ventricular. En este estudio se concluyó que para la ECO de estrés cuantitativa el SR es mejor en la cuantificación de los cambios en la función contráctil.⁵³ En otros estudios posteriores se ha demostrado que el STRAIN también está relacionado con la frecuencia cardíaca y que el STE puede ser un método viable y útil para valoración cardíaca.⁵⁴

Propias de la técnica.

Este método tiene ciertas limitaciones a pesar de que la técnica es muy precisa, no está exenta de cierta variabilidad intra e interobservador.⁵⁵ En el año 2009 Isabel Rodríguez y col realizaron un estudio para determinar valores normales de GLS y SR en 105 sujetos sanos entre 18 y 60 años donde se encontraron con variabilidades del observador y entre observadores moderados pero susceptibles de mejora.⁵⁶ Existen limitaciones intrínsecas a las imágenes ya que requieren de buena ventana apical, se podrían utilizar imágenes tridimensionales para la valoración pero no siempre se cuenta con ellas y tienen una resolución temporal y espacial menor. La limitación más importante en las técnicas de seguimiento es la estabilidad temporal de los patrones de seguimiento ya que las “huellas” no son estables temporalmente (por el movimiento del plano de paso, cambios fisiológicos de las estructuras del tejido vivo y cambios de los ángulos el tejido en movimiento y el haz ultrasónico).⁵⁷

Aplicaciones clínicas del STRAIN en pacientes con sepsis.

En el año 2014 Landesberg et al. Realizaron un estudio en Israel con 225 pacientes en los primeros días de sepsis grave o choque séptico, evaluados mediante ecocardiograma y mediciones de troponina-T de alta sensibilidad, como objetivo secundario se encontró asociación entre la tensión diastólica medida por la tensión longitudinal, la onda de llenado diastólico temprano y la mortalidad hospitalaria (prueba de Wald $\frac{1}{4}$ 6,6; $p = 0,02$). No se logró demostrar que GLS fuera un predictor independiente de mortalidad en pacientes con sepsis grave y choque séptico (odds ratio: 1,16; $p = 0,66$) y tampoco lograron evaluar la interacción entre los factores de riesgo clínico y las variables ecocardiográficas ya que se evaluaron por separado.⁵⁸

En el mismo año se publicó un estudio realizado por Orde et al., en Estados Unidos de agosto del 2007 a enero 2009, prospectivo observacional, incluyó a 60 pacientes con sepsis severa y choque séptico a los cuales se les realizó ECO transtorácica dentro de las primeras 24 horas. La mortalidad general fue del 33% a los 30 días y 48% a los 6 meses. Se obtuvo que mediante métodos convencionales existía una

infraestimación de la disfunción del VD 32% vs 72% evaluado con STE, así como la disfunción del VI 33% vs 69% evaluado con STE vs FEVI. La distensión longitudinal de la pared libre RV se asoció moderadamente con la mortalidad a los seis meses (OR 1,1, intervalo de confianza del 95%, IC, 1,02-1,26, $p = 0,02$, área bajo la curva, AUC, 0,68). Concluyeron que la disfunción del VD es desenmascarada por STE, especialmente cuando es grave y se asoció con una alta mortalidad en pacientes con sepsis grave o choque séptico. La disfunción del VI en este estudio no se asoció con los resultados de supervivencia. No demostró una diferencia estadísticamente significativa en el GLS del VI entre los sobrevivientes a los 30 días o 6 meses y los no sobrevivientes; sin embargo, la tensión de pared libre de RV fue mejor en sobrevivientes que en no sobrevivientes 19% vs 16%; $P=0.02$).⁵⁹

En el estudio de De Geer et al en Suecia, en una cohorte de 50 pacientes con choque séptico al día del ingreso en el periodo de octubre del 2012 a septiembre del 2014, hubo una fuerte correlación y colinealidad de GLS con FEVI, la velocidad del movimiento anular mitral (\dot{e}) y el péptido natriurético pro-cerebro amino-terminal (NT-proBNP) (Spearman's ρ -0.70, -0.53 y 0.54, y $R(2)$ 0.49, 0.20 y 0.24, respectivamente) pero no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de GLS entre los pacientes sobrevivientes y no sobrevivientes (19% frente a 17,4%; $P=11$) así como tampoco pudo predecir mortalidad.⁶⁰

En estudios posteriores publicados también en el año 2015 se mostró una fuerte asociación de GLS con mortalidad en pacientes con sepsis como en el estudio de Chang et al realizado en Taiwán, fue un estudio prospectivo observacional, realizado de enero del 2011 a junio 2013 con una cohorte de 111 pacientes con diagnóstico de choque séptico. Reportaron mortalidad en UTI de 31.5% y hospitalaria de 35.1%, no hubo diferencias significativas como en estudios previos en la FEVI de los no sobrevivientes y los sobrevivientes. Los no sobrevivientes tuvieron GLS menos negativos que los de los sobrevivientes (peor función sistólica del VI), por lo que fue un adecuado predictor independiente de mortalidad en UTI y hospitalaria (razón de riesgo 4.34, $p \leq 0.001$ y razón de riesgo 4.21, $p \leq 0.001$, respectivamente). Tomando como punto de corte de GLS -13%, mejor sensibilidad y especificidad, área bajo la curva [AUROC]: 0,79).⁶¹

Palmieri et al realizaron un estudio e Italia de octubre del 2012 a abril del 2015, prospectivo observacional, en pacientes sépticos y con choque séptico, con una cohorte de 115 pacientes, a diferencia del estudio de Chang WT et al se utilizó el punto de corte como normal ($< -14\%$). Encontraron alteraciones en GLS del VI mayores en los pacientes no sobrevivientes a los 7 días y 28 días (-9,1% frente a -10,8%; $p < 0,05$), a pesar de que no hubo diferencias en la FEVI entre las 2 cohortes.⁶²

En el estudio de Michael J. Lanspa en el 2015 se determinó la asociación entre la ScvO₂ y el STRAIN longitudinal anormal, lo clasificaron en mayor que -17% como anormal y mayor que -10% como severamente anormal. Incluyeron 42 pacientes de manera prospectiva, de los cuales el 60% de estos tenían STRAIN longitudinal anormal y 16% gravemente anormal, concluyeron que el STRAIN longitudinal se asocia con baja ScvO₂ (coeficiente lineal -1.05, p = 0.006, odds ratio 1.23 para ScvO₂ <60%, p = 0.016). Los pacientes con STRAIN gravemente anormal tenían ScvO₂ significativamente menor (56.1% vs. 67.5%, p <0.01) y lactato superior (2.7 vs. 1.9 mmol / dl, p = 0.04). Proponiendo que podría ser un sustituto no invasivo de la adecuación del DO₂ durante la sepsis grave temprana o el shock séptico.⁶³

En el año 2016 se publicó un estudio de casos y controles en UTI en pacientes con diagnóstico de choque séptico, se les realizó ECO transtorácica a todos los pacientes dentro de las 24 horas posteriores al diagnóstico y se realizó un nuevo ecocardiograma de reevaluación en el grupo de estudio de los pacientes en el momento de la recuperación. Se comparó este grupo con pacientes sépticos sin choque, excluyendo pacientes con otras causas de MD. El grupo de estudio tuvo un mayor grado de MD medida por GLS (-14.5% vs -18.3%, P <0.001), y la deformación del miocardio difirió en el diagnóstico y la recuperación (-14.5% vs -16.0%, P = 0.010). Las mediciones ecocardiográficas convencionales como la FEVI (59% en el grupo de estudio frente a 61% en el grupo de control, P = 0,169) no difirieron entre los dos grupos. Los pacientes con choque séptico tenían más disfunción del VI, medida por GLS, que los controles emparejados con sepsis pero sin choque.⁶⁴

Zaky et al. Incluyeron 54 pacientes, no asociación el GLS del VI como objetivo principal del estudio. Sin embargo, la reducción del GLS o LVS sistólico del segmento anterior basal se asoció con mortalidad intrahospitalaria, los pacientes con TMAD reducida se asociaron con mayor riesgo de mortalidad pero no fue estadísticamente significativo. El GLS del VI se asoció con una menor FEVI. La reducción de TMAD global se asoció con GLS global y segmentario reducido. Concluyen que la ECO con el método ST se puede realizar de manera factible en pacientes con sepsis pero se necesitan más estudios para evaluar la capacidad de estos nuevos índices para predecir los resultados en supervivientes y no sobrevivientes, teniendo en cuenta que los segmentos apicales se excluyeron de su análisis de deformación, por lo que la interpretación de estos resultados es algo complicada.⁶⁵

De Geer et al en otro estudio en el 2015 encontraron que GLS del VI es la medida más reproducible para evaluar la función cardíaca en pacientes con choque séptico, con coeficientes de correlación para la variabilidad inter e intraobservador de 0,91 (0,74-0,95, p <0,001) y 0,89 (0,55-0,97). p = 0.002), respectivamente.⁶⁶

Pero en términos de factibilidad para la realización de STE en pacientes sépticos, los diferentes estudios mencionados han informado tasas de exclusión por mala calidad de imagen desde 1.5 al 20%.⁶⁷

Hasta el momento existen resultados contradictorios sobre la aplicabilidad de los nuevos parámetros ecocardiográficos como el GLS o el CS del VI obtenidos mediante STE para la predicción de mortalidad a corto y largo plazo o días de estancia intrahospitalaria, estos datos han aumentado el interés en el uso de esta nueva técnica a pesar de que la asociación con la mortalidad en pacientes con sepsis también parece estar modificada por la gravedad de la enfermedad.

Correlación del STRAIN en pacientes con sepsis y escalas pronósticas.

El GLS es directamente proporcional a varios marcadores de gravedad como el incremento en valores de SOFA, nivel de troponinas, elevación de péptidos natriuréticos, lactato sérico y baja de ScvO₂, independientemente de los valores de FEVI.^{58,64,68-70}

En el estudio de Chang et al en el 2015 también se realizó un análisis de regresión de Cox que reveló que las puntuaciones más altas de APACHE II y GLS menos negativas eran predictores independientes de mortalidad en la UTI y el hospital. Determino que el GLS agrega información pronóstica al APACHE II, la combinación de GLS y el puntaje APACHE II tiene un valor aditivo en la predicción de mortalidad en UTI y hospitalaria y el GLS puede ayudar en la identificación temprana de pacientes con choque séptico de alto riesgo en la UTI.⁶¹

En el estudio de Innocenti et al, se evaluó el valor pronóstico a corto plazo del rendimiento sistólico del VI, evaluado a través de la FEVI y GLS VI en las primeras 24 horas, en 147 pacientes con diagnóstico de sepsis, se realizó una estratificación de acuerdo con los terciles de SOFA evaluados en el momento del ecocardiograma (G1: puntaje de SOFA <5; G2: puntaje de SOFA de 5-7; G3: puntaje de SOFA > 7). Usando seguimiento el día 7. LVEF y GLS son comparables entre los tres grupos (ambos $p > 0.1$). Se encontró que la puntuación SOFA se correlaciona bastante con mortalidad (AUC 0.635, $p = 0.037$), FEVI baja tiene menor correlación (AUC 0.35, $p = 0.022$) y valores menos negativos de GLS (AUC 0.73, $p = 0.001$). También al análisis multivariado de mortalidad al día 7 es mayor al tener GLS menos negativo (mejor indicativo de peor disfunción sistólica, HR 1,22 /%, $p = 0,005$) y por puntuación SOFA creciente (HR 1,22 / unidad, $p = 0,010$), mientras que la FEVI, ajustada por edad y puntaje de SOFA, no ingresa al modelo. La evaluación de la función sistólica del VI mediante GLS predice el pronóstico a corto plazo, independientemente de SOFA.⁶⁸

Usos del STRAIN en otros ámbitos clínicos.

La ECO por STE se ha aplicado cada vez más en la práctica clínica no solo en la terapia intensiva sino también en oncología, anestesiología,³⁷ cardiología y neumología.

En el 2011 se realizó un estudio en 43 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama valorando la cardiotoxicidad (CT) asociada con antraciclinas (AC) y

trastuzumab (TRZ). De estos 9 pacientes (21%) desarrollaron cardiotoxicidad (1 a los 3 meses y 8 a los 6 meses). Se observó una disminución en la tensión longitudinal y radial desde el inicio hasta los 3 meses y así como la troponina sérica fueron predictores independientes del desarrollo de cardiotoxicidad temprana.⁷¹ Se realizó un estudio retrospectivo en 95 pacientes con cáncer de mama HER-2 agresivo y manejo con AC y trastuzumab TRZ (combinación muy utilizada ya que es altamente efectiva, con riesgo muy alto de CT reversible). Se concluyó que el GLS en el momento del diagnóstico de cardiotoxicidad se asocia con recuperación posterior de la FEVI y puede ser útil para la estratificación del riesgo y para guiar el tratamiento.⁷²

Se realizó una revisión de pacientes tratados con antraciclinas, taxanos y trastuzumab, en total evaluaron 8 estudios (452 pacientes), en 6 de ellos se observó que la caída precoz del GLS (por STE) de un 10% - 15% predijo el desarrollo de CT (definida como caída de la FEVI asintomática/sintomática) con un punto de corte de entre 8,3%-14,6% (IC 95%).⁷³

Existen estudios sobre la importancia pronóstica del GLS y SR luego de un infarto agudo al miocardio, uno de ellos es el de Antoni et al en el 2010 donde demostraron que los pacientes que tenían GLS mayor de -15,1% y SRI mayor de -1,06 s⁻¹ tenían cinco veces más riesgo de presentar eventos cardiovasculares adversos a un año, siendo mejores parámetros que la FEVI y el índice de movimiento sistólico de la pared.⁷⁴ En un metaanálisis de Kalam et al se incluyeron 16 artículos publicados (5721 adultos), con afecciones cardíacas subyacentes como insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, enfermedad cardíaca valvular y entre otras enfermedades cardíacas. La mortalidad se asoció de forma independiente con cada cambio en el valor absoluto de GLS basal (HR 0,50; IC del 95%: 0,36 a 0,69; p <0,002) y menor con la FEVI (HR 0,81; IC del 95%: 0,72 a 0,92; p = 0,572) por lo que se encontró que GLS fue un mejor predictor de resultados adversos, incluida la mortalidad, en pacientes con insuficiencia del VI y otras enfermedades cardíacas.⁷⁵

En los pacientes con síndrome metabólico también se puede observar una disminución del GLS a pesar de una FEVI normal, independiente de otros factores de riesgo cardiovascular, siendo datos relevantes ya que la identificación precoz de enfermedades cardiovasculares subclínicas puede ayudar a identificar a los individuos con mayor riesgo y mejorar los resultados clínicos en el síndrome metabólico.⁷⁶⁻⁷⁸

3. Planteamiento del problema:

La sepsis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la UTI y al presentar SMC (desarrollada por al menos un tercio de los pacientes) empeora el pronóstico de los mismos.

La SMC fue recientemente definida como la disfunción sistólica o diastólica del VI o del VD de nuevo inicio evidenciado por ECO en pacientes con diagnóstico de sepsis, siendo de etiología multifactorial, con capacidad de reversibilidad e impulsada por una cascada de procesos celulares y moleculares. A pesar de eso se considera necesario el establecimiento de una definición más estandarizada y objetiva de la SMC ya que aún no se cuenta con criterios formales de diagnóstico. Desarrollarlos y realizar nuevos estudios basados en ellos deberían ser una de las prioridades para futuras investigaciones, así como la adopción de protocolos de estudio más uniformes entre los grupos de investigación para la comprensión de las diferencias en los requisitos de tratamiento para los pacientes.

Uno de los objetivos principales en el tratamiento de los pacientes con sepsis es la optimización de la función hemodinámica. Al optimizar el funcionamiento cardiovascular en etapas tempranas se restaura la perfusión adecuada lo cual promueve el RV de manera más rápida a la función fisiológica normal. Las medidas más comúnmente usadas para la valoración de la precarga son PVC y VCI, así como los valores para estimar un adecuado DO_2 y VO_2 como el lactato y la $ScvO_2$, dichas mediciones proporcionan información limitada sobre la función cardíaca subyacente y para su obtención requieren de métodos invasivos como la colocación de catéter venoso central. Al no tener una valoración adecuada de la función cardíaca los pacientes con SMC pueden presentar mayor riesgo de sobre reanimación con líquidos ya que probablemente necesiten apoyo con algún inotrópico.

Aun en la actualidad los métodos óptimos empleados para alcanzar una perfusión sistémica adecuada permanecen controversiales. La mayoría de los métodos convencionales presenta baja sensibilidad para la valoración exhaustiva de la contractilidad miocárdica ya que no detectan pequeños cambios de contractilidad o alteraciones de manera precoz, sobretodo representan múltiples limitaciones para utilizarlos en pacientes hospitalizados en áreas críticas.

En las últimas décadas el uso de ECO ha tenido gran auge ya que es una medición no invasiva y rápida que se puede realizar a la cabecera del paciente, se han propuesto parámetros ecocardiográficos que en ciertos pacientes pueden ser útiles para la valoración de la función sistólica del VI como: el STRAIN-GLS y el STRAIN-CS. A pesar de eso las implicaciones pronósticas de los hallazgos ecocardiográficos aún son muy aislados y existen datos contradictorios de la literatura existente.

Por tal motivo en este estudio se propone la importancia de conocer la asociación del el STRAIN-GLS y el STRAIN-CS con la mortalidad en los pacientes con sepsis en la UTI.

4. Justificación:

Existe evidencia controversial sobre el uso de la deformación global longitudinal para la detección de manera temprana de la miocardiopatía por sepsis así como para el seguimiento de los pacientes, por otro lado aún no existe evidencia del uso de la deformación circunferencial para detectar la misma.

En el centro médico ABC se reciben múltiples ingresos de pacientes sépticos aproximadamente una cifra de 420 pacientes anuales, siendo una de las patologías con mayor mortalidad. Al contar con una herramienta para detectar de manera temprana la miocardiopatía ocasionada por sepsis creemos que podría ayudar en la optimización hemodinámica y mejora de resultados además del establecimiento del pronóstico temprano en pacientes con choque séptico ingresados en la unidad de UTI.

No existe casuística nacional de la relación entre la deformación global longitudinal, la deformación circunferencial y la mortalidad en pacientes con choque séptico en la unidad de terapia intensiva.

5. Objetivos:

5.1 General:

Evaluar la correlación entre el CS del VI y el GLS del VI con mortalidad en pacientes sépticos ingresados en la UTI del centro médico ABC.

5.2 Específicos:

- Valorar la correlación entre los días de estancia hospitalaria, GLS y CS del VI.
- Evaluar prevalencia de la disfunción del VI en pacientes con diagnóstico de sepsis.
- Verificar la capacidad de predicción del punto de corte del GLS VI de -14% y CS VI -15% para mortalidad en pacientes con MD por sepsis, establecidos en otros estudios.
- Determinar factores relacionados con valores de GLS y CS mayores.
- Valorar la asociación entre escalas pronósticas de gravedad, GLS y CS del VI.

6. Hipótesis:

La deformación longitudinal global y la deformación circunferencial del ventrículo izquierdo son los mejores métodos capaces de realizarse a la cabecera del paciente para la detección de manera temprana de la miocardiopatía asociada a sepsis, favorecen la optimización de la función miocárdica y los valores menos negativos se asocian a mortalidad en pacientes sépticos.

7. Material y métodos:

7.1 Tipo de estudio:

Se realizó un estudio transversal prospectivo de cohorte de un centro hospitalario en pacientes con sepsis ingresados en la UTI del centro médico ABC campus santa fe y campus observatorio en la Ciudad de México evaluados de del 1 de enero del 2018 al 31 de julio 2018.

Se les realizo toma de signos vitales, laboratorios completos al momento del ingreso, a las 12 horas y toma de ecocardiograma transtorácica dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis.

7.2 Universo / población en estudio:

Todos los pacientes con diagnóstico de sepsis de acuerdo con los criterios de supervivencia de la sepsis, ingresados en la UTI del centro médico ABC campus santa fe y campus observatorio en la Ciudad de México, evaluados de enero a agosto del año 2018.

7.3 Criterios de selección

7.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes adultos, mayores de 18 años con diagnóstico de sepsis.
- Sepsis se definió de acuerdo con los criterios de supervivencia de la sepsis 3: disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta disregulada del huésped a la infección.
- Choque séptico se definió como: subcategoría de la sepsis en la que las alteraciones circulatorias y del metabolismo celular son lo suficientemente profundas como para aumentar considerablemente la mortalidad.
- Criterios clínicos de sepsis: Infección documentada o sospechada, escala de SOFA > 2 puntos o qSOFA positivo (hipotensión PAS <100 mmHg, escala de coma de gasgow < 13 puntos o taquipnea > 22 respiraciones por minuto).
- La ecocardiografía transtorácica se realizó dentro de las primeras 24 horas de cumplir con los criterios de sepsis. Se obtuvieron imágenes en los planos transversales de músculos papilares y apical de cuatro cavidades con segundo armónico, con alta resolución temporal (60-100 imágenes/s) y señal de ECG de máxima definición. Las imágenes se almacenaron en formato digital para el posterior análisis off-line. Las mediciones y el análisis off – line se realizó por un ecocardiografista certificado perteneciente al staff del hospital.

- Se cuantificó la masa ventricular izquierda, los volúmenes de las cavidades, la fracción de expulsión, función diastólica y las presiones de llenado del VI de acuerdo a las últimas guías de la Sociedad Americana de ecocardiografía⁸², a través de las siguientes mediciones: volumen de la aurícula izquierda a través del método biplanar, velocidad de regurgitación tricuspídea con Doppler continuo, velocidades de las ondas s', e' y a' en la porción septal y lateral del anillo mitral con IDT, así como flujograma transmitral con Doppler pulsado para la determinación de las ondas E y A. Con estas mediciones se evaluó la relación E/e' a través del promedio de la onda e' septal y e' lateral ($E/e' = E/[(e'_{septal} + e'_{lateral})/2]$); así como la relación E/A. La presión sistólica de la arteria pulmonar se obtuvo mediante la sumatoria de la presión transtricuspídea y la estimación de la presión de la aurícula derecha, de acuerdo con la ecuación modificada de Bernoulli.
- Para la medición de la deformidad longitudinal global del VI se adquirió de forma bidimensional las ventanas apical cuatro cámaras, apical dos cámaras y apical tres cámaras durante tres ciclos cardiacos para analizarse posteriormente a través del software Xcelera Phillips.

7.3.2 Criterios de no inclusión:

Pacientes con evidencia de taquiarritmias supraventriculares, embarazo, cardiopatía congénita, miocardiopatía, enfermedad valvular moderada o grave y prótesis valvular, pacientes oncológicos, pacientes que hayan recibido quimioterapia y calidad de imagen insuficiente.

7.3.3 Criterios eliminación:

Pacientes con calidad de imagen insuficiente o que se negaran a participar en el estudio.

7.4 Procedimiento:

1. Se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de sepsis que ingresaron al departamento de medicina crítica del centro médico ABC, en el periodo del 1 de enero del 2018 al 31 de julio 2018.
2. Se obtuvieron los siguientes datos de todos los pacientes al momento del ingreso: registro, nombre, etiología de sepsis, sexo, peso, talla, IMC, edad, temperatura, frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, TAM, ECG, inmunodepresión, Hct, leucocitos, Na, K, Cr, lesión renal aguda, pH, Fio2, Pao2, Gradiente A/a, APACHE II, tipo de ingreso, diagnósticos de ingreso, cáncer, VIH, presión sistólica, VMNI, VMI, BUN, uresis, HCO3, bilirrubinas, SAPS II, requerimiento de vasopresores, dosis de los vasopresores, requerimiento de inotrópico, plaquetas, PaO2/Fio2, SOFA, días de estancia en la unidad, Defunción, DM2, HAS, FA, tabaquismo, alcoholismo, hepatopatía, cardiopatía isquémica, EPOC, PVC, Hb, contenido capilar de CO2, contenido arterial de O2, contenido venoso de O2, diferencia, extracción, delta de CO2, delta /delta, lactato, lactato a las 12 hrs, saturación venosa, saturación venosa las 24 horas.
3. Se realizó el ecocardiograma durante las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis con un ecocardiógrafo marca Philips CX50 y un transductor de 2,5-4 MHz. Se obtuvieron imágenes en los planos transversales de músculos papilares y apical de cuatro cavidades con segundo armónico, las imágenes se almacenaron en formato digital para posterior análisis off-line. Las mediciones y el análisis off – line se realizaron un solo ecocardiografista certificado.
4. Se cuantifico la masa ventricular izquierda, los volúmenes de las cavidades cardiacas, la fracción de expulsión, la función diastólica y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo de acuerdo a las guías de la ASE⁸², a través de las siguientes mediciones: volumen de la aurícula izquierda a través del método biplanar, velocidad de regurgitación tricuspídea con Doppler continuo, velocidades de la ondas s', e' y a' en la porción septal y lateral del anillo mitral con IDT, así como flujograma transmitral con Doppler pulsado para la determinación de las ondas E y A. Con estas mediciones se evaluó la relación E/e' a través del promedio de la onda e' septal y e' lateral ($E/e' = E/[(e'_{septal} + e'_{lateral})/2]$); así como la relación E/A. La presión sistólica de la arteria pulmonar se obtuvo mediante la sumatoria de la presión transtricuspídea y la estimación de la presión de la aurícula derecha, de acuerdo con la ecuación modificada de Bernoulli.
5. Para la medición de la deformidad longitudinal global del ventrículo izquierdo se adquirió de forma bidimensional las ventanas apical cuatro cámaras, apical dos cámaras y apical tres cámaras durante tres ciclos cardiacos para analizarse posteriormente a través del software Xcelera Phillips.

6. Se registraron los siguientes datos en la base de datos: LVEDV, LVEF, S´med, e´med, a´med, s´lat, e´lat, a´lat, E, A, E/A, E/a´, FACVD. TAPSE, disfunción diastólica, S´VD, GLS, strain circunferencial, TIV, DD, PP, DS, MVI, GPR, GIT, PSAP, Vmax IT, VAI.

7. Todos los pacientes ingresados fueron manejados mediante reanimación temprana manteniendo los siguientes objetivos:

- a. PVC 0-5 mmHg.
- b. TAM > 65 mmHg.
- c. Uresis > 0.5 ml/g/h.
- d. ScvO2 >70%.
- e. Depuración de lactato.

8. Se realizó el análisis de las variables.

7.5 Variables:

- a. Demográficas: sexo, edad, fecha de ingreso y egreso hospitalario.
- b. Clínicas: sitio de sepsis, muerte.
- c. Hemodinámicas: FC, TAS, TAM, PCP, PVC, SVO2, SVO2 a las 24 horas, lactato, lactato a las 12 horas.
- d. Ecocardiográficas: LVEDV, LVEF, S´med, e´med, a´med, s´lat, e´lat, a´lat, E, A, E/A, E/a´, FACVD. TAPSE, disfunción diastólica, S´VD, GLS, strain circunferencial, TIV, DD, PP, DS, MVI, GPR, GIT, PSAP, Vmax IT, VAI.
- e. Gravedad: SOFA, APACHE, SAPSII.

7.6 Análisis estadístico:

- Se utilizó estadística descriptiva para las variables numéricas que incluyeron medidas de tendencia central y dispersión, mediana y rangos intercuartilares (RIQ).
- Las variables categóricas fueron representadas como frecuencias absolutas y relativas.
- La prueba de hipótesis para variables lineales fue U de Mann-Whitney; para variables categóricas se hizo prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher si la frecuencia fue igual o menor a 5.
- Se realizó análisis de sensibilidad y especificidad y representación gráfica usando curvas ROC para encontrar puntos de corte capaces de discriminar mortalidad.
- Los puntajes de variables y sus ítems fueron incluidos en la construcción de modelos de regresión logística y fueron representados como razón de momios con intervalos de confianza del 95%.
- Se buscó la correlación entre variables hemodinámicas (PVC y TAM) con el GLS y CS utilizando la r de Pearson.
- Todas las pruebas de hipótesis tuvieron un error alfa ajustado para una $p < 0.05$.
- La paquetería estadística utilizada fue STATA SE (Data Analysis and Statistical Software) 13.1 y el software SPSS (Statistical Package for the Social Science).

7.7 Implicaciones éticas:

El presente estudio cumple los lineamientos mencionados en:

- El comité de ética e investigación del centro médico ABC.
- La declaración de Helsinki
- Ley general de salud.
- Reglamento de la ley general en materia de investigación en salud donde se considera este tipo de estudios como: Investigación sin riesgo.
- Requiere de consentimiento por parte del paciente o familiares, al ingreso a terapia intensiva.
- Es una muestra confidencial.

8. Resultados

8.1 Características generales

Se incluyeron datos de 30 pacientes, 17 del sexo masculino (56.7%), mediana de edad de 68.5 años (RIQ 56 - 84), mediana de estancia intrahospitalaria de 12 días (RIQ 7-17). La etiología de la sepsis en orden de frecuencia fue pulmonar en 15 pacientes (50%), abdominal en 12 (40%) y urinario en 3 (10%). Del total, 7 pacientes fallecieron (tasa de defunción de 23.3%). Entre estos pacientes, la puntuación media de: APACHE II fue de 16.1 puntos, SAPS fue de 30 puntos y SOFA de 9.3 puntos. La duración media de estancia en UCI fue de 19.1 días (3-185 días).

Valorado de manera independiente por CS se encontró que el 36% de la población presento disfunción sistólica del VI mientras que valorado por GLS se obtuvo el 40% de la población. (Figura 1a y b)

Los pacientes evaluados se clasificaron en dos grupos: los no sobrevivientes y los sobrevivientes, al comparar los grupos, no hubo diferencias demográficas significativas, se observó una diferencia de proporciones en el número de pacientes con diabetes, pero el resto de las características generales fue similar entre los grupos (Tabla 1).

En comparación con los sobrevivientes, los que no sobrevivieron fueron en su mayoría ingresos de tipo médicos, con sepsis de etiología respiratoria o abdominal y tuvieron puntajes SAPS II arriba de 42.

8.2 Mediciones ecocardiográficas

Al hacer la revisión de las medidas ecocardiográficas en pacientes con sepsis que sobrevivieron contra los no sobrevivientes se observaron diferencias en medianas de PSAP, VAI, CS Y GLS.

No hubo diferencias significativas en la FEVI, LVEDV, E, A, E/A, E/e, VAI o la FACVD (Tabla 2, Figura 2a y 1b).

Se encontro 1 paciente con FEVI reducida (< 50%) en el grupo de los no sobrevivientes, el cual exhibio GLS y CS menos negativos. Por el contrario, entre los pacientes con FEVI preservada (> 50%), los no sobrevivientes exhibieron GLS

y CS reducidos. Entre el grupo de pacientes con FEVI conservada, 5 pacientes tenían LV hipercinéticos (FEVI mayor que 70%). Sin embargo, el número limitado de pacientes puede conducir a diferencias no significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes.

Existen algunas variables hemodinámicas, como la PVC, la Fc y la TAM que pueden alterar la función sistólica del VI, en este estudio se evaluaron los pacientes ya reanimados con TAM > 70mmHg, sin evidencia de taquicardia al momento del ecocardiograma. Se realizó una correlación entre las variables hemodinámicas al ingreso y las medidas ecocardiográficas, se encontró una correlación positiva entre la PVC de ingreso y el GLS [PVC y GLS $r= 0.408$, $p=0.027$; PVC y CS $r=0.213$, $p=0.307$. TAM y GLS $r = -0.251$, $p=0.1818$; TAM y CS $r=-0.198$, $p= 0.341$](Figura 3).

8.3 Análisis de curva ROC

Al probar la capacidad para discriminar sobrevivientes contra los no sobrevivientes, se observó que el CS fue marginalmente superior que el GLS APACHE II, SAPS II y SOFA (Tabla 3, Figura 4). Al probar la capacidad de CS GLS para discriminar estancia hospitalaria mayor a 7 días se observó que las medidas ecocardiográficas fueron superiores (Figura 5).

8.4 Capacidad de predicción de los puntos de corte

Se seleccionaron puntos de corte para discriminación de supervivientes contra no sobrevivientes mediante el análisis de sensibilidad y especificidad para las siguientes medidas ecocardiográficas:

- CS ≥ -15.1 (S: 71.43%, E: 83.33%, LR(+) 4.3, LR(-) 0.34) y
- GLS ≥ -15.4 (S:85.71%, E: 73.91%, LR(+) 3.3, LR(-) 0.19).

8.5 Analisis multivariado.

En el análisis multivariado se encontró que un $CS \geq -15.1$ fue predictivo de mortalidad durante la hospitalización en el periodo y población de estudio, ajustado para otras variables ecocardiográficas como FEVI $<55\%$, GLS ≥ -15.4 y confusores como sexo. [RM = 10.23 (IC 95%, 1.01 - 103.2), $p < 0.049$].

En modelos de regresión lineal no se encontraron variables ecocardiográficas predictoras de días de estancia hospitalaria en el periodo y población de estudio.

8.6 Debilidad.

- Es un único centro, hospital de 3 nivel: probable exista sesgo de selección. El tamaño de muestra es muy reducido y por lo tanto el poder para detectar asociación entre mortalidad y algunos factores de riesgo es limitado.
- La ausencia de significancia estadística para algunos factores de riesgo deberá corroborarse con estudios subsecuentes y un mayor tamaño de muestra.
- Al seleccionar más de una variable para la especificación de los modelos con un tamaño de muestra reducido y una baja tasa de defunción, es posible que los modelos estén sobre-ajustados y los estimados (puntuales y de los intervalos de confianza) sean inestables.

8.7 Tablas y figuras.

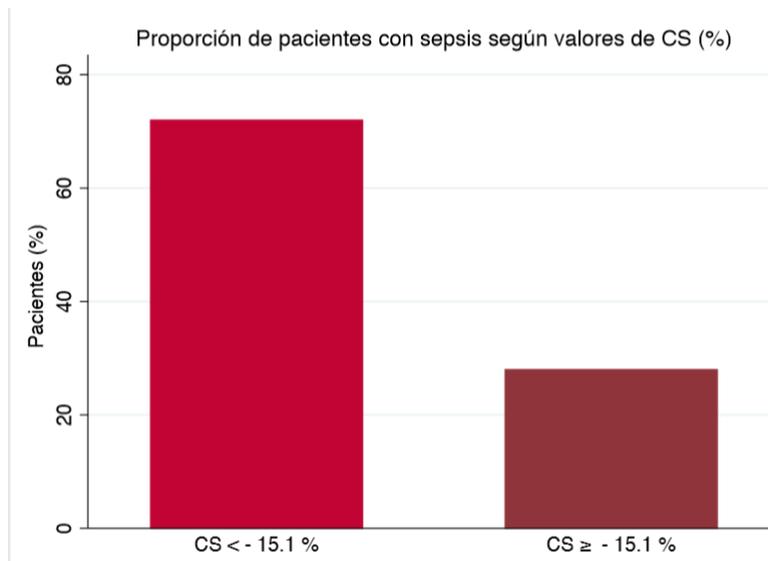


Figura 1 . A: Proporción de pacientes con sepsis según valores de CS (%) pacientes muestra general.

Abreviaturas: : CS: strain circunferencial.

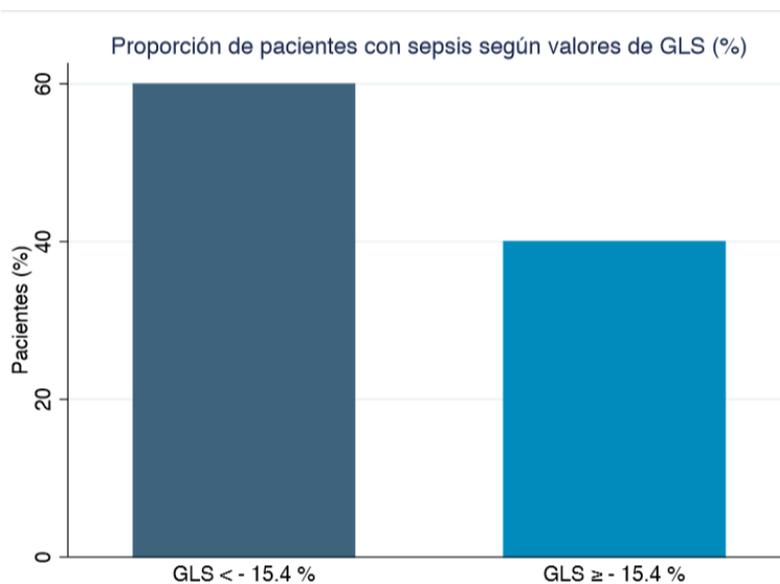


Figura 1 . B: Proporción de pacientes con sepsis según valores de GLS (%)

Abreviaturas: : GLS: strain global longitudinal

Tabla 1: Características basales de pacientes con sepsis admitidos a la unidad de terapia intensiva (UTI).

	Total (n=30)	Mortalidad en UTI		
		no sobrevivientes (n=7)	Sobrevivientes (n=23)	p
Edad en años, mediana (RIQ)	68.5 (24, 84)	76 (65, 84)	67 (47, 68)	0.185
Sexo femenino	13 (43)	4 (57)	9 (39)	0.400
Padecimiento médico	18 (60)	6 (85.7)	12 (52.2)	0.113
Padecimiento quirúrgico	12 (40)	1 (14.3)	11 (47.8)	0.113
DM tipo 2	3 (10)	3 (42.9)	0 (0)	0.009
HAS	14 (46.7)	3 (42.9)	11(47.8)	1.000
Tabaquismo	13 (43.3)	1 (14.3)	12 (52.2)	0.089
VMNI	8 (26.7)	3 (42.9)	5 (21.7)	0.345
VMI	17 (56.7)	5 (71.4)	12 (52.2)	0.427
IMC kg/m2, mediana (RIQ)	26.1 (22.1, 27.1)	22 (17.2, 26.4)	26.3 (26.5, 27.3)	0.194

ASC, mediana (RIQ)	1.8 (1.6, 1.9)	1.75 (1.52, 1.88)	1.82 (1.64, 1.95)	0.540
LRA	16 (53.3)	5 (71.4)	11 (47.8)	0.399
TAM en mmHg, mediana (RIQ)	75 (70, 83)	75 (71, 77)	75 (70, 86)	0.961
APACHE II, mediana (RIQ)	14.5 (11, 22)	22 (13, 25)	14 (11, 22)	0.140
SAPS II, mediana (RIQ)	46 (36, 53)	52 (46, 59)	43 (35, 53)	0.128
SOFA, mediana (RIQ)	9.5 (7, 12)	11 (6, 14)	9 (7, 11)	0.375
PVC, mediana (RIQ)	9.5 (5, 12)	10 (8, 14)	8 (5, 12)	0.403
Delta CO ₂ , mediana (RIQ)	6.5 (5, 8)	7 (5, 10)	6 (4, 7)	0.287
Delta CO ₂ / Delta avO ₂ , mediana (RIQ)	2.3 (1.3, 2.4)	2.29 (1.41, 3.57)	2.2 (1.25, 2.4)	0.540
SVO ₂ , mediana (RIQ)	77.5 (67, 82)	83 (70, 84)	77 (66, 81)	0.090
Lactato mmol/L, mediana (RIQ)	1.9 (1.2, 3)	1.7 (1.5, 3.7)	2 (1.1, 3)	0.641
Días de estancia hospitalaria >7	20 (66.7)	7 (100)	13 (56.5)	0.038

Datos como n (%) a menos que se especifique de otra manera

Abreviaturas: DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, VMI: ventilación mecánica invasiva, IMC: índice de masa corporal, ASC: área de superficie corporal, LRA: lesión renal aguda, TAM: tensión arterial media, APACHE II: Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation, SAPS II Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, PVC: presión venosa central, delta CO₂: dióxido de carbono, delta a-vO₂: diferencia de oxígeno arterio venoso, ScvO₂: saturación venosa de oxígeno central.

Tabla 2: Características ecocardiográficas de pacientes con sepsis evaluados en una unidad de terapia intensiva

	Total (n=30)	no sobrevivientes (n=7)	Sobrevivientes (n=23)	p
FEVI (%), mediana (RIQ)	64 (60, 68)	58 (53, 68)	64 (60, 68)	0.228
PSAP (mmHg), mediana (RIQ)	43 (34, 51)	50 (44, 63)	39 (34, 47)	0.042
DD (%), n (%)	18 (60)	7 (100)	11 (47)	0.014
LVEDV (mL), mediana (RIQ)	44 (38, 60)	45 (30, 68)	43 (38, 60)	0.922
E (cm/s), mediana (RIQ)	76.1 (64.5, 97.8)	67.8 (63.4, 94.3)	85 (70.8, 99.3)	0.476
E/A, mediana (RIQ)	1.0 (0.7, 1.4)	0.76 (0.7, 1.0)	1.1 (0.7, 1.4)	0.229
E/e', mediana (RIQ)	9.3 (7, 9.3)	10.8 (6.6, 13.6)	9.2 (7.0, 11.9)	0.600
VAI (ml/m2)	33 (30, 38)	37 (34, 70)	32 (26, 37)	0.044
A (cm/s)	84 (58.8, 100)	88 (61.9, 99.3)	76.8 (56, 102)	0.641
CS (%), mediana (RIQ)	-17(-24.7, -13.9)	-13.1 (-17.6, -12.5)	-20.5 (-26.1, -15.6)	0.029
GLS (%), mediana (RIQ)	-17.5 (-20.2, -14.3)	-14.3 (-15.4, -12.7)	-18 (-20.4, -14.9)	0.016
FACVD (%)	54 (45, 56)	50 (40, 56)	55 (45, 60)	0.375

Abreviaturas: FEVI (%) : fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PSAP (mmHg): presión sistólica de la arteria pulmonar, DD (%): disfunción diastólica, LVEDV (mL): volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole , E (cm/s): llenado diastólico precoz, A (cm/s): contracción auricular, E/A relación de llenado diastólico precoz y la contracción auricular, E/e' velocidad transmitral temprana a la relación de la velocidad diastólica precoz anular mediante IDT del tejido, VAI volumen aurícula izquierda, CS: strain circunferencial, GLS: strain global longitudinal, FACVD fracción de acortamiento del ventrículo derecho.

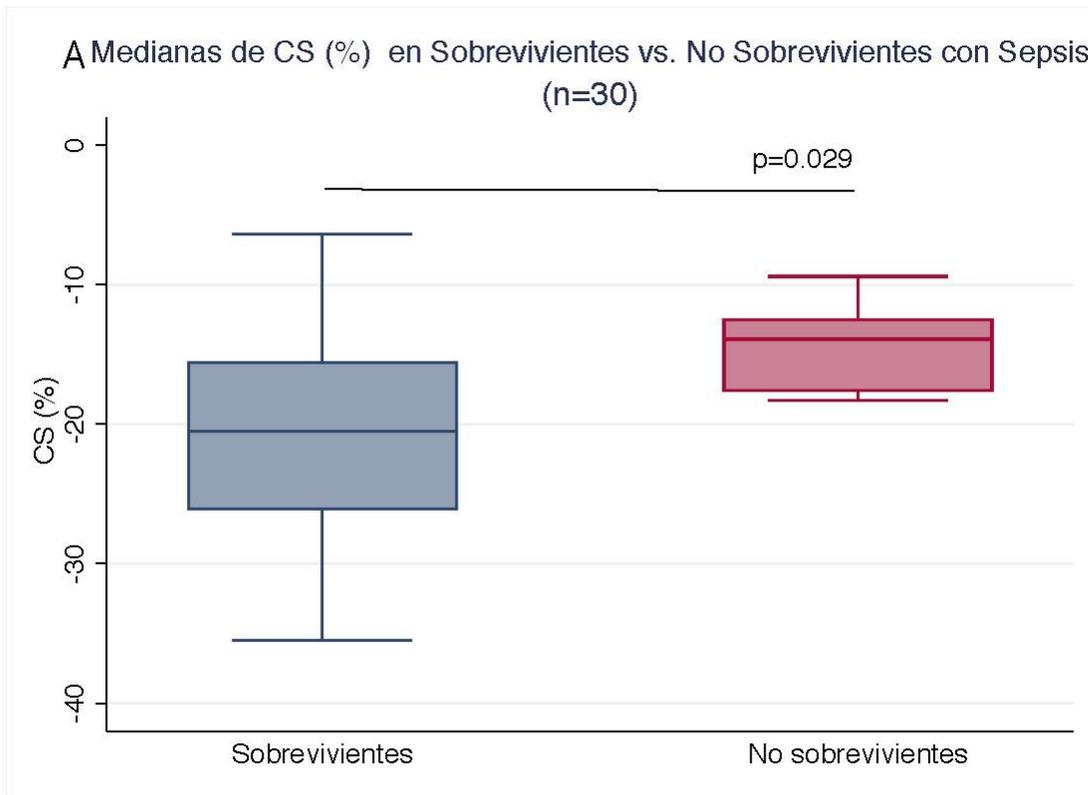


Figura 2 . A: Medianas de valores de CS y GLS (%) en pacientes no sobrevivientes vs. sobrevivientes con sepsis.

Abreviaturas: : CS: strain circunferencial, GLS: strain global longitudinal

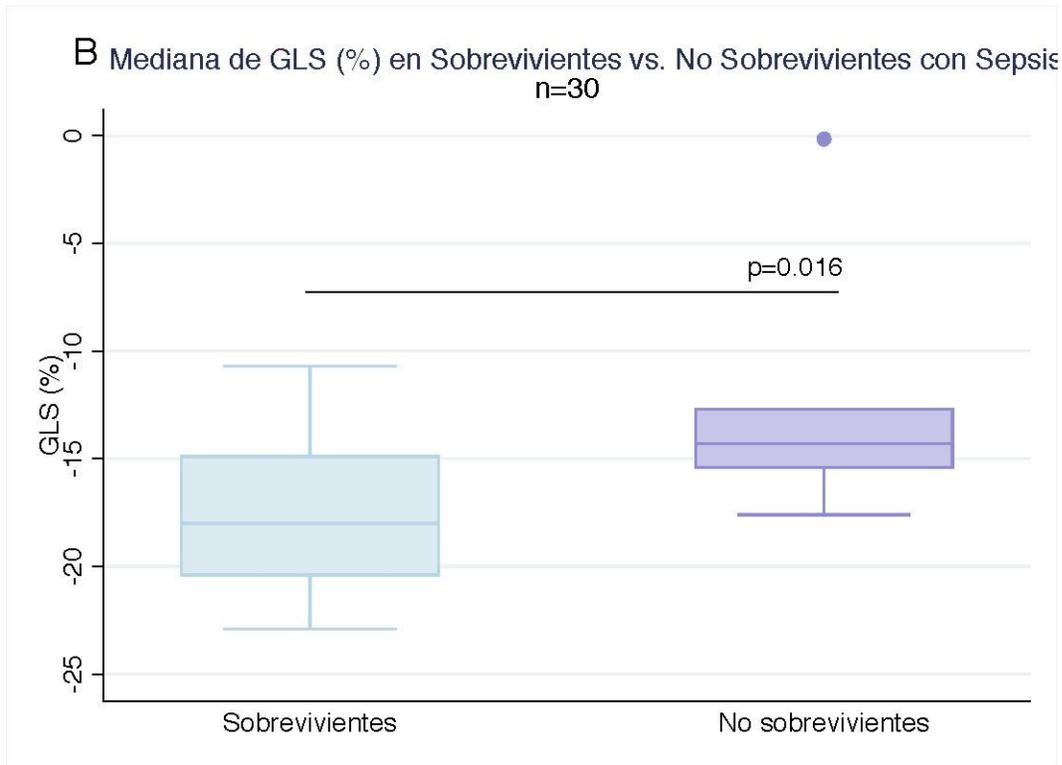


Figura 2 . B : Curva ROC que muestran la capacidad de discriminar pacientes sobrevivientes vs. no sobrevivientes usando medidas ecocardiográficas y escalas de predicción para mortalidad en pacientes con sepsis ingresados a unidad de terapia intensiva

Abreviaturas: CS: strain circunferencial, GLS: strain global longitudinal, APACHE II: Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation, SAPS II Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

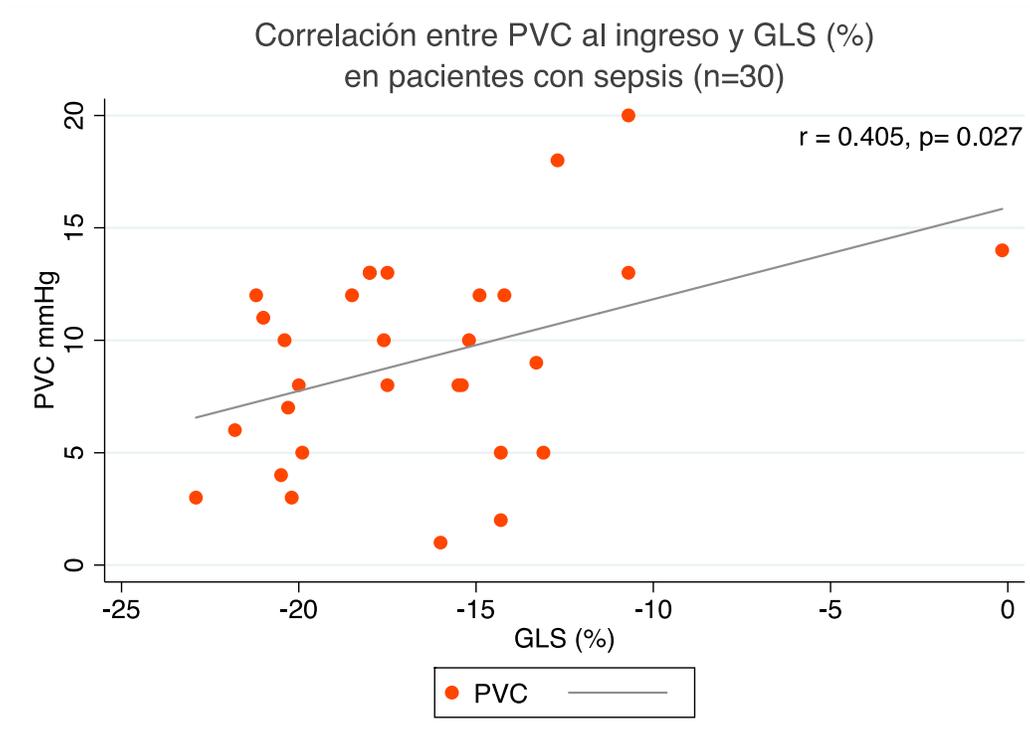


Figura 3: Gráfica de dispersión de puntos donde se observa una correlación positiva entre la PVC de ingreso y el GLS.

Abreviaturas: PVC: presión venosa central, GLS: strain global longitudinal

Tabla 3: Capacidad de discriminación de medidas ecocardiográficas y escalas de predicción para mortalidad en pacientes con sepsis ingresados a unidad de terapia intensiva

	AUC	IC 95%
CS (%)	0.786	0.599 - 0.973
GLS (%)	0.778	0.592 - 0.964
APACHE II	0.722	0.519 - 0.926
SAPS II	0.706	0.505 - 0.908
SOFA	0.619	0.328 - 0.910

p=0.918

Abreviaturas: CS: strain circunferencial, GLS: strain global longitudinal, APACHE II: Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation, SAPS II Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

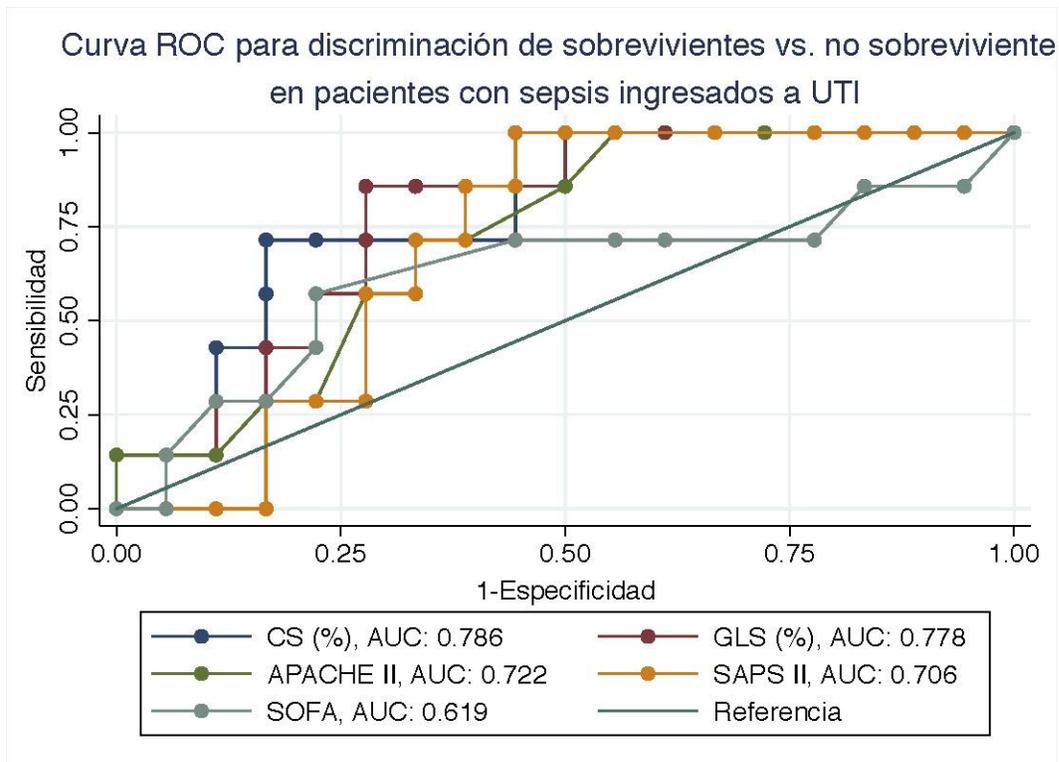


Figura 4: Curva ROC que muestran la capacidad de discriminar pacientes sobrevivientes vs no sobrevivientes usando medidas ecocardiográficas y escalas de predicción para mortalidad en pacientes con sepsis ingresados a unidad de terapia intensiva
 Abreviaturas: CS: strain circunferencial, GLS: strain global longitudinal, APACHE II: Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation, SAPS II Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

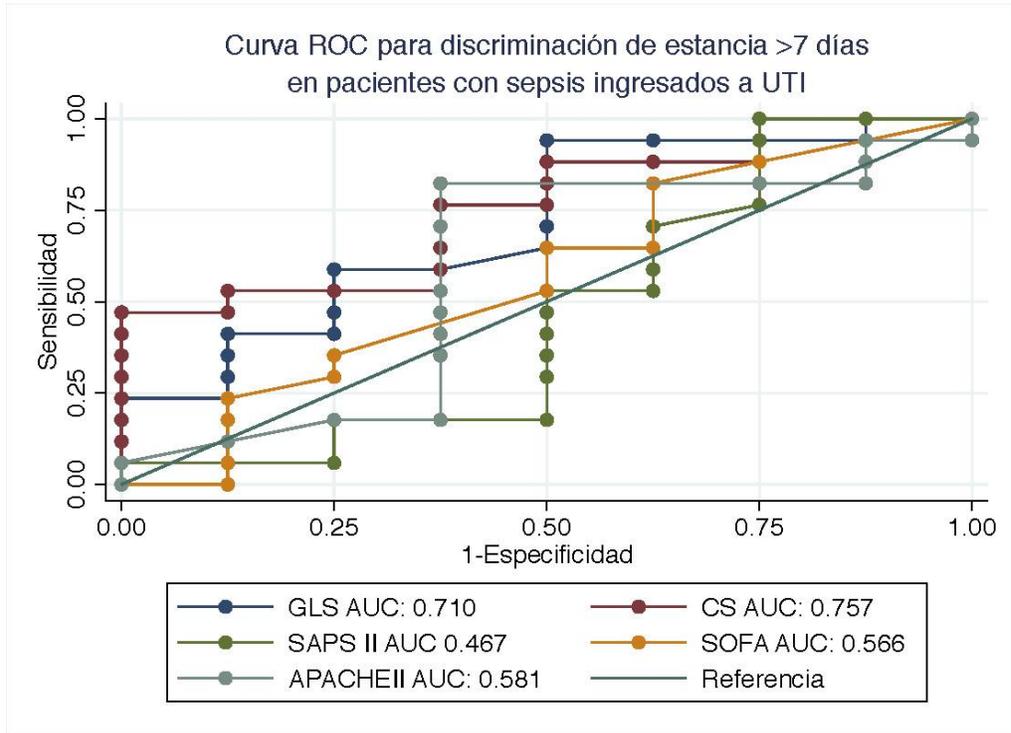


Figura 5: Curva ROC que muestran la capacidad de discriminar pacientes estancia hospitalaria mayor a 7 días usando medidas ecocardiográficas y escalas de predicción para mortalidad en pacientes con sepsis ingresados a unidad de terapia intensiva
 Abreviaturas: CS: strain circunferencial, GLS: strain global longitudinal, APACHE II: Acute Physiology Age and Chronic Health Evaluation, SAPS II Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

9. Análisis y Discusión de Resultados.

Es el primer estudio en Mexico que valora la utilidad de los nuevos parámetros ecocardiograficos como el GLS y CS como indicadores pronósticos en pacientes con sepsis en la UTI, así como su aplicación concomitante con escalas pronosticas como el APACHE II que puede favorecer una mejor evaluación del riesgo del paciente septico.

La incidencia de la disfunción sistólica del VI valorada por CS > -15.1 y GLS > -15.4 en los pacientes sépticos de la UTI fue del 43%, ligeramente mayor de lo esperado según la incidencia registrada por Blanco J Muriel et al de al menos un tercio de los pacientes con sepsis¹⁶. Valorado de manera independiente por CS se encontró que el 36% de la población presento disfunción sistólica del VI mientras que valorado por GLS se obtuvo el 40% de la población. Fenómeno que puede estar explicado por varios factores como la inflamación, la producción de radicales libres, las toxinas y la disfunción mitocondrial⁵ Se obtuvo en este estudio una tasa de defunción del 23.3%, similares a las registradas en la literatura por Vincent et al desde el 2006 o Vallabhajosyula et al este año¹, remarcando así que la detección temprana de la MD en pacientes sépticos puede ser crucial para predecir el pronóstico y facilitar el manejo en etapas tempranas.

Aunque una mayor proporción de no sobrevivientes tenía diabetes mellitus tipo 2 ($p = 0.009$) (tabla 1), el tiempo de diagnóstico de la misma, el apego al tratamiento y los controles variaron en nuestros pacientes, siendo difícil evaluar con precisión el impacto en la función sistólica de los pacientes diabéticos inscritos en la UCI.

Se identifico un valor de corte de CS > -15.1 (S: 71.43%, E: 83.33%, LR(+) 4.3, LR(-) 0.34) y GLS > -15.4 (S:85.71%, E: 73.91%, LR(+) 3.3, LR(-) 0.19) con óptima sensibilidad y especificidad, a diferencia de otros estudios en los que se utilizaron valores de corte de GLS desde -10% a -18%^{75,82,83}.

Los estudios clínicos publicados recientemente que evalúan el papel del STE en la evaluación del VI en la sepsis y choque séptico han arrojado resultados contradictorios sobre la mortalidad a corto y largo plazo. Existen 3 estudios prospectivos, observacionales relevantes desde el 2015, el primero se realizo en Taiwan por Chang et al incluyeron 111 pacientes con diagnóstico de choque séptico, los no sobrevivientes tuvieron GLS menos negativos que los sobrevivientes, lo que reflejaba peor función sistólica del VI, fue un adecuado predictor independiente de

mortalidad en UCI y hospitalaria (razón de riesgo 4.34, $p < 0.001$ y razón de riesgo 4.21, $p < 0.001$, respectivamente). Tomando como punto de corte de GLS -13% , mejor sensibilidad y especificidad, área bajo la curva [AUROC]: 0,79)⁶¹. El segundo estudio por Palmieri et al, incluyeron 115 pacientes sépticos y con choque séptico, utilizaron el punto de corte como normal ($< -14\%$), encontraron alteraciones en GLS del VI mayores en los pacientes no sobrevivientes a los 7 días y 28 días ($-9,1\%$ frente a $-10,8\%$; $p < 0,05$), a pesar de que no hubo diferencias en la FEVI entre las 2 cohortes⁶². el tercer estudio dirigido por Michael J. Lanspa et al, determinaron la asociación entre la ScvO₂ y el STRAIN longitudinal anormal, incluyeron 42 pacientes y concluyeron que el GLS se asocia con baja ScvO₂ (coeficiente lineal -1.05 , $p = 0.006$, odds ratio 1.23 para ScvO₂ $< 60\%$, $p = 0.016$), tenían ScvO₂ significativamente menor (56.1% vs. 67.5% , $p < 0.01$) y lactato superior (2.7 vs. 1.9 mmol / dl, $p = 0.04$) por lo que propusieron que podría ser un sustituto no invasivo de la adecuación del DO₂ durante la sepsis grave temprana o el shock séptico⁶³. En este estudio se demostró que el GLS y el CS pueden servir como marcadores pronósticos, que podrían agregar información incremental de los pacientes con sépsis en la UTI ya que representan la función sistólica del VI. Se incluyeron 30 pacientes, 56.7% del sexo masculino (17), con mediana de edad de 68.5 años (RIQ 56 - 84), la mediana de estancia intrahospitalaria fue de 12 días (RIQ 7-17). La etiología del sitio de sepsis fue pulmonar en el 50% de los pacientes (15), 40% abdominal (12) y el 10% urinario (3). Se observaron diferencias en medianas de PSAP, VAI, CS Y GLS al revisar las medidas ecocardiográficas en pacientes con sepsis que sobrevivieron contra los no sobrevivientes. El CS fue marginalmente superior en cuanto a capacidad para discriminar sobrevivientes contra los no sobrevivientes en comparación con GLS APACHE II, SAPS II y SOFA (tabla 3, figura 2). Al probar la capacidad de CS y GLS para discriminar estancia hospitalaria mayor a 7 días se observó que las medidas ecocardiográficas fueron superiores (figura 3). En el análisis multivariado se encontró que valores de CS ≥ -15.1 fueron predictivas de mortalidad, ajustado para otras variables ecocardiográficas como FEVI $< 55\%$, GLS ≥ -15.4 y confusores como sexo. [RM = 10.23 (IC 95%, 1.01 - 103.2), $p < 0.049$]. En cuanto a los modelos de regresión lineal no se encontraron variables ecocardiográficas predictoras de días de estancia hospitalaria en el periodo y población de estudio. Evaluamos únicamente la función del VI, considerando que el VD se ve fácilmente afectado por la precarga, arritmias, hipoxia y el modo ventilatorio. Sin embargo también existen algunas variables hemodinámicas, como la PVC y la TAM que pueden alterar la función sistólica del VI. En el año 2009 Rosner et al realizaron un estudio en 21 puercos demostraron que el GLS y la SR se redujeron cuando aumentó la postcarga GLS (de -24.2 ± 3.2 a $-12.1 \pm 5.5\%$, $P = 0.001$) y SR (de -2.3 ± 0.8 a -1.3 ± 2.4 s (-1)), $P = 0.034$), mientras que la precarga incrementada aumentó el strain longitudinal y la SR respectivamente (de -26.4 ± 10.3 a $-38.1 \pm 14.3\%$, $P = 0.006$) y SR (de -2.3 ± 0.9 a -4.22 ± 1.8 s (-1), $P = 0.002$) mediante el mecanismo de Frank Starling⁵¹. En otro estudio realizado por Ferferieva V et al en el 2012 en ratones se demostró que el SR es una medida

que está menos influenciada por alteraciones en la precarga y poscarga⁵². En este estudio se analizó la correlación entre las variables hemodinámicas al ingreso y medidas ecocardiográficas, se encontró una correlación positiva entre la PVC de ingreso y el GLS [PVC y GLS $r=0.408$, $p=0.027$; PVC y CS $r=0.213$, $p=0.307$. TAM y GLS $r=-0.251$, $p=0.1818$; TAM y CS $r=-0.198$, $p=0.341$] figura 4. Lo cual no fue así para el CS. De los 30 pacientes incluidos solo 8 presentaron PVC < 5 mmHg, por lo que es probable que los valores de GLS fueran más negativos ocasionados por el mecanismo de Frank Starling, lo cual no afecta con tal magnitud la medición del CS siendo un valor más confiable para pacientes críticos.

Desde hace varios años se sabe que la FEVI no refleja de manera adecuada la función sistólica, sobretodo al inicio de la patología. El STE anormal tiene el potencial de identificar pacientes con FEVI normal que tienen un mayor riesgo de eventos adversos, lo que hace del STE una medida más sensible de SCM clínicamente relevante. Innocenti et al en este año demostraron que la FEVI baja tiene menor correlación (AUC 0.35, $p=0.022$) que valores menos negativos de GLS (AUC 0.73, $p=0.001$) para mortalidad en pacientes sépticos⁶⁸. Lo que coincide con nuestro grupo de los no sobrevivientes ya que solo un paciente presentó FEVI reducida.

El estudio de Chang et al en el 2015 determinó que el GLS agrega información pronóstica al APACHE II y la combinación tiene un valor aditivo en la predicción de mortalidad en UCI y hospitalaria⁶¹. En el estudio de Innocenti et al, se evaluaron 147 pacientes con diagnóstico de sepsis y se encontró que la puntuación SOFA correlaciona bastante con mortalidad (AUC 0.635, $p=0.037$), sin embargo los valores menos negativos de GLS fueron los que obtuvieron mejor correlación (AUC 0.73, $p=0.001$), también se realizó un análisis multivariado de mortalidad al día 7 el cual fue mayor al tener GLS menos negativo (mejor indicativo de peor disfunción sistólica, HR 1,22 /%, $p=0,005$) y por puntuación SOFA creciente (HR 1,22 / unidad, $p=0,010$)⁶⁸. En este estudio también evaluamos las relaciones potenciales de las escalas pronósticas con GLS y CS, pero no se encontró una asociación significativa entre los mismos lo cual pudo estar ocasionado por los puntajes obtenidos relativamente bajos (APACHE II fue de 16.1 puntos, SAPS fue de 30 puntos y SOFA de 9.3 puntos) o el escaso número de pacientes.

9. 1 Limitaciones del estudio.

- En primer lugar, fue un número pequeño de pacientes, en un solo centro hospitalario (de dos sedes), los hallazgos carecen de verificación externa. Por lo tanto, el valor pronóstico de GLS y CS en pacientes sépticos requiere una mayor confirmación en estudios multicéntricos a gran escala.
- En segundo lugar, todos los pacientes del estudio ingresaron en UTI con diagnóstico de sepsis pero con enfermedades subyacentes y gravedad diferente, con variación en el tratamiento (ventilación mecánica, vasopresores e inotrópicos), siendo un grupo heterogéneo, pudiendo repercutir en el pronóstico.
- En tercer lugar, hubo factores derivados de la propia ecocardiografía que pudieron influir tales como la calidad de la imagen que a su vez pudo ser alterada por ventanas acústicas deficientes y artefactos de la VM, el decúbito lateral izquierdo (que es la posición ideal para un estudio ecocardiográfico adecuado) puede ser limitado en pacientes críticos, los valores de referencia de GLS y CS no están estandarizados en los proveedores de ultrasonido por lo que pueden variar dependiendo el algoritmo.
- En cuarto lugar, los rangos de referencia en otros estudios se obtuvieron derivados en pacientes estables y aun existe discrepancia en cuanto al rango de valores en adultos.
- En quinto lugar, no se realizaron ecocardiogramas de seguimiento en los pacientes, con lo que valoraríamos los efectos de las intervenciones médicas y la progresión clínica de la sepsis, cosa que no era como tal el objetivo del estudio.

10. Conclusiones.

El desarrollo de nuevas técnicas de ECO, como el STE ha facilitado la capacidad de evaluar la función del VI mediante la evaluación cuantitativa de la deformación miocárdica, aunque son técnicas complejas, si se realizan e interpretan de forma apropiadas son de gran utilidad en diferentes condiciones clínicas.

La MD puede ser un marcador temprano de mortalidad en pacientes con sepsis, obtenida mediante la medición del GLS y CS podría ser un predictor pronóstico confiable de los resultados de los pacientes en UTI, pudiendo también potencializar escalas como el APACHE II, SOFA y SAPS II para permitir la identificación temprana de pacientes sépticos de alto riesgo.

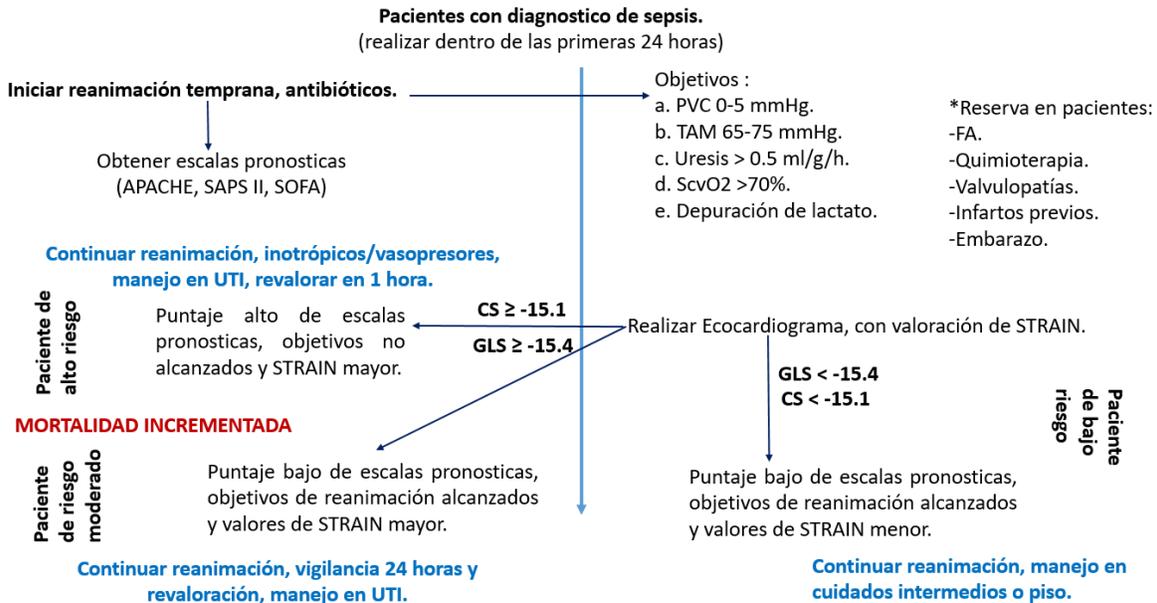
Aun existen ciertos obstáculos para la aplicación clínica regular de GLS y CS en pacientes sépticos en UTI a pesar de ser un estudio a la cabecera del paciente, hay que tomar en cuenta la gravedad propia de la enfermedad y las comorbilidades previas, debe limitarse a un específico grupo de pacientes (ya que existen factores que pueden modificar sus resultados y deben ser excluidos como pacientes con uso de quimioterapia, valvulopatías, FA, etc). El límite de GLS óptimo para la predicción de la mortalidad en estos pacientes sigue siendo incierto y las diferencias intrínsecas entre las poblaciones podrían contribuir a las diferencias observadas, sin embargo se sabe que es un parámetro eficaz para la cuantificación de la función ventricular izquierda, más sensible incluso que la FEVI por ECO bidimensional, dependen relativamente menos del operador y las condiciones de carga.

El strain más utilizado en investigación es el GLS ya que brinda información completa sobre los 17 segmentos del VI, así como sobre su función global. La naturaleza reversible de la MD en la sepsis también fue demostrable. Esta técnica ecocardiográfica es útil en el diagnóstico y control de la disfunción. Sin embargo, los resultados actuales deben confirmarse en estudios adicionales a gran escala y multicéntricos. Por lo que aun permanece en el campo de la investigación clínica para los pacientes en estado crítico.

11. Perspectivas / propuestas:

El strain es uno de los mejores métodos para evaluar de manera temprana la disfunción miocárdica, como se observó en este estudio es un buen predictor de mortalidad en especial el STRAIN-CS, correlacionando con parámetros clínicos y escalas pronósticas. Es necesario adoptar protocolos de estudio más uniformes entre los grupos de pacientes sépticos para realizar una investigación adecuada, realizar estudios multicéntricos, de seguimiento mediante ECO y con mayor número de pacientes para lograr un adecuado plan de tratamiento temprano.

-Conforme las conclusiones de este estudio y la literatura revisada se propone el siguiente algoritmo para la valoración de pacientes con diagnóstico de sepsis:



12. Bibliografía

1. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL. et al. Sepsis en unidades de cuidados intensivos europeos: resultados del estudio SOAP. *Crit Care Med.* 2006; 34: 344-353.
2. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, et al. New-onset heart failure and mortality in hospital survivors of sepsis-related left ventricular dysfunction. *Shock.* 2018; 49 (2):144-149.
3. Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. *Contrib Microbiol.* 2011; 17: 48–85.
4. Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune activation in sepsis. *Crit Care Clin.* 2018; 34(1):29-42.
5. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care.* 2016; 4:22.
6. Bruni FD, Komwatana P, Soulsby ME, Hess ML. Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return. *Am J Phys.* 1978; 235 (2):H150–H156.
7. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation.* 1986; 73(4):637–644.
8. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care.* 2015; 3:48.
9. Madorin WS, Rui T, Sugimoto N, Handa O, Cepinskas G, Kvietys PR. Cardiac myocytes activated by septic plasma promote neutrophil transendothelial migration: role of platelet-activating factor and the chemokines LIX and KC. *Circ Res.* 2004; 94(7):944–951.
10. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med.* 2007; 35(6):1599–1608.
11. Robert R. Ehrman, Ashley N. Sullivan, Mark J. Favot, Robert L. Sherwin, Christian A. Reynolds, Aiden Abidov, and Phillip D. Levy. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literatura. *Crit Care.* 2018; 22: 112.
12. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D, Funk D, Turgeon AF, Abou-Setta AM, Zarychanski R. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017; 45(9):1538–1545.
13. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, Lagrand WK, Leeftang MM, Schultz MJ, Groeneveld AB. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med.* 2016; 44(5):981–991.

14. Ma IWY, Caplin JD, Azad A, Wilson C, Fifer MA, Bagchi A, Liteplo AS, Noble VE. Correlation of carotid blood flow and corrected carotid flow time with invasive cardiac output measurements. *Crit Ultrasound J.* 2017; 9(1):10.
15. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, Bourdarias JP. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest.* 1999; 116 (5):1354–1359.
16. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V et al. Incidencia, disfunción orgánica y mortalidad en sepsis grave. *Crit Care Med* 2008; 12: 158.
17. Calvin JE, Driedger AA, Sibbad WJ. Una evaluación de la función del miocardio en la sepsis humana mediante gammagrafía cardíaca controlada. *Chest* 1981; 80: 579-586.
18. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984; 100: 483–490.
19. Vallabhajosyula S, et al. Basic and advanced echocardiographic evaluation of myocardial dysfunction in sepsis and septic shock. *Anaesth Intensive Care.* 2018; 46 (1):13-24.
20. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, Zhou R, Ferrari VA, Karp JS, Deutschman CS. Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med.* 2005; 33(12):2752–2756.
21. Lanspa MJ, Pittman JE, Hirshberg EL, Wilson EL, Olsen T, Brown SM, Grissom CK. Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2015; 19:304.
22. J.M. Del Castillo, N. Herszkowicz, C. Ferreira Speckle tracking - a contratilidade miocárdica em sintonia fina. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2010; 23:46-54.
23. Lanspa MJ, Gutsche AR, Wilson EL, et al. Application of a simplified definition of diastolic function in severe sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2016; 20 (1):243.
24. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. 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. *J Crit Care.* 2014; 29(4):495–499.
25. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, Lim P, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med.* 2017; 43(5):633–642.
26. Juan Cosín Aguilar, Amparo Hernández Martínez. La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y la función del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66:768-70 - Vol. 66 Núm.10.

27. Gorcsan J 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Sep 27; 58 (14):1401-13., Amparo Hernández Martínez. La disposición de las fibras miocárdicas en una banda condiciona la morfología y la función del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 2013; 66(10):768-70.
28. Holly G, Giuseppe C, Haruhiko A, Susan W, Scipione C, Federico G, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:351-69.
29. Dandel M, Lehmkühl, Knosalla C, Suramelashvili N, Hetzer R. Strain and strain rate imaging by echocardiography. Basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009; 5:133-148.
30. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:789-93.
31. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11:417-21.
32. Belghitia H, Brette S, Lafitte S, et al. Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008; 101:163-9.
33. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: ready for prime time? *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1313-27.
34. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17:1021-9.
35. Mor-Avi V, Lang RM, Badano LP, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, Galderisi M, Marwick T, Nagueh SF, Sengupta PP, Sicari R, Smiseth OA, Smulevitz B, Takeuchi M, Thomas JD, Vannan M, Voigt JU, Zamorano JL. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2011; 12(3):167-205.
36. J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky, T.H. Marwick, H. Houle, R. Baumann. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28:183-193.
37. Andra E. Duncan, MD, Andrej Alfircic, MD et al. "Perioperative Assessment of Myocardial Deformation Anesth Analg". 2014; 118(3):525–544.
38. Notomi Y, Lysyansky P, Setser RM, et al. Measurement of ventricular torsion by twodimensional ultrasound speckle tracking imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45:2034-41.

39. M. Del Castillo, N. Herszkowicz, C. Ferreira Speckle tracking - a contratilidade miocárdica em sintonia fina Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc. 2010; 23:46-54.
40. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Strain and strain rate deformation parameters: from tissue Doppler to 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2008; 24:479-91.
41. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:539-51.
42. Teske AJ, De Boeck B, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendas PA, Cramer JM. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovascular Ultrasound*. 2007; 5(27):1-19.
43. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2:80-4.
44. T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z.B. Popović, T.H. Marwick Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 23:185-191.
45. S. Cheng, M.G. Larson, E.L. McCabe, E. Osypiuk, B.T. Lehman, P. Stanchev Age- and sex-based reference limits and clinical correlates of myocardial strain and synchrony: the Framingham Heart Study *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:692-699.
46. Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard RH, et al. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J*. 2008; 29:2014-23.
47. Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11:176-83.
48. Sun JP, Lee AP, Wu C, Lam YY, Hung MJ, Chen L, et al. Quantification of left ventricular regional myocardial function using two-dimensional speckle tracking echocardiography in healthy volunteers—a multi-center study. *Int J Cardiol*. 2013; 167:495-501.
49. Fonseca CG, Oxenham HC, Cowan BR, Occleshaw CJ, Young AA. Aging alters patterns of regional nonuniformity in LV strain relaxation: a 3-D MR tissue tagging study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 285: 621-30.
50. Hurlburt HM, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Direct ultrasound measurement of longitudinal, circumferential, and radial strain using 2-dimensional strain imaging in normal adults. *Echocardiography*. 2007; 24:723-31.
51. Rosner A, Bijnens B, Hansen M, How OJ, Aarsaether E, Muller S, Sutherland GR, Myrmet T. Left ventricular size determines tissue Doppler-derived longitudinal strain and strain rate. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10:271–7.
52. Ferferieva V, Van den Bergh A, et al. The relative value of strain and strain rate for derefining intrinsic myocardial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012; 302(1):H188-95.

53. Weidemann F, Jamal F, Kowalski M, Kukulski T, D'Hooge J, Bijnens B, Hatle L, De Scheerder I, Sutherland GR. Can strain rate and strain quantify changes in regional systolic function during dobutamine infusion, B-blockade, and atrial pacing--implications for quantitative stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002; 15:416–24.
54. Kovacs A, Olah A, et al “Strain and strain rate by speckle-tracking echocardiography correlate with pressure-volume loop-derived contractility indices in a rat model of athlete's heart” *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308(7):H743-8.
55. Belghitia H, Brette S, Lafitte S, et al. Automated function imaging: a new operator-independent strain method for assessing left ventricular function. *Arch Cardiovasc Dis.* 2008; 101: 163-9.
56. Isabel Rodríguez-Bailóna, Manuel F. Jiménez-Navarroa, Rita Pérez-González, Rocío García-Orta, Eduardo Morillo-Velardea y Eduardo de Teresa-Galvána. Deformación ventricular izquierda en ecocardiografía bidimensional: valores y tiempos en sujetos normales. *Rev Esp Cardiol.* 2010; 63(10):1195-9.
57. J.U. Voigt, G. Pedrizzetti, P. Lysyansky, T.H. Marwick, H. Houle, R. Baumann. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 8:183-193.
58. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, et al. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med.* 2014; 42(4):790-800.
59. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care* 2014; 18 (4):R149.
60. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock—a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care.* 2015; 19:122.
61. Chang WT, Lee WH, Lee WT, et al. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med.* 2015; 41(10):1791-1799.
62. 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(11):e003865
63. Michael J. Lanspa, Joel E. Pittman, Eliotte L. Hirshberg, et al. Association of left ventricular longitudinal strain with central venous oxygen saturation and serum lactate in patients with early severe sepsis and septic shock. *Critical Care.* 2015; 19:304.
64. Ng PY, Sin WC, Ng AK, Chan WM. Speckle tracking echocardiography in patients with septic shock: a case control study (SPECKSS). *Crit Care.* 2016; 20(1):145.
65. Zaky A, Gill EA, Lin CP, Paul CP, Bendjelid K, Treggiari MM. Characteristics of sepsis-induced cardiac dysfunction using speckle-tracking

- echocardiography: a feasibility study. *Anaesth Intensive Care*. 2016; 44 (1):65–76.
66. De Geer L, Oscarsson A, Engvall J. Variability in echocardiographic measurements of left ventricular function in septic shock patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13:19.
 67. Robert R. Ehrman, Ashley N. Sullivan, Mark J. Favot, Robert L. Sherwin, Christian A. Reynolds, Aiden Abidov, and Phillip D. Levy Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literatura *Crit Care*. 2018; 22: 112.
 68. Innocenti F, Palmieri V, Guzzo A, Stefanone VT, Donnini C, Pini R. SOFA score and left ventricular systolic function as predictors of short-term outcome in patients with sepsis. *Intern Emerg Med*. 2018; 13(1):51-58.
 69. Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, Haney M, Ricksten SE. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13:30.
 70. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock—a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care*. 2015; 19:122.
 71. Sawaya H, Sebag I, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy treated patients. *Am J Cardiol*. 2011; 107(9): 137580.
 72. Fei HW, Ali MT, Tan TC et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016; 33(4):519-26.
 73. Natalia Reborido, Gabriel Parma, Sofía Noria, y colaboradores. Strain bidimensional para detección de disfunción sistólica del VI. *Revista Uruguaya de Cardiología Volumen*. 2016; 31:2.
 74. Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Boersma E. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2010; 31:1640-164.
 75. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014; 100(21):1673–1680.
 76. Ilson Cañón-Montañez, Ángela B.S. Santos, Murilo Foppa. *Strain* longitudinal global: un parámetro útil para evaluar disfunción ventricular izquierda subclínica en el síndrome metabólico. *Rev Col Cardiol*. 2016; 23:112-9.
 77. M. Tadic, C. Cuspidi, A. Majstorovic, B. Pencic, S. Backovic, B. Ivanovic Does the metabolic syndrome impact left-ventricular mechanics? A two-dimensional speckle tracking study *J Hypertens*. 2014; 32:1870-1878.

78. A.L. Almeida, G. Teixido-Tura, E.Y. Choi, A. Opdahl, V.R. Fernandes, C.O. Wu. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arq Bras Cardiol.* 2014; 102: 327-335.
79. E. Crendal, G. Walther, A. Vinet, F. Dutheil, G. Naughton, B. Lesourd. Myocardial deformation and twist mechanics in adults with metabolic syndrome: impact of cumulative metabolic burden. *Obesity Silver Spring.* 2013; 21(12):E679-86.
80. A.L.C. Almeida, O. Gjesdal, N. Mewton, E. Young Choi, G. Teixido-Tura, K. Yoneyama. Speckle-tracking pela ecocardiografia bidimensional - aplicações clínicas. *Rev Bras Ecocardiogr Imagem Cardiovasc.* 2013; 26: 38-49.
81. J. St Vrain, K. Bilhorn, S. Kurup, L.R. Peterson. Strain imaging using speckle tracking in the cardiometabolic syndrome: method and utility. *J Cardiometab Syndr.* 2008; 3:258-261.
82. Roberto M. Lang, MD, FASE, FESC*, Luigi P. Badano, MD, PhD, FESC*, et al. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. Asociación de Ecocardiografía de la Sociedad Interamericana de Cardiología (ECOSIAC) 2018.
83. Basu S, Frank LH, Fenton KE, Sable CA, Levy RJ, Berger JT. Left ventricular systolic strain in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2011; 33:84–90 13.