

Valor pronóstico de la ecocardiografía transtorácica estándar en una cohorte de pacientes sépticos.

Investigación terminada

Josué Delgado-Serrano
Facultad de ciencias de la salud
Medicina
jdelgado48@unab.edu.co

Gabriel Burgos-Angulo
Facultad de ciencias de la salud
Medicina
gburgos856@unab.edu.co

Sergio Serrano-Gómez
Facultad de ciencias de la salud
Medicina
sserrano393@unab.edu.co

María Eugenia Cárdenas
Facultad de ciencias de la salud
Medicina
Mcarden1@unab.edu.co

Diego Torres-Dueñas
Facultad de ciencias de la salud
Medicina
dtorres@unab.edu.co

Universidad Autónoma de Bucaramanga

RESUMEN

La sepsis es un síndrome de respuesta inapropiada a la infección en el que hay mayor riesgo de muerte debido a la disfunción cardiovascular medida tradicionalmente por ecocardiografía transtorácica. El objetivo de este estudio es identificar el valor pronóstico de mortalidad de diferentes variables ecocardiográficas. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en Bucaramanga que estudió pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico y se realizó ecocardiograma transtorácico. Se incluyeron 289 pacientes con edad promedio de 69 años, de los cuales murieron 82 durante el seguimiento a 30 días. Se encontró que la alteración del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, el volumen de la aurícula izquierda y el espesor de la pared posterior en diástole se correlacionan con mayor mortalidad, sin embargo la utilidad de estas variables por sí mismas es controversial y consideramos que su validez pronóstica no es concluyente si no hace parte de un análisis clínico y paraclínico integral en la determinación de la mortalidad. Se requieren más estudios y diferentes abordajes metodológicos para identificar un mejor perfil pronóstico de la ecocardiografía transtorácica en sepsis.

ABSTRACT

Sepsis is a syndrome caused by an unregulated response to infection, which underlays a greater risk of mortality due to cardiovascular dysfunction, traditionally measured by transthoracic echocardiography. This study aims to identify the prognostic value of different echocardiographic variables for the outcome of mortality. A prospective, multicentric cohort study, involving patients with sepsis and septic shock was conducted in the city of Bucaramanga. Echocardiographic measures were made to 289 patients with a mean age of 69 years, of which 82 died within 30 days from the diagnosis. Diastolic diameter of the left ventricle, posterior wall thickness in diastole and left atria volume was correlated with mortality, however, the utility of these variables for themselves is controversial and we consider that

their prognostic value is not concluding if not evaluated within a comprehensive clinical assessment. More studies and different methodological approaches are needed to identify a better prognostic profile of transthoracic echocardiography in sepsis.

Área de Conocimiento

Ciencias de la salud

Palabras Clave

Sepsis, mortalidad, disfunción cardiovascular, ecocardiografía.

INTRODUCCIÓN

Según las más recientes definiciones, la sepsis es un síndrome caracterizado por disfunción orgánica, causada por una respuesta alterada del hospedero a la infección (1). En este contexto, la disfunción cardiovascular (DCV) juega un rol importante en el desenlace de los pacientes, siendo uno de los factores más importantes que se han relacionado con morbilidad y mortalidad en sepsis y choque séptico (2,3). Se ha observado que la mortalidad es tres veces mayor en los pacientes sépticos que desarrollan DCV.

La ecocardiografía transtorácica (ECOTT) ha demostrado su valor diagnóstico y pronóstico en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica (5). Varios estudios que utilizan la ECOTT observaron que el 24%-44% de los pacientes en choque séptico desarrollan disfunción sistólica en las primeras 48 horas del inicio de la infección (6-8) y que la disfunción diastólica incrementa 6 veces el riesgo de mortalidad (9).

A pesar de que diversas alteraciones ecocardiográficas han sido reportadas, incluyendo disfunción sistólica y diastólica tanto izquierda como derecha, su valor pronóstico no está del todo claro. Recientemente, la ecocardiografía por speckle-tracking ha reunido mayor evidencia sobre su utilidad en sepsis, reportada en algunos estudios (10,11), sin embargo aún se necesita más

investigación sobre la utilidad de esta técnica y además no resulta de fácil acceso para todos los centros de salud (12), por este motivo el objetivo de este estudio es determinar el valor pronóstico de diversas variables medidas por ecocardiografía transtorácica estándar con el desenlace de mortalidad en los pacientes sépticos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico llevado a cabo en el área metropolitana de Bucaramanga, aprobado por los comités de ética de cada una de las cuatro instituciones participantes, así como el de la Universidad Autónoma de Bucaramanga. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que cumplían criterios para sepsis según la definición del Tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico, que se encontraban en el servicio de urgencias o en la unidad de cuidados intensivos. Se obtuvo consentimiento informado del paciente o de su representante legal. Los criterios de exclusión incluyen: pacientes con más de 24 horas desde el diagnóstico inicial de sepsis, cardiopatía de base, enfermedades autoinmunes, inmunocompromiso. A cada paciente se le tomaron signos vitales y variables necesarias para calcular las escalas de severidad SOFA, APACHEII y Charlson.

Se realizó un análisis ecocardiográfico por ECOTT dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico de sepsis y las primeras 12 horas del diagnóstico de choque séptico. La lectura de cada ecocardiograma fue realizada por dos médicos cardiólogos ecocardiografistas que fueron debidamente cegados y solo se incluyeron aquellos con coeficiente de variabilidad interobservador favorable. Cada paciente se siguió por un periodo de 30 días o hasta su muerte.

Las variables ecocardiográficas incluyeron: diámetro sistólico (DSVI) y diastólico (DDVI) del ventrículo izquierdo, espesor de las paredes en diástole (EPD), espesor de la pared posterior en diástole (EPPD), espesor septal en diástole (ESD). Velocidades transmitrales E y A, relación E/A, velocidad E', Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), velocidad de propagación de flujo (VPF) presión arterial pulmonar (PAP), excursión sistólica del anillo tricuspideo (TAPSE) e índice de masa del ventrículo izquierdo (IMVI).

Análisis estadístico

Se concluyó que las variables tienen una distribución aproximadamente normal mediante el uso de pruebas gráficas. Para comparar sobrevivientes con no sobrevivientes, pacientes con sepsis y choque séptico se realizó un test de diferencia media. Un test de proporción se utilizó para las variables categóricas. Un análisis descriptivo se llevó a cabo calculando la media y el intervalo de confianza al 95% para variables continuas y proporciones de las variables categóricas.

Este material es presentado al *VI Encuentro Institucional de Semilleros de Investigación UNAB*, una actividad carácter formativo. La Universidad Autónoma de Bucaramanga se reserva los derechos de divulgación con fines académicos, respetando en todo caso los derechos morales de los autores y bajo discrecionalidad del grupo de investigación que respalda cada trabajo para definir los derechos de autor. **Conserve esta información**

RESULTADOS

Al final del estudio se incluyeron 289 pacientes. La edad promedio fue 60.9 años (18-92 años), 53.6% de los participantes fueron hombres (IC 95% 47.8-58.3). La edad promedio de los hombres fue de 60.6 años (IC 95% 57.6-63.5) y de las mujeres fue 61.2 años (IC 95% 58-64.4), 82 pacientes (28.4%) murieron durante los 30 días de seguimiento.

La tabla 1 muestra la descripción general de la población, mientras que la tabla 2 muestra las variables estratificadas según mortalidad a los 30 días. El promedio de edad de los no sobrevivientes fue 68.5 años (IC 95% 64.8-72.2) mientras que el de los sobrevivientes fue 57.84 años (IC 95% 55.3-60.4). Con valor $P = <0.0001$.

Tabla 1. Características generales de la población.

Variable	Media	95% CI	
Edad	60,86	58,69	63,03
Masculino(%)	53,63		
SOFA	3,77	3,35	4,20
APACHE II	14,08	13,14	15,03
CHARLSON	2,22	1,95	2,49

El puntaje promedio de las escalas SOFA, APACHE II y Charlson fue menor en los pacientes sobrevivientes que en los no sobrevivientes ($P = 0.0003$; 3.28 (IC 95% 2.8-3.7) vs 5.01 (IC 95% CI 4.1 -6.0), $P < 0.0001$ 12.68 (95% CI 11.7 -13.66) vs. 17.63 (IC 95% 15.5- 19.7) y $P = 0.0095$ 2 (IC 95% 1.7-2.3) vs 2.22 (IC 95% 2.2 -3.4), Respectivamente.

La relación entre variables y ecocardiográficas y el desenlace de muerte durante los 30 días de seguimiento mostró un DDVI ($P = 0.001$) alterado en los no sobrevivientes. VAI disminuido ($P = 0.001$) en el grupo de no sobrevivientes, mientras que su elevación se correlaciona con los sobrevivientes. Por último, la variable EPPD ($P = 0.047$) presenta valores mayores entre los sobrevivientes. Ninguna de las otras variables mostró significancia estadística. (Tabla 2)

Tabla 2. Relación entre variables ecocardiográficas y mortalidad

Variable	Categorical Value	Survivor n (%)	Non-survivor n (%)	P value
DDLV	Diminished	23(13.7)	19(31.1)	0.001
	Normal	140 (83.8)	37 (60.6)	
	Elevated	4(2.4)	5 (8.2)	
SDLV	Diminished	5 (3.03)	4(6.5)	0.159

	Normal	144 (87.2)	47(77.0)	
	Elevated	16 (9.7)	10 (16.3)	
	Normal	46(45.1)	17(48.5)	
	Elevated	12(11.7)	4 (11.4)	
E/e'	<14	111(94.8)	33(86.84)	0.094
	>=14	6(5.1)	5 (13.1)	
LAV	Diminished	1(0.7)	5 (12.8)	0.001
	Normal	48(36.09)	14(35.9)	
	Elevated	84(63.1)	20(51.2)	
E/A	Diminished	51(31.6)	24(38.7)	0.409
	Normal	70(43.4)	21(33.8)	
	Elevated	40(24.8)	17(27.4)	
LVEF	Diminished	33(15.9)	17(20.7)	0.332
	Normal	174(84.1)	65(79.2)	
PAP	Normal	70(52.6)	18(39.1)	0.114
	Elevated	63(47.3)	28(60.8)	
	>=10	67(60.3)	18(50)	
	Normal	4(7.0)	4(16.6)	
	Elevated	4(81.8)	2(18.2)	
PPTD	Diminished	0	1(2.13)	0.047
	Normal	74(52.5)	31(65.9)	
	Elevated	67(47.5)	15(31.9)	
	Elevated	89(63.1)	29(61.7)	
IMVI	Diminished	5(8.1)	3(13.6)	
	Normal	43(69.3)	15(68.2)	
	Elevated	14(22.6)	4(18.2)	

DISCUSIÓN

Este estudio encontró asociación significativa entre algunas variables ecocardiográficas y los desenlaces de sepsis, choque séptico y mortalidad. Su alta población garantiza un alto poder estadístico, útil para determinar el valor pronóstico del ECOTT para severidad y mortalidad.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es una variable importante y controvertida en la sepsis. No encontramos la significancia estadística entre esta variable y mortalidad que ha sido descrita antes (13-17), con una relación paradójica entre

FEVI deprimida y supervivencia (3,18), nuestro estudio muestra la misma tendencia pero sin significancia estadística. Así mismo, observamos que los pacientes con sepsis tienen FEVI disminuida, pero que en el cuadro más severo de choque séptico la FEVI está conservada, con relación estadísticamente significativa. Esto podría significar que una fracción de eyección disminuida no solo refleja disfunción miocárdica, sino respuesta adaptativa durante la sepsis, mientras que una FEVI normal puede ser el reflejo de una estimulación adrenérgica deletérea durante el choque (19).

Por otra parte, encontramos significancia estadística entre mayor volumen de la aurícula izquierda (VAI elevado) y supervivencia, y menor VAI con mortalidad. Esta variable se correlaciona con disfunción diastólica durante la sepsis temprana (21,22) y ha demostrado ser un importante predictor de mortalidad en sepsis (16), en concordancia con nuestros hallazgos. Es interesante ver que la alteración de este volumen se correlaciona con mayor supervivencia a 30 días, lo que podría reflejar un mecanismo adaptativo del corazón o una sobrecarga de líquidos durante la resucitación.

La literatura muestra que hay parámetros de mayor utilidad para valorar la disfunción diastólica, como las variables de velocidad de flujo E, E/E' y E/A (16), sin embargo, nuestro estudio no arrojó relaciones significativas entre estas variables, en contraste con algunos estudios que las han descrito (14,23). Sin embargo, nuestro estudio encontró relación entre la velocidad E' y el estado de sepsis.

Encontramos relación significativa entre mortalidad y dos parámetros que reflejan el tamaño del ventrículo izquierdo. El DDVI elevado está asociado con mortalidad, hallazgo que sugiere el desarrollo de hipertrofia miocárdica y en menor medida disfunción diastólica (22,24), lo cual podría explicar nuestros resultados. Sin embargo, al menos un estudio en modelos animales (25) y dos estudios en pacientes sépticos con población baja (20,26) encontraron esta variable elevada en sobrevivientes y mostraron una dilatación ventricular de naturaleza adaptativa. Esto podría explicar el comportamiento de la segunda variable relacionada en este contexto, el espesor de la pared posterior en diástole, EPPD, la cual no ha sido incluida en los estudios que son de nuestro conocimiento. Teniendo en cuenta esto, y que el índice de masa del ventrículo izquierdo no mostró relación significativa, consideramos que estos resultados no son concluyentes y que se necesita la realización de más estudios para probar estas variables en sepsis.

Entendemos que nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Primero, a pesar de tener un diseño que pretende disminuir el sesgo de información natural de una técnica dependiente de operador como el ECOTT, esta variabilidad sigue siendo una limitación. En segundo lugar, la definición de los nuevos criterios de sepsis en el 2016 obligó a reclasificar a nuestros pacientes y de esta manera hubo la necesidad de excluir aquellos que cumplían los criterios anteriores pero no los nuevos lo cual redujo la muestra significativamente. Por último, la medición ecocardiográfica se realizó en un solo momento, desconociendo de esta forma las variaciones que se dan durante la enfermedad.

Para concluir, podemos mencionar que a pesar de que encontramos que algunas variables ecocardiográficas pueden ser predictores de mortalidad, consideramos que ninguna de las variables descritas tienen el suficiente valor pronóstico por sí mismas, y deben ser tenidas en cuenta en el marco de una valoración clínica, de laboratorio y ecocardiográfica integral, para lograr una mejor predicción de este desenlace en pacientes

sépticos. Se necesitan estudios adicionales y con diferentes enfoques para identificar los patrones de cambios ecocardiográficos que por sí mismos ofrezcan un valor pronóstico válido en este contexto.

Así mismo, es importante mencionar que la ecocardiografía mide parámetros durante un breve periodo y esto hace posible que las intervenciones terapéuticas previas, como por ejemplo la resucitación con líquidos lo el uso de vasopresores, cambien drásticamente la hemodinámica y los desenlaces del paciente séptico.

IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO

Nombre del Semillero	Sepsis
Tutor del Proyecto	Diego Torres Dueñas – Tutor María Eugenia Cárdenas - Tutora Sergio Serrano - Epidemiólogo
Grupo de Investigación	Marcadores inflamatorios y enfermedad
Línea de Investigación	Mediadores inflamatorios y mecanismos celulares involucrados en la sepsis y en enfermedades infecciosas.
Fecha de Presentación	06/10/2017

REFERENCIAS

(1) Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* [Internet]. 2016;315(8):801–10

(2) Rudiger A, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007, 35:1599-1608.

(3) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100: 483–90.

(4) Blanco, J., Muriel-Bombin, A., Sagredo, V., Taboada, F., Gandia, F., Tamayo, et al. 2008. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit. Care* 12, R158.

(5) Romero-bermejo FJ, Ruiz-bailén M, Guerrero-de-mier M, López- J. Echocardiographic Hemodynamic Monitoring in the Critically Ill Patient. 2011;146–56.

(6) Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32:660–5.

(7) Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*. 2005;31:638–44.

(8) Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, Colardyn F, Visser CA. Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med*. 1997;23:553–60.

(9) Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Bchir MB, Goodman S, et al. Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation*. 2014;42(4):790–800.

(10) Shahul S, Gulati G, Hacker MR, Mahmood F, Canelli R, Nizamuddin J, et al. Detection of Myocardial Dysfunction in Septic Shock : 2015;121(6):1547–54.

(11) Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: Speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. 2014;18(4):1–10.

(12) Negishi K. Is Speckle-Tracking Echocardiography a Panacea? Experience Is Still Required. *Journal of the American Society of Echocardiography*. American Society of Echocardiography; 2017;30(2):168–9.

(13) Weng L, Liu Y-T, Du B, Zhou J-F, Guo X-X, Peng J-M, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function measured by tissue Doppler imaging in septic shock. *Crit Care*. 2012;16:R71.

(14) Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock : a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. 2010;

(15) 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 Aug;29(4):495-9.

(16) Sanfilippo F, Benedetto U. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2015 Jun;41(6):1004-13.

(17) Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective , observational echocardiography study. 2012;4(1):1.

(18) Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:1701-6.

(19) Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *Journal of Intensive Care*. *Journal of Intensive Care*; 2016;1–10.

(20) Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al. Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012;87(7):620-628. doi:10.1016/j.mayocp.2012.01.018.

(21) Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. Elsevier Inc; 2016;29(4):277–314.

(22) Suárez JC, López P, Mancebo J, Zapata L. Diastolic dysfunction in the critically ill patient. *Med Intensiva*. 2016 Nov;40(8):499-510.

(23) Rolando G, Espinoza EDV, Avid E, et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis