

Disfunción miocárdica en la sepsis

MAX ANDRESEN, TOMÁS REGUEIRA

Myocardial dysfunction in sepsis

Myocardial dysfunction appears in 25% of patients with severe sepsis and in 50% of patients with septic shock, even in the presence of hyper dynamic states. It is characterized by a reduction in left ventricle ejection fraction, that reverts at the seventh to tenth day of evolution. Right ventricular dysfunction and diastolic left ventricular dysfunction can also appear. There is no consensus if an increase in end diastolic volume is part of the syndrome. High troponin or brain natriuretic peptide levels are associated with myocardial dysfunction and a higher mortality. The pathogenesis of myocardial dysfunction is related to micro and macro circulatory changes, inflammatory response, oxidative stress, intracellular calcium management disturbances, metabolic changes, autonomic dysfunction, activation of apoptosis, mitochondrial abnormalities and a derangement in catecholaminergic stimulation. Since there is no specific treatment for myocardial dysfunction, its management requires an adequate multi systemic support to maintain perfusion pressures and systemic flows sufficient for the regional and global demands.

(Rev Med Chile 2010; 138: 888-896).

Key words: Cardiomyopathies; Heart failure; Sepsis.

Departamento de Medicina
Intensiva, Facultad de
Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Santiago de Chile.

Recibido el 8 de enero de
2010, aceptado el 23 de
marzo de 2010.

Correspondencia a:
Dr. Tomás Regueira.
Departamento Medicina
Intensiva, Facultad de
Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Marcoleta 367, Santiago de
Chile.
Fono: 3543265
Fax: 3543660
E-mail: regueira@med.puc.cl

La mortalidad por sepsis continúa siendo alta¹⁻³ y se asocia a la aparición de hipoperfusión y/o disfunción de órganos⁴. La disfunción miocárdica es una más de las disfunciones orgánicas propias de la sepsis. Aunque su evaluación no está incluida en los puntajes de gravedad (APACHE, SAPS) ni en los que evalúan falla de órganos (SOFA, MARSHALL), es una disfunción frecuente y relevante durante la sepsis.

Inicialmente la disfunción miocárdica en la sepsis fue descrita clínicamente de acuerdo a las dos formas de presentación del shock séptico: el shock frío y el caliente⁵. Mientras el shock caliente se caracteriza por fiebre, hipotensión, piel tibia y oliguria, el shock frío se presenta con pulso débil, hipotensión y piel fría. El monitoreo hemodinámico de estos pacientes muestra que la presentación fría se asocia a bajos índices cardiacos (IC), mientras que la presentación caliente corresponde a un patrón hemodinámico hiperdinámico caracterizado por IC elevados y resistencias vasculares sistémicas bajas⁵. La forma de presentación fría del shock séptico se asoció a la presencia de disfunción

miocárdica.

Sin embargo, la sepsis se caracteriza por una marcada hipovolemia efectiva que se asocia a bajas presiones de llenado y caída del IC secundarias. Así, muchos de los shocks fríos iniciales corresponden a estados de sepsis con hipovolemia asociada. La resucitación con volumen restituye el intravascular y eleva el gasto cardíaco en una alta proporción de los pacientes, con lo que el porcentaje de pacientes en shock frío disminuye sustancialmente. A pesar de esto, aproximadamente 20 a 30% de los pacientes sépticos permanecen con IC bajos luego del aporte de volumen y se comportan como sepsis "hipodinámicas" persistentes. Estos pacientes presentan disfunción miocárdica clínicamente evidente.

El concepto de disfunción miocárdica no sólo incluye a los pacientes con bajo débito y shock frío persistente, sino también a los pacientes que habiendo aumentado su gasto cardíaco y presentándose clínicamente como hiperdinámicos, persisten con diferentes grados de disfunción uni o biventricular.

Los estudios iniciales del grupo de Parker et al⁶ utilizaron ventriculografías por radioisótopos en pacientes sépticos y mostraron la existencia de una disfunción miocárdica apreciable, caracterizada por disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y aumento en los volúmenes de fin de diástole (VFD), reversible a los 7 a 10 días de evolución. Paradójicamente, la presencia de disfunción miocárdica se asociaba a mayor sobrevida que en los pacientes sépticos que no presentaban disfunción miocárdica ni dilatación ventricular. El mismo grupo mostró posteriormente que los pacientes sépticos presentaban una respuesta disminuida de la contracción ventricular izquierda al aporte de volumen⁷. Hallazgos similares fueron descritos para el ventrículo derecho (VD)⁸, sin embargo, la contribución y significado de la disfunción del VD en la sepsis todavía debe ser más investigada.

Varios estudios han confirmado la presencia de disfunción miocárdica sistólica y diastólica durante la sepsis mediante ecocardiografía. Sin embargo, la prevalencia de esta disfunción no está bien definida. Ello se explica por ser una disfunción transitoria, por la heterogeneidad de la población estudiada, por el uso de definiciones variables, por el momento en que se mide (fase de la sepsis) y por la ausencia de estudios epidemiológicos de gran tamaño.

Sin embargo, aproximadamente 25% de los pacientes sépticos severos⁹ y 50% de los pacientes en shock séptico⁶ presentan una disminución de la FEVI, independiente si se asocian a IC bajos o elevados. Varios estudios usando ecografía han confirmado estos primeros hallazgos¹⁰. El estudio de Jardin y cols, que evalúa longitudinalmente mediante ecocardiografía a pacientes en shock séptico, mostró que estos presentaban un VFD normal, pero con baja FEVI y con volúmenes de eyección severamente disminuidos¹¹. Este estudio también mostró que los pacientes que sobreviven presentan alteraciones más marcadas de la función ventricular iniciales, pero que responden adecuadamente al soporte hemodinámico. Otro estudio, del grupo de Vieillard-Baron¹² realizó seguimiento a pacientes sépticos mediante ecocardiografía transesofágica. Este estudio mostró una incidencia de 60% para hipokinesia ventricular izquierda, la que era mayormente visible al ingreso, pero que en algunos pacientes aparecía al iniciarse el soporte con vasopresores. Aproximadamente 40 a 50% de

los pacientes sépticos presenta también disfunción diastólica del ventrículo izquierdo¹⁰.

Pronóstico

Los estudios iniciales de Parker y Jardin sugieren que la disfunción miocárdica inicial y transitoria presente en la sepsis se asocia a mejor sobrevida^{6,11}. Estudios posteriores con ecocardiografía no lo han confirmado^{10,13}. Estos resultados, aparentemente contradictorios, se explican probablemente porque la disfunción miocárdica no es el único fenómeno fisiopatológico que participa en la mortalidad de la sepsis.

Ciertos aspectos hemodinámicos se han asociado al pronóstico de los pacientes con disfunción miocárdica durante una sepsis. A las 24 horas de admisión, la caída en la frecuencia cardíaca mayor a 18 l pm, una resistencia vascular periférica mayor a 1.500 y una caída en el IC mayor a 0,5 L/min por m² se asocian a un mejor pronóstico¹⁴. El aumento en el índice de trabajo ventricular en respuesta a dobutamina también se asocia a una mayor sobrevida¹⁵.

Varios marcadores biológicos se han utilizado para evaluar la presencia y severidad de la disfunción miocárdica durante la sepsis. Entre 30 y 80% de los pacientes sépticos presentan alzas de troponinas¹⁶⁻¹⁸. Su elevación se ha asociado a un mayor requerimiento de drogas vasoactivas^{16,19}, disminución de FEVI con caída de volumen de eyección y a mayor mortalidad^{16,18}. La elevación del péptido natriurético-B también se ha asociado a disfunción miocárdica durante la sepsis²⁰ y a mayor mortalidad^{21,22}. Sin embargo, el BNP puede elevarse por otras causas, distintas a la disfunción miocárdica, entre éstas la inflamación, la disfunción renal, o la edad. El uso de estos marcadores en clínica y su interpretación en el contexto de la sepsis todavía se encuentra en discusión.

Mecanismos de disfunción miocárdica en la sepsis (Figura 1)

Cambios macro-circulatorios

Como se señaló anteriormente, la presentación fría del shock está determinada principalmente por la hipovolemia propia de la sepsis no reanimada. Sin embargo, 20 a 30% de los pacientes persistirá con IC disminuido, a pesar de una adecuada

reanimación (shock frío persistente).

Inicialmente se pensó que la disfunción miocárdica durante la sepsis era secundaria a una isquemia miocárdica global producto de la caída del transporte de oxígeno durante la sepsis. Sin embargo, estudios en animales y humanos demostraron que durante la sepsis el flujo coronario se encuentra aumentado²³ y no existe evidencia de necrosis miocárdica²⁴. Los mecanismos de la disfunción miocárdica durante una sepsis parecen ser entonces funcionales más que anatómicos.

Inflamación

La respuesta inmune innata propia de la sepsis da origen a una gran cantidad de mediadores capaces de activar y producir profundos cambios metabólicos en otros tejidos y sistemas. Durante la sepsis el miocardio es profundamente afectado por estos mediadores, que actúan tanto en forma paracrina como sistémica.

Parrillo y cols²⁵ demostraron la existencia de un factor ("Factor depresor miocárdico") presente en el plasma de los pacientes sépticos, capaz de deprimir la función contráctil miocárdica de corazones aislados de ratas. Posteriormente se demostró que el factor de necrosis tumoral- (FNT alfa) y la interleukina-1B (IL-1B) eran los principales mediadores responsables de la disfunción contráctil en la sepsis, dado que al retirarlos de la circulación mediante inmuno-absorción, se perdía la capacidad de deprimir la contractibilidad. Otros factores que han sido estudiados como responsables de generar disfunción miocárdica son la

interleukina-6²⁶, el factor inhibidor de migración de macrófagos²⁷, la lisozima c²⁸, la endotelina 1²⁹, el estrés oxidativo y el factor de complemento C5a. El factor de complemento C5a se relaciona estrechamente a la aparición de disfunción miocárdica: la administración de anticuerpos anti-C5a *in vivo* revierte la disfunción miocárdica³⁰.

El óxido nítrico (NO, sigla del nombre en inglés) es un radical libre producido por la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS). Durante la sepsis aumenta la liberación de NO como consecuencia del aumento en la expresión de la NOS inducible (NOS-2). El NO participa positivamente en la regulación de flujo microcirculatorio y, en bajas dosis, puede mejorar la función ventricular izquierda. Sin embargo, tanto la inducción de NOS, como el exceso de NO afectan adversamente la función contráctil del miocardio, inhiben los complejos mitocondriales, aumentan la liberación de citoquinas, amplifican la respuesta inflamatoria local y sistémica, y se asocian a disfunción miocárdica^{31,32}.

El NO puede reaccionar con otros radicales libres, como el anión superóxido, para producir radicales libres aún más reactivos, como el peróxido nítrico (ONOO-). Gran parte de los efectos adversos del NO son debidos a la generación de ONOO-, capaz de dañar lípidos, ADN y proteínas^{33,34}.

La inhibición de NOS tiene efectos poco predecibles sobre la contractibilidad y el consumo de oxígeno miocárdico³⁵. Un nivel suficiente de NO es necesario para mantener el flujo coronario, disminuir la postcarga cardiaca, e incluso para permitir la biogénesis (re-síntesis) mitocondrial^{36,37}.

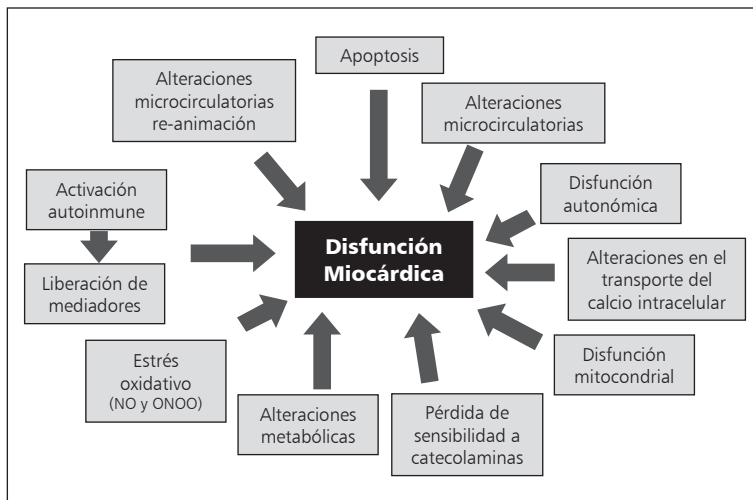


Figura 1. Los mecanismos que explican la disfunción miocárdica durante la sepsis son múltiples y probablemente actúan sinérgicamente para dar origen a las manifestaciones clínicas propias de esta disfunción, siendo la más característica la disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Cambios micro-circulatorios

La inflamación microvascular se asocia a edema intersticial miocárdico y compromiso directo de las fibras contráctiles, que contribuyen a la caída de la distensibilidad y función miocárdica^{7,38}. Aunque el flujo coronario está aumentado en la sepsis, el flujo microcirculatorio parece estar afectado por edema endotelial y depósitos de fibrina que enlentecen u obstruyen el flujo microvascular³⁹.

La interacción endotelio-cardiomiocito es compleja durante la sepsis. El endotelio activado por la respuesta innata es capaz de producir NO, endotelina, prostaglandinas, entre otros compuestos capaces de interactuar y disminuir la capacidad contráctil del cardiomiocito en forma paracrina⁴⁰. La activación de los cardiomiocitos, por su parte, favorece la permeabilidad endotelial y promueve la migración de leucocitos al intersticio⁴¹, que a su vez aumentan el daño inflamatorio local.

Manejo del calcio intracelular

La contracción de los cardiomiocitos se gatilla en sístole con la entrada de calcio extracelular a través de los canales de membrana dependientes de voltaje (canales L). El calcio que entra al cardiomiocito induce la liberación del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico (RS) a través del receptor de rianodina (RyR). El calcio liberado se une con la troponina C en los miofilamentos y produce la contracción durante la sístole. Posteriormente, durante la diástole, el calcio es en parte enviado al extracelular por el intercambiador sodio/calcio del sarcolema (membrana celular), pero es mayormente recapturado por el RS a través de la Ca^{2+} -ATPasa del RS (SERCA2). La activación de esta enzima depende de la fosforilación del fosfolambano, una proteína que en su estado defosforilado inhibe a la SERCA y que al ser fosforilada permite la recaptura del calcio por parte del RS. La fosforilación del fosfolambano depende de la activación de una proteína quinasa dependiente de AMP cíclico, la PKA o de otra proteína quinasa dependiente de Ca^{2+} y calmodulina, la CAMKII (Figura 2).

La fuerza de la contracción cardíaca está determinada por principalmente por el contenido de calcio en el interior del RS. El contenido de calcio en el RS depende a su vez de la actividad de la SERCA-ATPasa y de un mecanismo de *feedback*, por el cual el calcio liberado desde el RS es capaz de regular el flujo de calcio a través del sarcolema. La estimulación beta adrenérgica estimula

la síntesis de AMP cíclico, que a su vez activa la PKA y secundariamente a SERCA, aumentando el contenido de calcio en el RS.

Diversos mecanismos han sido descritos para explicar de qué forma la sepsis induce importantes alteraciones en el metabolismo del calcio en los cardiomiocitos. Existe una alteración en el influjo de calcio desde el extracelular, explicado por una disminución de la densidad o bloqueo de los canales $\text{L}^{42,43}$, fenómeno que es mediado por la IL-1B y el FNT alfa. También se ha descrito la reducción de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio⁴⁴, lo que se correlaciona con la pérdida de capacidad contráctil y aumento de la distensibilidad ventricular. Otro mecanismo propuesto para explicar la DM mediada por calcio es la disminución de la densidad de los receptores de rianodina durante la sepsis, la disminución de estos receptores reduce la salida de calcio del RS al intracelular⁴⁵. Finalmente también se han descrito alteraciones del complejo SERCA2-fosfolambano, durante la fase hiperdinámica de la sepsis existiría un aumento en la fosforilación del fosfolambano que genera un aumento en el atrapamiento de calcio en el RS por activación de SERCA y disminución de la capacidad contráctil secundaria (Figura 2)⁴⁶.

Cambios metabólicos

Durante las etapas iniciales de la sepsis severa, el consumo de oxígeno miocárdico se encuentra aumentado hasta en 30%⁴⁷. Sin embargo, una vez que aparecen las disfunciones orgánicas el consumo de oxígeno y la tasa metabólica basal se encuentran disminuidos⁴⁸ y la presión parcial de oxígeno tisular aumenta⁴⁹. El corazón séptico presenta una disminución en la captación de glucosa, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres⁵⁰. Existe además acumulación intra-citoplasmática de glicógeno y lípidos en pacientes que no sobreviven a la sepsis⁵¹. Durante la sepsis el cardiomiocito es capaz de usar el lactato como sustrato energético.

Disfunción autonómica

Durante la sepsis se ha descrito apoptosis glial y neuronal en ganglios autonómicos⁵². La disfunción autonómica se ha asociado a peor sobrevida en la sepsis⁵².

Muerte Celular

Los estudios *post mortem* en pacientes y animales sépticos muestran un aumento en el infiltrado

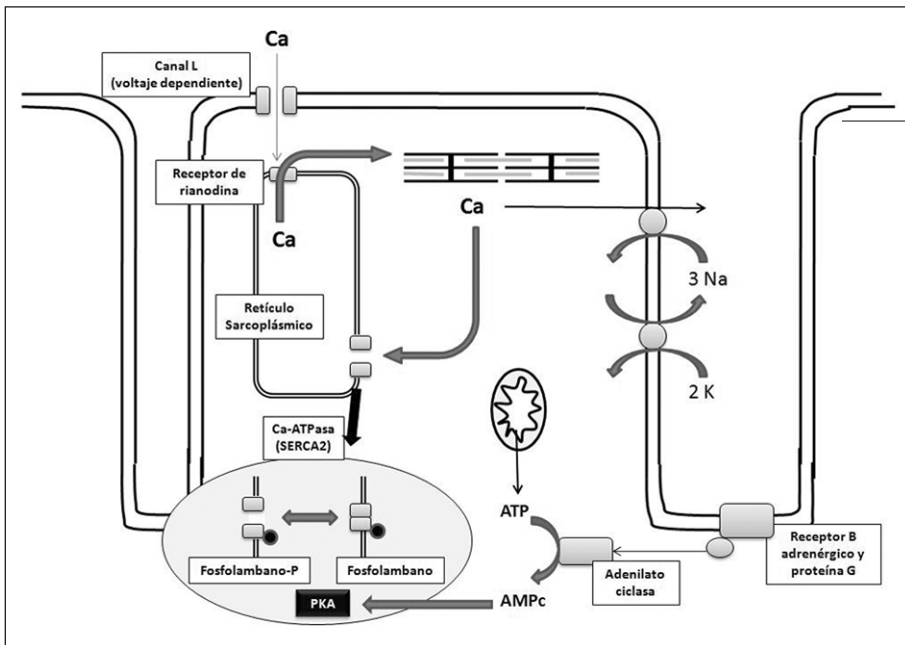


Figura 2. La contracción de los cardiomiocitos se inicia con la entrada de calcio extracelular a través de los canales de membrana dependientes de voltaje (canales L), lo que induce la liberación del calcio almacenado en el retículo sarcoplásmico (RS) a través del receptor de rianodina (RyR). Luego de la sístole, durante la diástole, el calcio es en parte enviado al extracelular por el intercambiador sodio/calcio del sarcolema (membrana celular), pero es mayormente recapturado por el RS a través de la Ca^{2+} -ATPasa del RS (SERCA2). La apertura de este canal depende de la fosforilación del fosfolambano, una proteína que en su estado defosforilado inhibe a la SERCA y que al ser fosforilada permite la recaptura del calcio por parte del RS. La fosforilación del fosfolambano depende principalmente de la activación de una proteína quinasa dependiente de AMP cíclico, la PKA. Durante la sepsis se han descrito alteraciones en la función y en la densidad de los canales L, reducción de la sensibilidad de los miofilamentos al calcio, disminución en la densidad de los receptores de rianodina y alteraciones del complejo SERCA2-fosfolambano.

inflamatorio y celular, pero ausencia o escasa presencia de necrosis de cardiomiocitos^{24,53}. Por otro lado, la apoptosis parece tener un rol más importante en la génesis de la disfunción miocárdica⁵⁴. La activación de la vía de las caspasas y la liberación de citocromo C desde el espacio intra-mitocondrial, ambos mecanismos conducentes a la apoptosis celular, se encuentran aumentados en la sepsis. La activación de caspasa 3, en particular, se ha asociado a una disminución de la sensibilidad del miofilamento al calcio y alteraciones en el sarcómero⁵⁵, y su inhibición a mejoría de la disfunción miocárdica. Del mismo modo, el bloqueo de la liberación de citocromo C de la mitocondria con ciclosporina previene la aparición de disfunción miocárdica durante la sepsis⁵⁶.

Disfunción mitocondrial

La caída en el consumo de oxígeno asociado a la aparición de disfunción orgánica durante la

sepsis, así como la ausencia de necrosis miocárdica significativa, sugieren que una alteración energética celular pudiese tener un rol importante en la patogenia de la disfunción miocárdica. Dado que la mitocondria ocupa el 90-95% del oxígeno celular, la caída en el consumo de oxígeno sugiere que la disfunción mitocondrial pudiese jugar un rol preponderante en la disfunción miocárdica de la sepsis.

Varios estudios han demostrado la asociación entre disfunción mitocondrial, sepsis y gravedad⁵⁷⁻⁵⁹. La estructura mitocondrial de los cardiomiocitos se encuentra alterada en la sepsis^{60,61} y el consumo de oxígeno disminuido en las etapas avanzadas de la sepsis⁶⁰. La actividad de los complejos mitocondriales de las células miocárdicas también se encuentra disminuida en modelos de sepsis en animales de experimentación^{62,63}.

Varios mecanismos explican el desarrollo de disfunción mitocondrial durante la sepsis, entre

éstos destacan: 1) Reducción en la disponibilidad de sustratos, como piruvato por bloqueo de la piruvato deshidrogenasa^{64,65}, o de NADH por consumo por parte de la enzima poly(ADP-ribosa) polimerasa (PARP-1)⁶⁶; 2) Inhibición directa de los complejos de la cadena de fosforilación oxidativa secundaria a estrés oxidativo⁶⁷; 3) Disminución en el contenido celular mitocondrial⁶⁸; 4) Aumento en la permeabilidad mitocondrial, ya sea por aumento en la expresión de proteínas des-acopladoras o del poro de transición de permeabilidad mitocondrial⁶⁹, ambos fenómenos que se asocian a pérdida del gradiente mitocondrial, caída en la síntesis de ATP y activación de vías de apoptosis⁷⁰.

Rol de las catecolaminas

La estimulación adrenérgica produce aumento de la contractibilidad y la frecuencia cardiaca. Sin embargo, aunque durante la sepsis los niveles de catecolaminas circulantes están aumentados⁷¹, existe oxidación de éstas, lo que disminuye su efectividad. La oxidación de catecolaminas es secundaria a estrés oxidativo, particularmente por anión superóxido⁷²; de hecho, la administración de superóxido dismutasa (enzima antioxidante) durante la sepsis, aumenta los niveles de catecolaminas circulantes.

Por otro lado, durante la sepsis existe una disminución en la densidad de receptores beta adrenérgicos en la membrana de los cardiomiocitos⁷³, La respuesta de estos receptores está disminuida⁷⁴ y la transducción intracelular alterada. La inhibición de la proteína G asociada al receptor beta adrenérgico impide la activación de la adenilato ciclasa, con la consiguiente disminución en los niveles de AMP cíclico⁷⁵ necesarios para la fosforilación del fosfolambano, como se discutió anteriormente (Figura 2).

Tratamiento

A la fecha, el mejor tratamiento disponible para la disfunción miocárdica de la sepsis es el correcto tratamiento de la sepsis y el adecuado soporte multi-orgánico que asegure una presión de perfusión y un flujo sistémico suficientes para las demandas metabólicas globales y regionales.

El uso de inótropos puede ser necesario si, aún cuando se haya restaurado una volemia y presiones de llenado adecuadas, el gasto cardíaco persista

insuficiente para las demandas metabólicas. En la actualidad, la dobutamina es el inótropro de elección; sin embargo, como se discutió anteriormente, durante la sepsis existe una disminución de la sensibilidad a la estimulación beta adrenérgica y, por otro lado, la estimulación adrenérgica puede llevar a aumento en el trabajo cardíaco y dañar los cardiomiocitos. Algunos estudios sugieren que levosimendan, un inótropro que aumenta la sensibilidad de la fibra miocárdica por el calcio, pudiese ser más efectivo que la dobutamina⁷⁶. Un estudio en 28 pacientes sépticos con disfunción miocárdica mostró que el paso de dobutamina a levosimendan se asoció a mejoría de la contractibilidad, caída del lactato, mejoría de la perfusión esplácnica y del aclaramiento de creatinina⁷⁷. Su uso habitual en la práctica clínica en estos pacientes está limitado por la falta de trabajos, su alto costo y que puede asociarse a hipotensión.

El uso de inhibidores selectivos de NOS⁷⁸ y compuestos anti-citoquinas ha tenido resultados desalentadores⁷⁹. Un estudio reciente, en animales, mostró que el uso de un antioxidante mitocondrial (MitoQ®) en sepsis por endotoxina prevenía la disfunción mitocondrial inducida por endotoxina, normalizaba la producción de ATP, corregía la capacidad contráctil miocárdica y prevenía la activación de las caspasas 3 y 9⁸⁰.

Referencias

1. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8: 222-6.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-10.
3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
4. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 1995; 274: 968-74.
5. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med* 2006; 32: 799-807.

6. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100: 483-90.
7. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988; 93: 903-10.
8. Parker MM, Mccarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126-31.
9. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An assessment of myocardial function in human sepsis utilizing ECG gated cardiac scintigraphy. *Chest* 1981; 80: 579-86.
10. 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.
11. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubieres Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999; 116: 1354-9.
12. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36: 1701-6.
13. 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.
14. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C, Alling DW, Parrillo JE. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987; 15: 923-9.
15. Rhodes A, Lamb FJ, Malagon I, Newman PJ, Grounds Rm, Bennett ED. A prospective study of the use of a dobutamine stress test to identify outcome in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 2361-6.
16. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27: 1775-80.
17. Arlati S, Brenna S, Prencipe L, Marocchi A, Casella GP, Lanzani M et al. Myocardial necrosis in ICU patients with acute non-cardiac disease: a prospective study. *Intensive Care Med* 2000; 26: 31-7.
18. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000; 46: 650-7.
19. Fernandes CJ Jr, Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1165-8.
20. Witthaut R, Busch C, Fraunberger P, Walli A, Seidel D, Pilz G, et al. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: impact of interleukin-6 and sepsis-associated left ventricular dysfunction. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1696-702.
21. Rivers EP, Mccord J, Otero R, Jacobsen G, Loomba M. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock. *J Intensive Care Med* 2007; 22: 363-73.
22. Tung RH, García C, Morss AM, Pino RM, Fifer MA, Thompson BT, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1643-7.
23. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73: 637-44.
24. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999; 27: 1230-51.
25. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76: 1539-53.
26. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet* 2004; 363: 203-9.
27. Garner LB, Willis MS, Carlson DL, Dimaio JM, White MD, White DJ, et al. Macrophage migration inhibitory factor is a cardiac-derived myocardial depressant factor. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H2500-9.
28. Mink SN, Kasian K, Jacobs H, Cheng ZQ, Light RB. N,N'-diacetylchitobiose, an inhibitor of lysozyme, reverses myocardial depression and lessens norepinephrine requirements in *Escherichia coli* sepsis in dogs. *Shock* 2008; 29: 681-7.
29. Konrad D, Oldner A, Rossi P, Wanecek M, Rudehill A, Weitzberg E. Differentiated and dose-related cardiovascular effects of a dual endothelin receptor antagonist in endotoxin shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 1192-9.
30. Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, Gao H, Ipaktchi KR, Sun L, et al. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *J Exp Med* 2006; 203: 53-61.
31. Ullrich R, Scherrer-Crosbie M, Bloch KD, Ichinose E,

- Nakajima H, Picard MH, et al. Congenital deficiency of nitric oxide synthase 2 protects against endotoxin-induced myocardial dysfunction in mice. *Circulation* 2000; 102: 1440-6.
32. Brady AJ, Poole-Wilson PA. Circulatory failure in septic shock. Nitric oxide: too much of a good thing? *Br Heart J* 1993; 70: 103-5.
 33. Ferdinandy P, Danial H, Ambrus I, Rothery RA, Schulz R. Peroxynitrite is a major contributor to cytokine-induced myocardial contractile failure. *Circ Res* 2000; 87: 241-7.
 34. Andresen M, Regueira T, Bruhn A, Pérez D, Strobel P, Dougnac A, et al. Lipoperoxidation and protein oxidative damage exhibit different kinetics during septic shock. *Mediators Inflamm* 2008;168652.doi 10.1155/2008/168652
 35. Chen Y, Traverse JH, Du R, Hou M, Bache RJ. Nitric oxide modulates myocardial oxygen consumption in the failing heart. *Circulation* 2002; 106: 273-9.
 36. Nisoli E, Clementi E, Paolucci C, Cozzi V, Tonello C, Sciorati C, et al. Mitochondrial biogenesis in mammals: the role of endogenous nitric oxide. *Science* 2003; 299: 896-9.
 37. Petros A, Lamb G, Leone A, Moncada S, Bennett D, Vallance P. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 34-9.
 38. Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, Lessard M, Lesur O. Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation. *Crit Care Med* 2006; 34: 127-33.
 39. Groeneveld AB, Van Lambalgen AA, Van Den Bos GC, Bronsveld W, Nauta JJ, Thijs LG. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1991; 25: 80-8.
 40. Mink SN, Bose R, Roberts DE, Jacobs H, Duke K, Bose D, et al. Lysozyme binding to endocardial endothelium mediates myocardial depression by the nitric oxide guanosine 3',5' monophosphate pathway in sepsis. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 615-25.
 41. 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: 944-51.
 42. Lew WY, Yasuda S, Yuan T, Hammond HK. Endotoxin-induced cardiac depression is associated with decreased cardiac dihydropyridine receptors in rabbits. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 1367-71.
 43. Zhong J, Hwang TC, Adams HR, Rubin LJ. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. *Am J Physiol* 1997; 273: H2312-24.
 44. Tavernier B, Mebazaa A, Mateo P, Sys S, Ventura-Clapier R, Veksler V. Phosphorylation-dependent alteration in myofilament Ca^{2+} sensitivity but normal mitochondrial function in septic heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 362-7.
 45. Dong LW, Wu LL, Ji Y, Liu MS. Impairment of the ryanodine-sensitive calcium release channels in the cardiac sarcoplasmic reticulum and its underlying mechanism during the hypodynamic phase of sepsis. *Shock* 2001; 16: 33-9.
 46. Wu LL, Tang C, Dong LW, Liu MS. Altered phospholamban-calcium ATPase interaction in cardiac sarcoplasmic reticulum during the progression of sepsis. *Shock* 2002; 17: 389-93.
 47. Kreyman G, Grosser S, Buggisch P, Gottschall C, Matthaer S, Greten H. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21: 1012-9.
 48. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35: 1599-1608.
 49. Boekstegers P, Weidenhofer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1994; 22: 640-50.
 50. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JE, Lefevre G, Dall'ava-Santucci J, Brunet F, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation* 1987; 75: 533-41.
 51. Rossi MA, Celes MR Prado CM, Saggioro FP. Myocardial structural changes in long-term human severe sepsis/septic shock may be responsible for cardiac dysfunction. *Shock* 2007; 27: 10-8.
 52. Sharshar T, Annane D, De La Grandmaison GL, Brouland JP, Hopkinson NS, Francoise G. The neuropathology of septic shock. *Brain Pathol* 2004; 14: 21-33.
 53. Fernandes Junior CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E. Interstitial myocarditis in sepsis. *Am J Cardiol* 1994; 74: 958.
 54. Fauvel H, Marchetti P, Chopin C, Formstecher P, Neviere R. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H1608-14.
 55. Lancel S, Joulin O, Favory R, Goossens JF, Kluza J, Chopin C, et al. Ventricular myocyte caspases are directly responsible for endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 2596-604.
 56. Fauvel H, Marchetti P, Obert G, Joulain O, Chopin C,

- Formstecher P, et al. Protective effects of cyclosporin A from endotoxin-induced myocardial dysfunction and apoptosis in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 449-55.
57. Regueira T, Andresen M, Djafarzadeh S. [Mitochondrial dysfunction during sepsis, impact and possible regulating role of hypoxia-inducible factor -1?]. *Med Intensiva* 2009; 33: 385-92.
 58. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, Novelli M, Stidwill R, Taylor V, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004; 286: R491-7.
 59. Crouser ED, Julian MW, Huff JE, Joshi MS, Bauer JA, Gadd ME, et al. Abnormal permeability of inner and outer mitochondrial membranes contributes independently to mitochondrial dysfunction in the liver during acute endotoxemia. *Crit Care Med* 2004; 32: 478-88.
 60. Schumer W, Erve PR, Obernolte RP. Endotoxemic effect on cardiac and skeletal muscle mitochondria. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 133: 433-6.
 61. Soriano FG, Nogueira AC, Caldini EG, Lins MH, Teixeira AC, Cappi SB, et al. Potential role of poly (adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1073-9.
 62. Trumbeckaite S, Opalka Jr, Neuhof C, Zierz S, Gellerich FN. Different sensitivity of rabbit heart and skeletal muscle to endotoxin-induced impairment of mitochondrial function. *Eur J Biochem* 2001; 268: 1422-9.
 63. Gellerich FN, Trumbeckaite S, Hertel K, Zierz S, Muller-Werdan U, Werdan K, et al. Impaired energy metabolism in hearts of septic baboons: diminished activities of Complex I and Complex II of the mitochondrial respiratory chain. *Shock* 1999; 11: 336-41.
 64. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, Sato T, Aoyama H. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986; 250: E634-40.
 65. Vary TC. Increased pyruvate dehydrogenase kinase activity in response to sepsis. *Am J Physiol* 1991; 260: E669-74.
 66. Szabo C. Poly (ADP-ribose) polymerase activation and circulatory shock. *Novartis Found Symp* 2007; 280: 92-103; discussion 103-107, 160-104.
 67. Bolanos JP, Heales SJ, Peuchen S, Barker JE, Land JM, Clark JB. Nitric oxide-mediated mitochondrial damage: a potential neuroprotective role for glutathione. *Free Radic Biol Med* 1996; 21: 995-1001.
 68. Crouser Ed, Julian MW, Huff JE, Struck J, Cook CH. Carbamoyl phosphate synthase-1: a marker of mitochondrial damage and depletion in the liver during sepsis. *Crit Care Med* 2006; 34: 2439-46.
 69. Regueira T, Lepper PM, Brandt S, Ochs M, Vuda M, Takala J, et al. Hypoxia inducible factor-1 alpha induction by tumour necrosis factor-alpha, but not by toll-like receptor agonists, modulates cellular respiration in cultured human hepatocytes. *Liver Int* 2009; 29: 1582-92.
 70. Murray AJ, Anderson RE, Watson GC, Radda GK, Clarke K. Uncoupling proteins in human heart. *Lancet* 2004; 364: 1786-8.
 71. Bocking JK, Sibbald WJ, Holliday RL, Scott S, Viidik T. Plasma catecholamine levels and pulmonary dysfunction in sepsis. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 148: 715-9.
 72. Macarthur H, Westfall TC, Riley DP, Misko TP, Salvemini D. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 9753-8.
 73. Tang C, Liu MS. Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol* 1996; 270: R254-63.
 74. Gulick T, Chung MK, Pieper SJ, Lange LG, Schreiner GE. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 6753-7.
 75. Bohm M, Kirchmayr R, Gierschik P, Erdmann E. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med* 1995; 98: 183-6.
 76. Faivre V, Kaskos H, Callebert J, Losser Mr, Milliez P, Bonnin P, et al. Cardiac and renal effects of levosimendan, arginine vasopressin, and norepinephrine in lipopolysaccharide-treated rabbits. *Anesthesiology* 2005; 103: 514-21.
 77. Fernandes CJ, JR. One more piece in the septic myocardial depression puzzle? *Crit Care Med* 2005; 33: 690-691.
 78. Cobb JP. Nitric oxide synthase inhibition as therapy for sepsis: a decade of promise. *Surg Infect (Larchmt)* 2001; 2: 93-100; discussion 100-1.
 79. Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1697-702.
 80. Supinski GS, Murphy MP, Callahan LA. MitoQ administration prevents endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: R1095-102.