



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, OFTALMOLOGÍA,
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y FISIOTERAPIA**

TESIS DOCTORAL:

**RESUCITACION HEMODINAMICA EN EL
PACIENTE CRITICO**

Presentada por Cesar Aldecoa Alvarez-Santullano para optar al
grado de doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Eduardo Tamayo Gomez y Jose Ignacio Gomez Herreras

A mis padres

“ Nada de lo que hago es importante, pero es muy importante que lo haga”

Mahatma Ghandi 1869-1948

Dirigida por los doctores:

D. EDUARDO TAMAYO, Profesor Titular del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid. Especialista en Anestesiología y Reanimación.

D. JOSÉ IGNACIO GÓMEZ HERRERAS, Profesor asociado del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de Valladolid. Jefe del servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



Universidad de Valladolid

Impreso 2T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D. Eduardo Tamayo Gomez , con D.N.I. nº 1308774L y D Jose Ignacio Gomez Herreras con DNI 1223549C profesores del departamento de Cirugia, Oftalmologia y Otorrinolaringologia y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid como Directores de la Tesis Doctoral titulada RESUCITACION HEMODINAMICA EN EL PACIENTE CRITICO presentada por D. Cesar Aldecoa Alvarez-Santullano con DNI 11404508G, alumno del programa TRASPLANTE DE ORGANOS Y TEJIDOS DE LA INVESTIGACION A LA CLINICA impartido por el departamento de Cirugia, Oftalmologia y Otorrinolaringologia y Fisioterapia autoriza la presentación de la misma, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma

Valladolid, 8 de Octubre de 2015

Los Directores de la Tesis,

Fdo. Dr E Tamayo

Fdo. Dr JI Gomez Herreras

SRA. PRESIDENTA DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



Universidad de Valladolid

La presente tesis doctoral esta realizada siguiendo el art.3 de la Normativa de la UVA para la presentación y defensa de tesis doctorales por compendio de publicaciones



Universidad de Valladolid

La presente tesis doctoral esta realizada siguiendo el art 15 de la Normativa de la UVA para la presentación y defensa de tesis doctorales con mención internacional



Universidad de Valladolid

SOLICITUD DE DEPÓSITO DE LA TESIS CON MENCIÓN “DOCTOR INTERNACIONAL”

Art. 15 del RD 99/2011, de 28 de enero

D. Cesar Aldecoa Alvarez-Santullano con D.N.I. nº 114045008G , alumno de Tercer Ciclo del Departamento de Cirugia, Oftalmología y Otorrinolaringología y Fisioterapia de esta Universidad, con domicilio en Valladolid C.P. 470009. C/Electra, nº 39 Tfno 983349267/657500031 e-mail: caldecoaal@saludcastillayleon.es

SOLICITA la mención “Doctor Internacional” para su tesis doctoral, realizada en colaboración con la Institución de Enseñanza Superior o Centro de Investigación Université Libre de Bruxelles

País Belgica. Tutor Dr. Daniel de Backer. Intensive Care Department Chirec Hospitals
Nº de identificación del tutor EM992851

El idioma en el que se redactará el índice, la justificación, los objetivos, los artículos y las conclusiones de la tesis será el Ingles

(fecha y firma del alumno)

8 de Octubre del 2015

Vº Bº del Comité Académico / Departamento (fecha y firma)

DOCUMENTACIÓN QUE SE ADJUNTA:

- Certificado de estancia mínima de 3 meses en una institución de enseñanza superior o centro de investigación de prestigio, de otro país distinto de España.** (Esta estancia y las actividades realizadas han de estar avaladas por el director y autorizadas por el Departamento / Comisión Académica).

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar, quería dar las gracias a mis directores de tesis, sin los cuales este trabajo no habría sido posible.

A Eduardo Tamayo por su imprescindible asesoramiento, críticas, comentarios y sugerencias durante el desarrollo de este proyecto. Ya son muchos años compartiendo objetivos en el tratamiento e investigación de los pacientes con sepsis.

A Jose Ignacio Gómez Herreras porque siempre ha sido mi maestro y mi mentor y le debo gran parte de lo que soy, por su estímulo constante para intentar ser mejor profesional cada día.

En segundo lugar, agradecer a todos los co-autores de los trabajos por contar conmigo para los proyectos, por su ayuda y por la cesión de los artículos para la realización de esta tesis.

En particular, agradecerse a los Dres Maurizio Cecconi y Daniel de Backer por su crítica constructiva y su colaboración tanto en la elaboración de esta tesis como en el trabajo de investigación.

Debo mencionar a los facultativos del Departamento de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, con los que comparto tantas horas y de los que aprendo algo nuevo cada día y que sin su colaboración y ayuda habría sido imposible realizar estos trabajos.

De forma especial a mi amigo y compañero Jesus Rico, colaborador incondicional y entusiasta del trabajo. Sus consejos, sus discusiones científicas han sido y son imprescindibles para elaborar esta tesis y para progresar en nuestro quehacer diario.

Agradecer a Jose Ignacio Alonso por su ayuda inestimable en la elaboración de las figuras, las tablas y la gestión de todas las citas.

Tampoco quiero olvidar a mis compañeros de promoción de la Facultad, la XII, allí empezó mi vocación y aunque estamos cada uno en un sitio no dejan de animar y alegrarse por la consecución de los objetivos.

De forma especial, agradecerse a mis padres, aunque ya no puedan compartirlo, ellos han sido el motor fundamental de mi carrera, gracias a su esfuerzo en inculcarme la inquietud de aprender cosas nuevas y la enseñanza de que el trabajo y la constancia son el mejor camino en el logro de las metas, he conseguido finalizar este proyecto.

Agradecerse evidentemente a mis hermanas que siempre han estado apoyando para la consecución de cualquier proyecto en los que me he embarcado.

Y claro esta, a mi familia, Maria Jesus, Cesar, Juan y Cecilia por aguantar y entender mis nervios, mis días fuera de casa, mi dedicación al trabajo restándoles su tiempo, ellos han sabido apoyar y comprender este esfuerzo.

RESUCITACION HEMODINAMICA EN EL PACIENTE CRITICO

ÍNDICE

1.ABREVIATURAS/ ABREVIATIONS	14
2.INTRODUCCIÓN/INTRODUCTION	17
2.1 CONCEPTO/ DEFINITION:	18
2.2 TRANSPORTE Y UTILIZACIÓN DE OXÍGENO / OXIGEN DELIVERY AND CONSUMPTION :	19
2.3 CLASIFICACIÓN DEL SHOCK / SHOCK CLASSIFICATION:	23
2.4 FISIOPATOLOGÍA/ PHYSIOPATHOLOGY:	24
2.4.1 SHOCK HIPOVOLÉMICO/ HYPOVOLEMIC SHOCK:	24
2.4.2 SHOCK DISTRIBUTIVO/ DISTRIBUTIVE SHOCK:	25
2.4.2.1 Shock séptico/ Septic Shock:	26
2.4.2.1.1. Alteraciones de la Macrocirculación en la Inflamación Sistémica y la Sepsis/ Macrocirculation Alterations in Systemic Inflammation and Sepsis	26
2.4.2.1.2 Alteraciones de la Microcirculación en la Inflamación Sistémica y la Sepsis/ Microcirculation Alterations in Systemic Inflammation and Sepsis	27
2.4.2.2 Shock Anafiláctico / Anaphylactic Shock :	30
2.4.4 SHOCK CARDIOGÉNICO / CARDIOGENIC SHOCK:	31
2.4.5 SHOCK OBSTRUCTIVO / OBSTRUCTIVE SHOCK:	32
2.4.5.1 Taponamiento cardíaco/ Cardiac Tamponade:	33
2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL/ DIFFERENTIAL DIAGNOSIS	35
2.5.1 DIAGNÓSTICO DE SEPSIS/ SEPSIS DIAGNOSIS	37
2.6 TRATAMIENTO INICIAL DEL PACIENTE EN SHOCK / INITIAL TREATMENT IN SHOCK PATIENT:	41
2.6.1 TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SEPSIS/ TREATMENT OF SEPSIS PATIENTS	42
2.6.1.1 Reanimación con líquidos / Fluid Resuscitation:	45
2.6.1.2 Medicación vaso activa / Vasoactive drugs:	48
2.6.1.2.1 Vasopresores/ Vasopressors:	48
2.6.1.2.2 Inotrópicos / Inotropes:	50
2.6.1.2.3 Vasodilatadores/ Vasodilators:	52
2.6.2 OBJETIVOS DE SOPORTE HEMODINAMICO / GOALS OF HAEMODYNAMIC SUPPORT	52
2.6.2.1 Presión arterial / Arterial Pressure	52
2.6.2.2 Gasto Cardíaco y Transporte de Oxígeno: Perfusión Tisular/ Cardiac Output and Oxygen Delivery	53
2.6.2.2.1 Nivel de Lactato/ Lactate	55
2.6.2.3 Variables de Microcirculación/ Microcirculation Variables	56
2.7 PRIORIDADES TERAPEUTICAS Y OBJETIVOS / THERAPEUTIC MANAGEMENT AND GOALS	57
2.7.1 TERAPIA POR OBJETIVOS/ GOAL THERAPY	58
2.7.1.1 Terapia por objetivos en la sepsis/ Goal Therapy in Sepsis	59
2.7.1.2 Valoración de la Precarga. Fluid responsiveness./ Preload assesment. Fluid responsiveness	60
2.7.1.3 Fluid challenge / Fluid challenge	61
2.7.1.4 Interacciones Corazón Pulmón/ Heart Lung Interactions	61
2.7.1.5 Elevación Pasiva de Piernas/ Passive Leg Raising	62
2.7.1.6 Resucitación Multimodal: El puzzle hemodinámico./ Multimodal resuscitation. The haemodynamic puzzle	62
2.7.1.6.1 Resucitación basada en el flujo/ Flow based Resuscitation	63
2.7.1.6.1.1 Gasto cardíaco/Volumen sistólico como objetivo de resucitación. /Stroke Volume as Resuscitation Goal.	63
2.7.1.6.1.2 Variación del Volumen Sistólico y Variación de la Presión de Pulso como objetivos de reanimación / Systolic Volume Variation and Pulse Pressure Variation as Resuscitation Goal.	65
2.7.1.6.1.3 Diferencia Ven-Arterial de CO ₂ como objetivo terapéutico. / Arterial-Venous Difference of CO ₂ as therapeutic Goal	65

2.7.1.6.2. Objetivos de Oxigenación Tisular a Nivel Microcirculatorio / Microcirculatory Tissue Oxygen Goals	67
3.JUSTIFICACION / JUSTIFICATION	69
4.OBJETIVOS / OBJECTIVES	79
5.PUBLICACIONES/ PAPERS	82
6.CONCLUSIONES/ CONCLUSIONS	139
7.BIBLIOGRAFIA / BIBLIOGRAPHY	142

1.ABREVIATURAS

ADN	Acido dexosirribonucleico
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ARN	Acido ribonucleico
ATP	Adenosin trifosfato
AUC	Area Under the Curve
CaO ₂	Contenido arterial de Oxígeno
CO ₂ gap	Diferencia venoarterial de dióxido de carbono
CvO ₂	Contenido venoso de Oxígeno
DCO ₂	Diferencia de dióxido de carbono
DGT	Directed Goal Therapy
DO ₂	Aporte de Oxígeno
DO ₂ /VO ₂	Relación aporte/consumo de Oxígeno
EDGT	Early Directed Goal Therapy
ERAS	Enhance Recovery After Surgery
EVLW	Extravascular Lung Water
FC	Fluid Challenge
Fc.	Frecuencia cardíaca.
GC	Gasto Cardiaco
GEDV	Global End Diastolic Volume
GMP _c	Guanosin Monofosfato Ciclico
Hb	Hemoglobina
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Indice Cardiaco
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
iNOS	Sintetasa oxido nítrico inducible
INR	International Normalized Ratio
LCR	Líquido cefalorraquideo
mm Hg	Milímetros de mercurio
NICE	UK National Institute for Health and Care Excellence
NIRS	Near-Infrared Spectroscopy
O ₂ ER	Indice de extracción de Oxígeno
OPS	Orthogonal Polarization Spectral
P(cv-a)CO ₂	Diferencia de presión veno arterial de Dióxido de Carbono
PAM	Presion arterial media
PaO ₂	Presion arterial de Oxígeno

Resucitacion Hemodinamica en el paciente crítico

PAS	Presion arterial sistólica
PCR	Proteina C reactiva
PCT	Procalcitonina
Pi	Presión intracardiaca
Pm	Presión transmural miocárdica
Pp	Presión pericárdica
PPAO	Presión de oclusión de la arteria pulmonar
Pra	Presión auricula derecha
PVC	Presión venosa central
PvO ₂	Presión venosa de Oxígeno
RCP	Reaccion en cadena de polimerasa
SaO ₂	Saturacion arterial de Oxígeno
SCC	Surviving Sepsis Campaing
SDF	Sidestream Dark Field imaging
SDMO	Sindrome de Disfunción Multiorganica
SDRA	Sindrome de Distrés Respiratorio del Adulto
SRIS	Sindrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SOAP	Sepsis Occurrence in Acute ill Patients
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
SPV	Variación de la presión sistólica
SvcO ₂	Saturacion venosa central de Oxígeno
SvO ₂	Saturacion venosa mixta de Oxígeno
TNFalfa	Factor de necrosis tumoral
TTPa	Tiempo de Tromboplastina parcial activado
UCI	Unidad de cuidados Intensivos
USCOM	Monitorización del gasto cardiaco con ultrasonidos
VD	Ventrículo Derecho
VI	Ventrículo Izquierdo
VO ₂	Consumo de Oxígeno
VPP	Variación de la presión del pulso
VTD	Volumen telediastólico
VTS	Volumen telesistólico
VVS	Variación de volumen sistólico

2.INTRODUCCIÓN

La palabra *shock* es traducida en castellano por *choque*, y proviene del francés *choc*, término usado por primera vez por el cirujano francés Henry F. Le Dran en 1743 para describir las secuelas clínicas que padecían los heridos por arma de fuego. El término fue traducido al inglés por el fisiólogo Clarke. En 1895, John C. Warren, profesor de cirugía en Harvard, lo describió como “una pausa momentánea en el acto de la muerte” y que se presentaba de forma característica con un “sudor frío y húmedo” y “un pulso radial débil y filiforme”.

Pero es a principios del s. XX cuando el término se utiliza como sinónimo de hipotensión arterial sistémica debida a hemorragias o traumatismos [1]. En 1910 Henry H. Dale y P.P Laidlaw demostraron experimentalmente que la histamina producía un colapso circulatorio. Durante la I Guerra Mundial se produjeron algunos de los avances más importantes en el tratamiento del shock hipovolémico secundario a traumatismos (concepto de *Golden hour*), y demostraron que los soldados reanimados dentro de la primera hora tuvieron una mortalidad del 10%, mientras que en aquéllos tratados en las primeras 8 horas la mortalidad llegaba hasta el 75% [2]. La guerra de Corea supuso una mejora de las condiciones de tratamiento y estudio, así como una aplicación de los conocimientos en la práctica civil. Se instalaron unidades muy cualificadas y especializadas que, luego, se implantarían en diferentes hospitales civiles. En la guerra de Vietnam, hubo interés por una “nueva” enfermedad, el *pulmón de shock*, atribuido, en parte, a las maniobras agresivas de reanimación [3].

En 1973 Nicholas L. Tilney describe una nueva entidad, el Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO), como un cuadro clínico que presentaron pacientes con ruptura de aneurisma de la aorta abdominal con complicación postquirúrgica. Estos casos desarrollaron de manera secuencial disfunción orgánica que los llevó a la muerte. Esta manifestación de fallos orgánicos fue definida como “insuficiencia secuencial de sistemas” [4]. Por tanto, el término shock ha variado y evolucionado en su definición a lo largo de los siglos.

2.1 CONCEPTO:

El shock circulatorio es una emergencia común caracterizada por una disminución de la perfusión tisular y frecuentemente acompañada de hipotensión. Existe el error conceptual de que la hipotensión es necesaria para definir el shock aunque las recomendaciones de consenso internacionales y la evidencia soportan lo contrario [5]. El shock puede ser definido como una circunstancia potencialmente mortal en la cual existe una mala distribución generalizada del flujo sanguíneo produciendo como resultante un fallo en el transporte o en la utilización adecuada de oxígeno por los tejidos y que conduce a la

disoxia tisular. El transporte de oxígeno inadecuado generalmente se produce por una pobre perfusión tisular, pero puede ser causado ocasionalmente por un incremento en las demandas metabólicas [6]. Si el ciclo del shock no se soluciona conducirá de forma irreversible a la lesión y muerte celular.

El shock se podría definir globalmente como una situación de colapso circulatorio con intensa disminución de la perfusión tisular, que provoca un descenso de la liberación de oxígeno a los tejidos que, aunque inicialmente reversible, si se prolonga la hipoxia tisular generalizada deriva a un deterioro multiorgánico [7]. Independientemente de la causa que produzca el shock, el tratamiento incluye la resucitación inicial con expansión de volumen, vasopresores y terapia adicional para la disfunción multiorgánica, mientras se intenta corregir de forma concomitante la causa subyacente [8].

Este deterioro, llamado Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO) es la presencia de una alteración en la función de los órganos en un paciente crítico en la que el organismo es incapaz de mantener la homeostasis.

Aunque los resultados finales del shock son un inadecuado aporte de oxígeno y fallo orgánico, hay una gran variedad de estados fisiopatológicos que provocan esta situación, ya que el origen del shock puede ser hipovolémico, anafiláctico, séptico, neurogénico o cardiogénico [7].

2.2 TRANSPORTE Y UTILIZACIÓN DE OXÍGENO:

El objetivo primario del sistema cardio-respiratorio es transportar suficiente oxígeno a los tejidos para cubrir sus requerimientos metabólicos. La adecuación de la oxigenación tisular está determinada por el balance entre el transporte de oxígeno a los tejidos (DO_2) y la utilización de este por los mismos (VO_2). A partir de la definición de shock podríamos deducir que lo que existe es un desbalance entre el aporte de oxígeno y el consumo, ya que este aporte es insuficiente para las demandas [9].

Los determinantes del aporte de oxígeno son los siguientes:

$$DO_2 = GC \times CaO_2 \times 10$$

Donde GC es gasto cardíaco y CaO_2 el contenido arterial de oxígeno.

Resucitacion Hemodinamica en el paciente crítico

El GC dependerá del volumen de eyección (precarga, postcarga y contractilidad) y de la frecuencia cardíaca ($GC = VTD - VTS) \times Fc$. VTD (volumen telediastólico), VTS (volumen telesistólico), Fc (frecuencia cardíaca).

El CaO_2 dependerá a su vez de la concentración de hemoglobina (Hb), la saturación de oxígeno en sangre arterial (SaO_2) y la presión arterial de oxígeno (PaO_2). $CaO_2 = [(SaO_2 \times 1,39 \times Hb) + (0,0031 \times PaO_2)]$, donde 1,39 representa el grado de saturación de oxígeno de la hemoglobina, rango descrito en la literatura entre 1,34 y 1,39, y 0,0031 representa la cantidad de oxígeno diluido en el plasma por cada mm Hg de PaO_2 .

Para determinar si el aporte de oxígeno es adecuado para satisfacer las necesidades tisulares se mide el consumo.

$$VO_2 = GC \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$$

Donde CvO_2 es el contenido venoso mixto de oxígeno, es decir, $CvO_2 = [(SvO_2 \times 1,39 \times Hb) + (0,0031 \times PvO_2)]$. SvO_2 es la saturación venosa mixta de oxígeno y PvO_2 la presión venosa de oxígeno.

Otro parámetro útil para la evaluación de la adecuación entre el aporte y la demanda de Oxígeno es la Extracción de Oxígeno O_2ER que se define según la siguiente ecuación:

$$\text{Extracción de Oxígeno } (O_2ER) = VO_2 / DO_2 \times 100 \approx 250 \text{ ml/min} / 1.000 \text{ ml /min} \times 100 = 25\%$$

El aporte de oxígeno depende por lo tanto de tres determinantes: el gasto cardíaco, la saturación arterial de oxígeno y la hemoglobina en sangre. Actuando sobre estos determinantes podremos restablecer el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno a nivel celular y mejorar los resultados clínicos.

Existen tres niveles en el transporte del oxígeno desde el corazón a las células. El primero de ellos es la circulación sistémica, el segundo lo forma principalmente la microcirculación, responsable de la distribución del oxígeno a los órganos, y el tercero es el nivel mitocondrial, responsable de la utilización del oxígeno.

Por tanto, la utilización del oxígeno en la mitocondria requiere de una serie de eventos que comienzan con el sistema respiratorio (la ventilación y la captación de O_2 por el pulmón) y posteriormente la participación del sistema cardiovascular en el transporte de O_2 a través del gasto cardíaco y la distribución hacia la microvascularización, la difusión

del O_2 desde los capilares hacia las células y finalmente, la captación del mismo por el sistema celular especializado. El metabolismo y la integridad celular dependen de la capacidad de la célula para generar energía, lo cual a su vez depende de la disponibilidad del sustrato y el oxígeno para el metabolismo aeróbico. La fosforilación oxidativa es el mecanismo más eficiente para la producción de energía y se constituye como la fuente principal del consumo de O_2 (VO_2) del cuerpo.

La hipoperfusión hística del shock hace que disminuya el aporte de oxígeno y se produzca un metabolismo anaerobio, con acumulación de ácido láctico, aumento de mediadores inflamatorios, lesión celular y en última instancia SDMO. En los pacientes críticos y en el periodo perioperatorio a menudo existe un desbalance entre DO_2 y VO_2 .

El DO_2 puede ser inadecuado debido a que el CaO_2 y/o el GC pueden estar reducidos [10]. La circulación puede compensar este déficit hasta un grado y así, el VO_2 es normalmente independiente en un amplio rango de DO_2 . Esquemáticamente, cualquier disminución del aporte de oxígeno se compensa de forma inicial con un aumento de la extracción de oxígeno lo cual explica que el consumo de oxígeno a nivel tisular se mantiene de forma inicial. Si el CaO_2 disminuye, inicialmente el gasto cardíaco aumenta para mantener los niveles de DO_2 , pero tras un determinado umbral crítico o en estados de bajo gasto cardíaco, el O_2ER se incrementa para mantener una adecuada relación VO_2/DO_2 a nivel tisular.

Cuando los mecanismos compensatorios se agotan y la capacidad de extracción de oxígeno de los tejidos llega al máximo, el VO_2 se hace dependiente del DO_2 y comienza a disminuir, incrementándose la concentración de lactato lo que indica un cambio del metabolismo celular pasando de la glicolisis aeróbica a la glicolisis anaeróbica citoplasmática, que conduce a la acidosis metabólica y a la deuda de oxígeno [11]. Este hecho está normalmente asociado con el inicio del fallo orgánico aunque no es necesariamente la regla. Figura 1

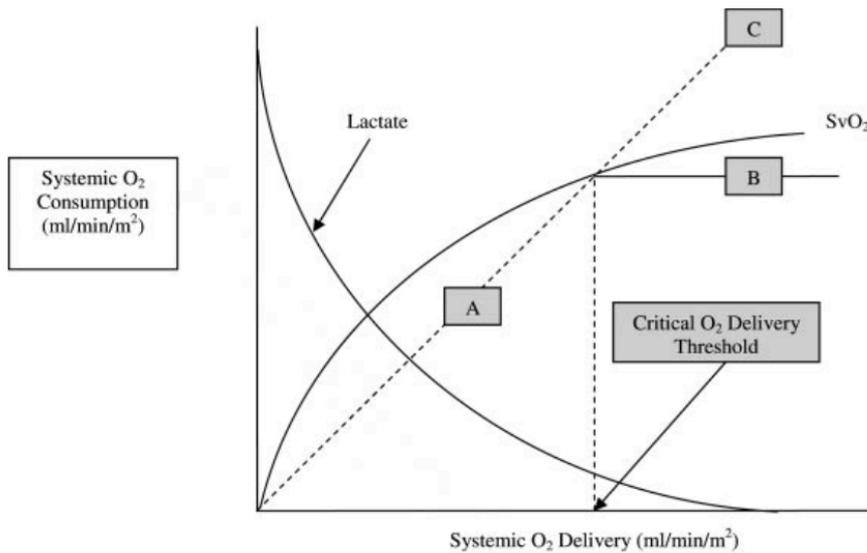


Figura 1. Patrones hemodinámicos de la sepsis grave y shock séptico temprano. Los niveles de lactato y valores SvO₂ / ScvO₂ pueden servir como marcadores subrogados de hipoxia tisular global durante la fase de aporte-dependiente (A), la fase de aporte independiente (B), o fase de aporte-dependiente patológica (C).

La relación entre las variables hemodinámicas es compleja tanto en el individuo sano como en el individuo enfermo. Sin embargo un sólido entendimiento de la fisiología cardiovascular y cuáles son los determinantes que sostienen la hemostasia y el flujo sanguíneo son imprescindibles para interpretar las variables hemodinámicas de forma efectiva [12].

Si la enfermedad produce una disminución del gasto cardíaco y del transporte de oxígeno DO₂, la presión arterial media (PAM) también disminuye. Los barorreceptores del arco aórtico y del cuerpo carotideo modifican el tono vasomotor a través de la modulación del tono simpático para mantener la presión de perfusión cerebral. (ej., PAM 65 mm Hg). [13]. Los efectos hemodinámicos de este incremento del tono simpático son taquicardia y restauración de la PAM hacia valores normales reduciendo el volumen de sangre no estresada e incrementando el tono arterial vasomotor. Por lo tanto, la hipotensión refleja un fallo del sistema nervioso simpático para compensar el shock circulatorio, mientras que la normotensión no garantiza la estabilidad hemodinámica [14]. Como la regulación del flujo sanguíneo se produce por vasodilatación regional de los vasos arteriales de resistencia, la hipotensión induce un fallo en la autorregulación de la distribución del flujo sanguíneo [15]. Excepto en condiciones de hipoxemia severa y anemia, el mecanismo primario por el cual el DO₂ varía para adecuar los requerimientos metabólicos es a través de la variación del gasto cardíaco y la extracción tisular de oxígeno. Como las demandas

metabólicas pueden variar de forma amplia, no existe un valor normal del gasto cardíaco o del DO_2 sino unos umbrales mínimos en las condiciones de reposo y la posibilidad de adecuar niveles más altos durante las situaciones de estrés. De forma operativa es mejor acceder al gasto cardíaco de forma que este sea adecuado o inadecuado para satisfacer las necesidades metabólicas del organismo. El DO_2 inadecuado normalmente ocurre si la extracción tisular de oxígeno se incrementa de forma marcada y se manifiesta por una disminución de la SvO_2 por debajo de 70% [16].

2.3 CLASIFICACIÓN DEL SHOCK:

Se distinguen 4 grandes tipos de shock (tabla 1) hipovolémico, distributivo, obstructivo y cardiogénico.

Tabla 1: Tipos de Shock y sus causas Adaptado de Vincent JL [7]:

SHOCKHIPOVOLÉMICO	<ul style="list-style-type: none">• Hemorrágico.• Deshidratación: pérdidas gastrointestinales, urinarias, cutáneas en el quemado.• Tercer espacio.
SHOCKDISTRIBUTIVO	<ul style="list-style-type: none">• Séptico.• Anafiláctico.• Endocrinológico.• Tóxicos y sobredosis.• Neurogénico.
SHOCKOBSTRUCTIVO	<ul style="list-style-type: none">• Tromboembolismo pulmonar (TEP).• Neumotórax.• Taponamiento cardíaco.
SHOCKCARDIOGÉNICO	<ul style="list-style-type: none">• Miocardiopatías: IAM (infarto agudo de miocardio), depresión miocárdica del shock séptico, miocarditis.• Mecánico: insuficiencia mitral o aórtica aguda, rotura cardíaca, comunicación interventricular (CIV).• Arritmias.

En cuanto a la incidencia, el más frecuente fue el shock séptico (62%), seguido del cardiogénico (16%), hipovolémico (16%), otros tipos de shock distributivo (4%) y shock obstructivo (2%) [7].

El shock séptico es el problema más importante por lo tanto, anualmente la sepsis afecta a más de 26 millones de personas en el mundo, aumentando su incidencia un 8-13% cada año. En EEUU se calcula que existe una incidencia de sepsis grave y shock séptico de 3 casos/1.000 habitantes (\approx 750.000 pacientes sépticos/año). De éstos mueren el 29% (\approx 215.000 personas/año) y representan un 10% de todos los ingresos en UCI [17].

En España, se ha calculado que en la Comunidad de Madrid existe una incidencia de sepsis grave y shock séptico de 14,1 casos/10.000 habitantes (\approx 7500 pacientes/año), con una mortalidad hospitalaria del 33% [18].

Aunque es posible que la incidencia real sea aún mayor pues la obtención de cultivos positivos, requisito fundamental para el diagnóstico, en pacientes considerados sépticos oscila entre el 30% y el 70% [17, 19].

2.4 FISIOPATOLOGÍA:

De las cuatro categorías de shock, solo el shock distributivo tras la resucitación de volumen se asocia con un aumento del gasto cardíaco pero con disminución del tono vasomotor [12]. Por lo tanto, el gasto cardíaco, el volumen sistólico, la DO_2 y la SvO_2 disminuyen en el shock cardiogénico, shock hipovolémico y shock obstructivo, pero pueden ser normales o estar incluso aumentados en el shock distributivo. Sin embargo, en todas las condiciones, el aumento de la frecuencia cardíaca está-asociado con un tono simpático aumentado.

2.4.1 SHOCK HIPOVOLÉMICO:

El shock hipovolémico representa una disminución del volumen de sangre circulante efectivo y del retorno venoso. Puede ser debido a la pérdida primaria de volumen intravascular (hemorragia, fuga capilar), a la pérdida de volumen intravascular secundaria (pérdida en el tercer espacio, pérdida insensible a través de la piel con quemaduras, diarrea, vómitos), y al aumento de volumen vascular no estresado (pérdida del tono simpático, lesión medular, drogas vasodilatadoras). Los hallazgos específicos del shock hipovolémico se caracterizan por una reducción de las presiones de llenado [12].

Resucitación Hemodinámica en el paciente crítico

El shock hipovolémico se caracteriza por una pérdida significativa del volumen intravascular, lo que produce un descenso de la Precarga, Volumen de Eyección (VE) y GC. Como mecanismo compensatorio se produce un aumento de las Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS) para intentar mantener la perfusión distal de los órganos, pero si no se trata, lleva a hipoperfusión, fallo de órganos y muerte.

El agua corporal del organismo representa el 60% de la masa magra en varones y el 50% en mujeres, y de ésta, el volumen de sangre es aproximadamente el 12% (5-6 litros). La pérdida del 30-40% del volumen total de sangre puede llevar a un fallo cardiocirculatorio que comprometa la vida del individuo. El *American College of Surgeons* (ACS) ha dividido la hemorragia aguda en 4 clases (tabla 2) [20], desde la clase I que se corresponde con un paciente que no está en shock, por ejemplo un donante de sangre, hasta la clase IV, que es un paciente que necesita una transfusión inmediata.

Tabla 2: Clasificación hemorragia aguda ACS

CLASE				
PARÁMETROS	I	II	III	IV
Pérdida de sangre (%)	< 15	15-30	30-40	> 40
Frecuencia cardíaca (Imp)	< 100	100-120	120-140	> 140
Presión arterial	Normal o alta	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	14-20	20-30	30-40	> 35
Gasto urinario (ml/h)	> 30	20-30	5-15	< 5
Síntomas Sistema Nervioso Central (SNC)	Normal	Ansiedad	Confusión	Letargia

2.4.2 SHOCK DISTRIBUTIVO:

El shock distributivo representa la pérdida de la capacidad de respuesta simpática normal, lo que resulta en un tono vasomotor disminuido. En los sujetos no resucitados se presenta como un shock hipovolémico [21], pero con la reanimación con líquidos la presión arterial no aumenta a pesar de un aumento del gasto cardíaco. Este hecho puede ser debido a la pérdida de capacidad de respuesta vascular (sepsis, shock medular, los fármacos vasodilatadores, venenos metabólicos). Los hallazgos específicos

del shock distributivo son un aumento del gasto cardíaco, DO_2 y SvO_2 a pesar de hipotensión persistente [12].

En conjunto el shock distributivo se caracteriza por un descenso de las RVS con o sin disminución del GC. Hay una gran variedad de circunstancias que lo pueden producir, pero las más frecuentes son la infección en el shock séptico, la anafilaxia y la lesión del SNC en el shock neurogénico.

2.4.2.1 Shock séptico:

Es la hipotensión inducida por la sepsis (Presión Arterial Sistólica (PAS) < 90 mm Hg ó Presión Arterial Media < 70 mm Hg ó descenso en la PAS > 40mm Hg) a pesar de una adecuada reanimación con fluidos junto con evidencia de hipoperfusión. Constituye la principal causa de shock en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). Se produce un estado hiperdinámico con GC elevado y RVS anormalmente bajas. Los principales cambios fisiopatológicos en pacientes con sepsis grave y shock séptico incluyen el shock vasopléjico (shock distributivo), depresión miocárdica, la alteración del flujo microvascular, y la lesión endotelial difusa [22]. Estos cambios fisiopatológicos juegan un papel central en el manejo inicial de los pacientes con sepsis. La lesión difusa endotelial produce una fuga microvascular, con edema de tejido y el edema de órganos, hipotensión y shock [23].

2.4.2.1.1. Alteraciones de la Macrocirculación en la Inflamación Sistémica y la Sepsis

El estado hemodinámico global en los pacientes con Inflamación Sistémica se caracteriza por una marcada disminución en la resistencia vascular sistémica inducida por los mediadores (IL-1, TNF, NO, etc.) [24, 25] y un gasto cardíaco normal o elevado [24]. Sin embargo es frecuente observar una disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo y/o una disfunción del ventrículo derecho en los pacientes con inflamación sistémica como por ejemplo en sepsis, pancreatitis, cirugía cardíaca [24]. En las fases precoces de la respuesta inflamatoria, es frecuente observar un estado de hipovolemia intravascular el cual contribuye a la hipotensión que conduce a la disminución de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) y a la disfunción miocárdica. Varios factores participan como causa de esta hipovolemia, como el secuestro venoso y la disminución de la ingesta de fluidos, pero el principal mecanismo fisiopatológico es la pérdida de líquidos del espacio intravascular al compartimento intersticial, la pleura y la cavidad abdominal como resultado del incremento de la permeabilidad capilar inducida por los mediadores [24, 25]. El shock vasopléjico debido a la insuficiencia del músculo liso

vascular para contraerse, da como resultado vasodilatación arterial y venodilatación [22]. La venodilatación disminuye el retorno venoso y agrava el déficit de volumen intravascular causada por la fuga vascular.

2.4.2.1.2 Alteraciones de la Microcirculación en la Inflamación Sistémica y la Sepsis

La microcirculación está compuesta por una red homogénea y densa de vasos sanguíneos capilares con un diámetro inferior a 100 micras y bien perfundidos (Figura 2), a pesar de que el flujo puede variar según las necesidades metabólicas de cada momento. La perfusión microcirculatoria juega un papel fundamental en el transporte de oxígeno a los tejidos.

Una característica fundamental que se ha encontrado en pacientes sépticos y con cuadros de inflamación severa es la alteración en la perfusión de la microvascularización, aunque también se ha observado en el shock cardiogénico y en pacientes postquirúrgicos [26, 27]. Estas alteraciones pueden persistir incluso a pesar de haber corregido las alteraciones hemodinámicas de los pacientes y han sido demostradas tanto a nivel clínico como experimental y representan un paso crucial en el desarrollo del fallo orgánico [28]. Además de una disminución de la densidad de los capilares, se produce una heterogeneidad en la perfusión coexistiendo áreas perfundidas y no perfundidas (Figura 3). Estos cambios han sido identificados en diferentes modelos de sepsis tanto en animales como en humanos [24, 28]. Se han descrito diferentes mecanismos patofisiológicos que contribuyen a la alteración de la microcirculación. Se ha sugerido que las alteraciones en la coagulación y la trombosis pudieran ser la principal causa de la heterogeneidad de la microcirculación [29], pero no parece que tengan un papel fundamental, porque este proceso de perfusión es intermitente y los capilares no perfundidos pueden estarlo otra vez de repente y al revés. La clave parece ser el fallo en la comunicación a nivel endotelial. Los mediadores inflamatorios pueden producir fuga capilar y cambios en el tono vasomotor por disregulación del endotelio con alteración de la comunicación entre las células endoteliales y un imbalance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras [28]. En este contexto, la interacción entre las superficies celulares endoteliales puede ser alterada debido a una modificación en su composición y al adelgazamiento o ruptura del glicocalix, la capa localizada en la superficie vascular endotelial y compuesta por proteoglicanos, hialurónico y glicosaminoglicanos [28]. Además, acúmulos de plaquetas, leucocitos y eritrocitos pueden obstruir los capilares [28]. Cambios en la forma y la adhesión de los eritrocitos a la superficie endovascular podrían contribuir al fallo en el flujo sanguíneo intravascular [28]. Adicionalmente, en los estados de inflamación sistémica, la microcirculación puede

Resucitación Hemodinámica en el paciente crítico

ser alterada por la inducción de cascadas procoagulantes que conducen a una mayor disminución de la perfusión capilar [28]

Las alteraciones en la microcirculación no suceden en pacientes con infección sin signos de gravedad [30], por lo que se podría deducir que estas alteraciones contribuyen al desarrollo de la disfunción de órganos. También se ha observado que estas alteraciones son más graves en pacientes no supervivientes que en supervivientes [31].

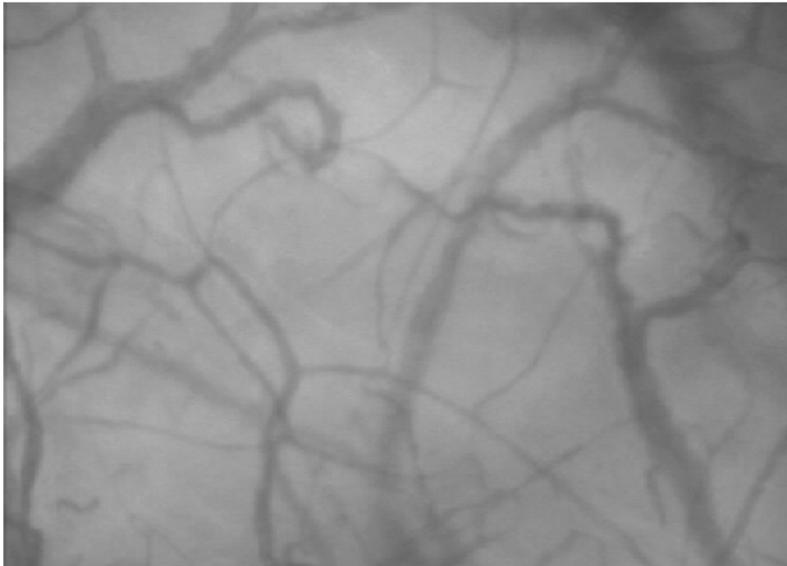


Figura 2: Microcirculación sublingual en un individuo sano

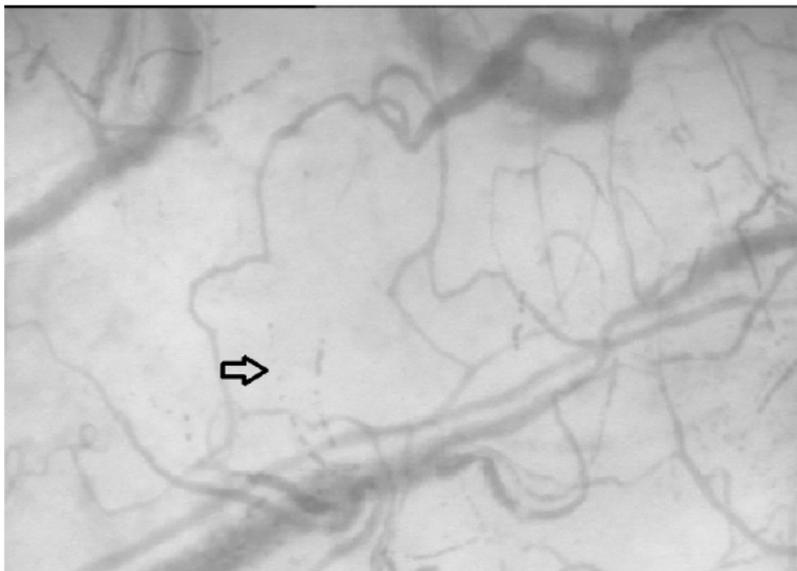


Figura 3: Microcirculación sublingual en un paciente séptico

El modelo fisiopatológico de la sepsis está cambiando, ya que en realidad no se conoce con exactitud. La sepsis es una condición extremadamente compleja. La exposición de

los macrófagos humanos a antígenos bacterianos se ha demostrado que da lugar a un cambio significativo en la expresión de más de 950 genes [32]. Estos incluyen genes proinflamatorios y antiinflamatorios para citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, factores de transcripción, enzimas, factores de coagulación, proteínas de estrés, y antimoléculas apoptóticas. Estos productos derivados de los genes alteran la función de cada célula y tejido en el cuerpo. Por otra parte, estos mediadores interactúan en complejos circuitos de retroalimentación positiva y negativa y dan lugar a modificaciones epigenéticas que alteran aún más la expresión de esta red de mediadores [33].

Generalmente se cree que la fase temprana de la sepsis es el resultado de la producción incontrolada de mediadores proinflamatorios, la así llamada "tormenta de citocinas." [34]. Sin embargo, algunos datos sugieren que tanto una respuesta proinflamatoria como su respuesta antiinflamatoria contraria ocurren simultáneamente en pacientes con sepsis [35].

En general, siguiendo un curso de tiempo variable, los pacientes pasan de un estado predominantemente proinflamatorio a un estado inmunosupresor antiinflamatorio [35, 36]. Por lo tanto es evidente que la sepsis se caracteriza por la presencia de importantes alteraciones inmunológicas, unido además a un profundo estado de inmunosupresión durante la enfermedad. Aunque los procesos pro y antiinflamatorios comienzan rápidamente al inicio de la sepsis, suele haber una fase hiperinflamatoria al inicio mediada por citocinas que causaría shock, fiebre alta y SDMO, respuestas típicas en un paciente joven y sano previamente. Si el paciente muere en los primeros días, se deberá a la hiperinflamación y al SDMO.

Pero en los pacientes ancianos con diversas comorbilidades puede ocurrir que no muestren signos inequívocos de shock séptico. Puede ser que no haya una respuesta obvia a la infección o que predomine una reacción anti-inflamatoria. Los nuevos tratamientos hacen que, aunque los pacientes puedan morir en cualquiera de los dos fases, se prolongue el curso de la enfermedad y se produzca un cambio hacia una fase de inmunosupresión (Figura 4) [37].

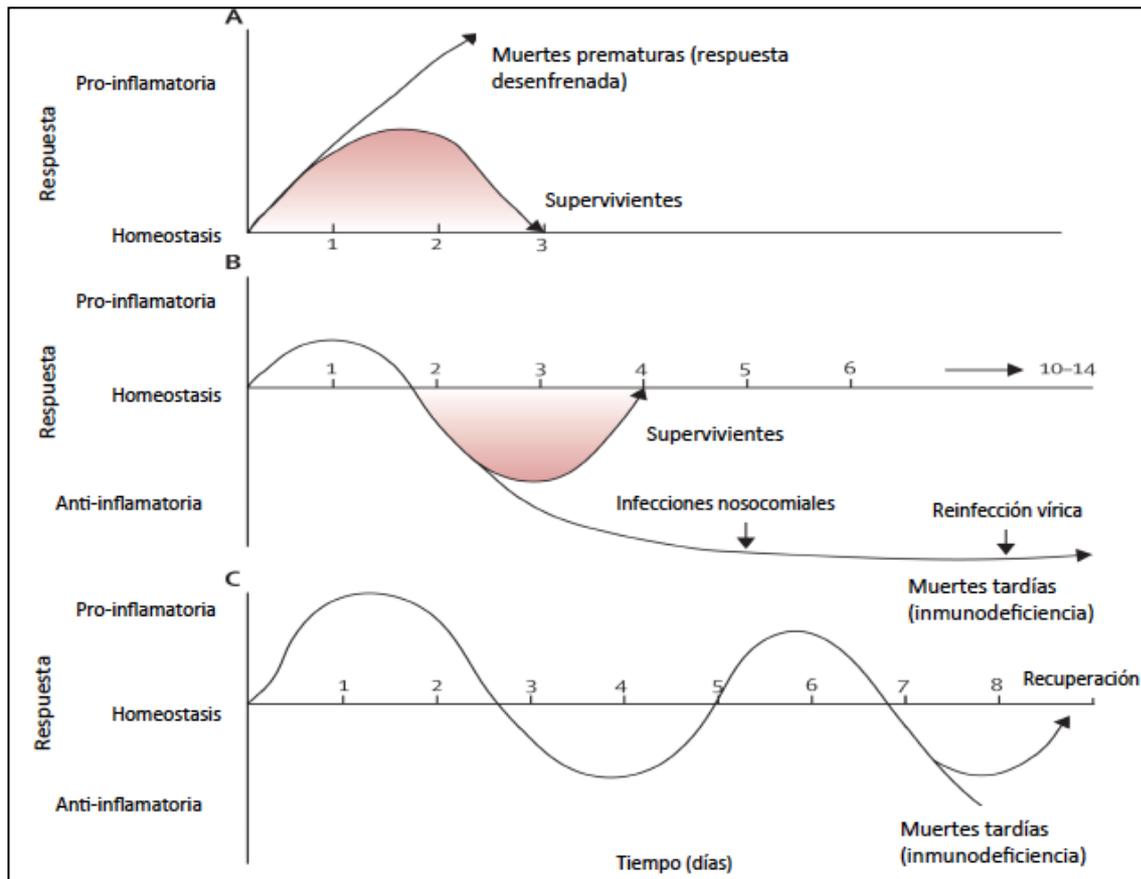


Figura 4: Modelo fisiopatológico de la sepsis y el shock séptico

2.4.2.2 Shock Anafiláctico:

La anafilaxia es una reacción alérgica sistémica de inicio rápido mediada por Inmunoglobulina E (IgE), mientras que una reacción anafilactoide no está mediada por IgE. El shock anafiláctico se caracteriza por hipoxia, hipotensión y/o alteración neurológica. En casos no mortales, la hipotensión se puede acompañar con frecuencia de náuseas, vómitos, disnea, síncope, sudoración y prurito. La reacción puede ocurrir inmediatamente después de la exposición o incluso horas después. La progresión a shock es debida a la hipoperfusión de los órganos. En algunos casos, la confirmación puede realizarse por niveles elevados en plasma de β -triptasa, pero la ausencia de los mismos no excluye una anafilaxia. El tiempo medio hasta la parada cardíaca puede oscilar entre 5-15 minutos, y los mayores alérgenos son los alimentos, insectos (abejas, avispas...), medicamentos, látex, productos sanguíneos, líquido seminal y factores físicos (frío, ejercicio...).

Se va a producir una sensibilización al antígeno y la formación de IgE específica para ese antígeno. En la siguiente exposición al antígeno se produce una unión de la IgE al antígeno y ambos al receptor y se produce la activación de una cascada de mediadores,

entre ellos la histamina. Debido a la potente vasodilatación se produce un componente de hipovolemia, disminución de las RVS y además disminución de la contractilidad miocárdica y bradicardia. También tiene mecanismos comunes con el shock obstructivo, debido al vasoespasmo pulmonar. Y esta combinación de efectos descritos da lugar a la hipotensión grave, pérdida de conciencia y colapso cardiovascular que tiene lugar en la anafilaxia grave.

2.4.4 SHOCK CARDIOGÉNICO:

El shock cardiogénico representa la insuficiencia cardíaca primaria. Se puede deber al deterioro de la contractilidad (infarto de isquemia / infarto, desequilibrio electrolítico, hipoxemia, hipotermia, enfermedades endocrinológicas, el envenenamiento metabólico, Beta-bloqueantes), al fallo en la función de la bomba (valvulopatía, defecto ventriculoseptal, disritmias), o a la disfunción diastólica (fibrosis, miocardiopatías infiltrativas, hipertrofia). Los hallazgos cardinales específicos del shock cardiogénico son un incremento de la presión de llenado cardíaco (presión de la aurícula derecha [Pra] y la presión de oclusión de la arteria [PPAO]) y edema (periférico y pulmonar) [12].

El shock cardiogénico puede por tanto definirse por aquel estado fisiopatológico en el que la hipoperfusión tisular y de órganos se produce como resultado de una disfunción cardíaca, en la que el corazón es incapaz de mantener un adecuado gasto a pesar de un volumen intravascular adecuado. La principal causa es el Infarto Agudo de Miocardio (IAM), seguido de miocardiopatías e insuficiencias valvulares [38].

A nivel del ventrículo izquierdo, cualquier alteración mecánica o isquémica, así como una miocardiopatía puede comprometer el GC, causando hipotensión y produciendo un shock cardiogénico (Figura 5). La isquemia miocárdica produce una alteración sistólica y diastólica. Esta disfunción miocárdica conlleva a empeorar la isquemia, creando un círculo vicioso en el corazón. Se produce una disminución de la presión de perfusión coronaria, potenciando la isquemia y como mecanismo compensatorio una vasoconstricción para mantener la presión arterial, lo que empeora la función cardíaca, y, si no se trata, termina con la muerte del individuo. El fallo del ventrículo derecho puede ser una causa primaria de shock cardiogénico, pero por lo general es un factor asociado. A continuación se va a producir una respuesta compensatoria neurohormonal con activación del sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que provoca un aumento temporal de la contractilidad e induce vasoconstricción periférica en un intento de mantener la presión arterial y el flujo necesario para los órganos. Sin embargo, el resultado final es el empeoramiento de la isquemia miocárdica,

hipoperfusión periférica y aumento del riesgo de arritmias cardíacas. Las catecolaminas (endógenas o farmacológicas) aumentan las demandas de oxígeno y pueden ser cardiotóxicas por un mecanismo directo. Se produce retención de agua y sodio, edema pulmonar, más hipoxia e isquemia. Cuando se sobrepasan estos mecanismos compensatorios se produce un metabolismo anaerobio por aumento del ácido láctico.

Los mediadores inflamatorios, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), producen un efecto inotrópico negativo e inducen la formación de óxido nítrico a través del estímulo de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), dando lugar a vasodilatación, más hipotensión y acidosis láctica [38].

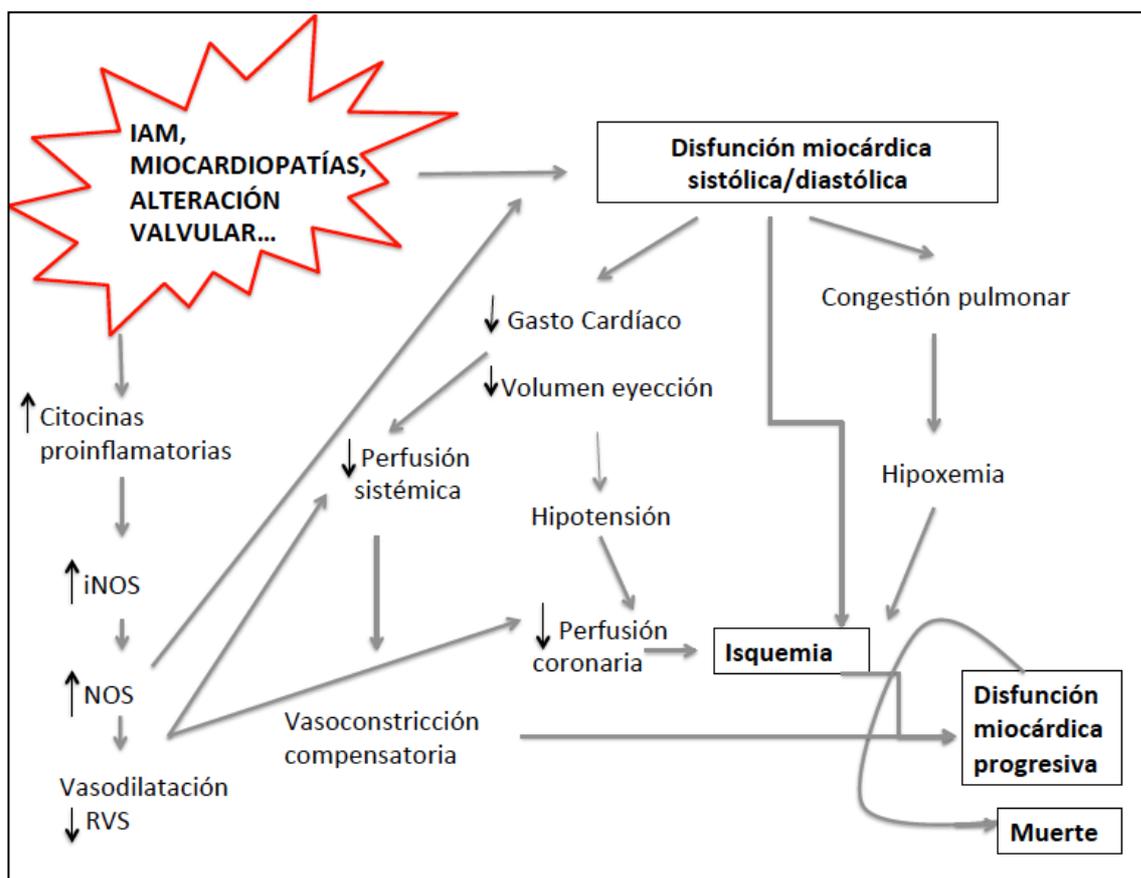


Figura 5: Algoritmo fisiopatológico shock cardiogénico

2.4.5 SHOCK OBSTRUCTIVO:

Puede ser debido a la obstrucción de salida del ventrículo derecho (VD) (embolia pulmonar, hiperinflación), taponamiento (derrame pericárdico, hiperinflación), o la obstrucción del flujo del ventrículo izquierdo (VI) (estenosis aórtica, aneurisma disecante de la aorta). Los hallazgos concretos de shock obstructivo son a menudo muy sutiles e incluyen disminución de la distensibilidad diastólica LV (volumen pequeño del LV , con

aumento de la presión de oclusión de la arteria pulmonar) y signos de cor pulmonale (P aurícula derecha mayor que la oclusión de la arteria pulmonar y regurgitación tricúspide) [12].

Como prototipo del shock obstructivo, quizá el más representativo sea el taponamiento cardíaco.

2.4.5.1 Taponamiento cardíaco:

Podríamos definirlo como una compresión del corazón, lenta o rápida, que amenaza la vida, secundaria a la acumulación en el pericardio de líquido, pus, sangre, coágulos o aire debido a un derrame pericárdico, traumatismo o ruptura del corazón.

De la definición podemos deducir su mecanismo fisiopatológico. Lo primero que se va producir es una compresión de todas las cámaras cardíacas debido al aumento de la presión intrapericárdica. Debido a que las cámaras cardíacas se van haciendo progresivamente más pequeñas y la compliance diastólica está disminuida, se limita el llenado del corazón.

La acumulación de líquido en relación con la elasticidad del pericardio y la eficacia de los mecanismos compensadores son dos elementos muy importantes a tener en cuenta. Por ejemplo, no es lo mismo una rotura cardíaca o una herida por arma de fuego, donde no hay tiempo para establecer mecanismos compensadores, que un proceso de derrame pericárdico crónico, donde pueden llegar a acumularse incluso 2 litros o más hasta que compromete la vida del individuo.

La rigidez del pericardio y el incremento de volumen que produce el taponamiento lo podemos ilustrar mediante curvas de presión-volumen pericárdicas (Figura 6). Primero se produce un ascenso lento, seguido por aumento muy rápido de forma vertical. En la imagen izquierda podemos ver que el rápido incremento del líquido pericárdico alcanza el límite del volumen de reserva del pericardio y después rápidamente sobrepasa el límite de la elasticidad del pericardio, aumentando de forma desproporcionada la presión pericárdica. En la imagen de la derecha existe una acumulación de líquido intrapericárdico que se produce de forma más lenta, por lo que se ponen en marcha mecanismos compensadores y hay más tiempo para sobrepasar el límite de la elasticidad del pericardio y que se produzca el taponamiento [39].

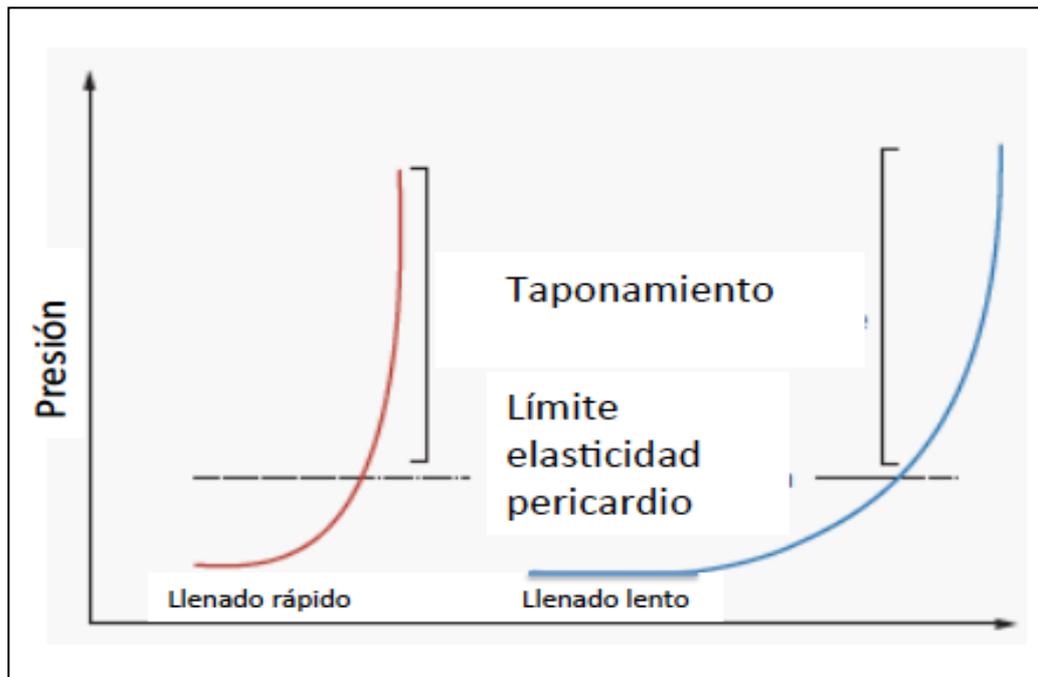


Figura 6 Presión y taponamiento cardíaco

Para comprender los mecanismos compensadores debemos tener en cuenta que la Presión transmural miocárdica (P_m) es igual a la Presión de llenado, es decir, la Presión intracardiaca (P_i) menos la Presión pericárdica (P_p):

$$P_m = P_i - P_p$$

Por lo tanto, el aumento de la P_p reduce y finalmente compensa la P_m , primero del corazón derecho y en última instancia de todas las cámaras cardíacas. Durante la inspiración y espiración, el corazón derecho aumenta su llenado a expensas del izquierdo, por lo que su P_m mejora transitoriamente y vuelve a como estaba durante la espiración.

Cuando se produce el taponamiento, no es posible compensar un volumen de eyección tan reducido con este mecanismo, ya que ese volumen depende del aumento del latido cardíaco por estímulo beta adrenérgico, RVS y fracción de eyección. Se produce finalmente una compensación adicional por estimulación neurohormonal similar a la que se produce en el shock cardiogénico. Por último, recordar que aunque el flujo coronario se reduce en el taponamiento, no aparece isquemia porque este flujo coronario es proporcional al descenso de las necesidades miocárdicas [39].

2.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Como la mayoría de las formas de shock circulatorio reflejan un inadecuado DO_2 a los tejidos, un objetivo primordial de la reanimación es aumentar DO_2 . Tres preguntas funcionales importantes se suelen realizar cuando nos encontramos ante un paciente hemodinámicamente inestable.

En primer lugar, ¿el gasto cardíaco se incrementa con la reanimación con líquidos? y, en caso afirmativo, ¿por cuánto? Fisiológicamente hablando, esto equivale a evaluar la respuesta a la precarga. En segundo lugar, en el paciente hipotenso, ¿el tono vasomotor arterial, está aumentado, disminuido, o normal?. Por último, ¿es el corazón capaz de mantener un gasto cardíaco eficaz una vez que la presión arterial se restaura sin entrar en fracaso? Claramente, existen otras preguntas hemodinámicas específicas de cada paciente, pero en general, estas son las cuestiones fundamentales abordadas por los algoritmos de tratamiento más eficaces.

Por desgracia, aunque existan patrones específicos de valores hemodinámicos que reflejan tipos específicos de enfermedad, estos patrones no predicen la respuesta individual del paciente a la terapia [12]. Como se ha comentado anteriormente, el shock séptico es el más frecuente de todos.

Debemos prestar atención a la historia clínica, exploración física y pruebas complementarias para diagnosticar el tipo y la causa del shock. Por ejemplo, en un paciente politraumatizado lo más probable es que el shock sea hipovolémico. Un problema frecuente en las UCIs postquirúrgicas cardíacas es la diferenciación entre shock cardiogénico y shock séptico, ya que pueden estar presentes de forma independiente o en combinación.

Es fundamental la realización de un examen completo clínico que debe incluir una evaluación del color de la piel y la temperatura, la distensión venosa yugular y el edema periférico. El diagnóstico puede ser refinado con evaluación gráfica de ecocardiograma, que incluye la evaluación de derrame pericárdico, la medición del tamaño ventricular izquierdo y derecho y la función, la evaluación de las variaciones respiratorias de las dimensiones de la vena cava, el cálculo de la integral velocidad-tiempo aórtica, y una medida del volumen sistólico. Siempre que sea factible, debe llevarse a cabo una ecocardiografía tan pronto como sea posible en cualquier paciente que presente un shock [7] Figura 7.

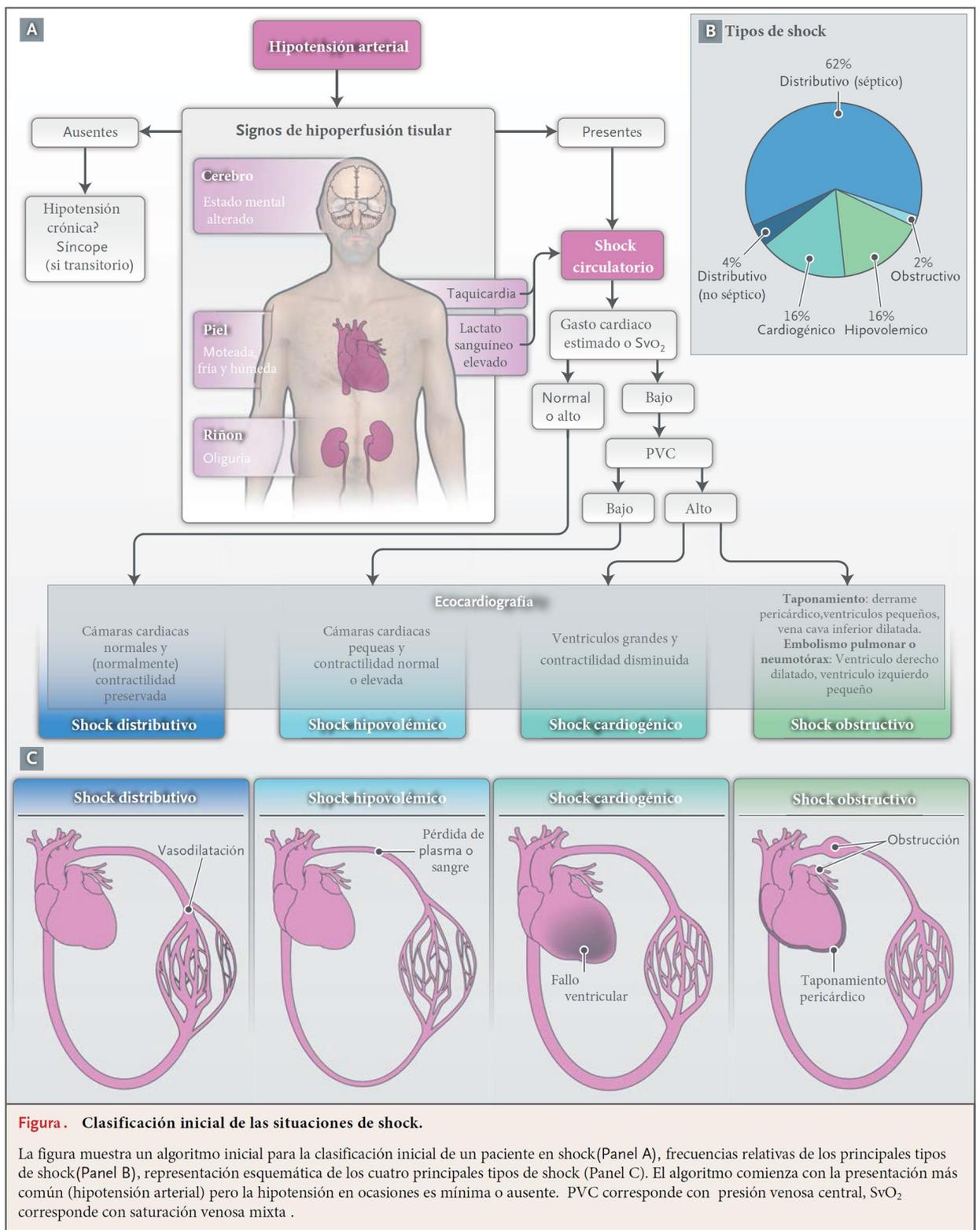


Figura 7 adaptada de Vincent JI NEJM2013 [7]

2.5.1 Diagnóstico de Sepsis

El diagnóstico y tratamiento precoces y adecuados son fundamentales para disminuir la mortalidad en la sepsis [40]. Para el diagnóstico, la forma globalmente aceptada hoy es mediante signos clínicos y de laboratorio inespecíficos, y la sospecha o confirmación de infección [41].

Según la conferencia de la ACCP y SCC, en 1991 [42], la clínica de la sepsis es la de una respuesta inflamatoria sistémica, en la que deben existir al menos dos alteraciones clínicas y/o de laboratorio de las 4 que configuraban la lista de SRIS (Tabla 3).

Tabla 3: Definición de SRIS: Más de una de las siguientes manifestaciones clínicas^a

-Temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$ -FC > 90 lpm -Taquipnea (FR $>20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) -Leucocitos >12000 células/ μl o < 4000 cels/ μl ó $>10\%$ de neutrófilos inmaduros

SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FC, frecuencia cardíaca; lpm, latidos por minuto; FR, frecuencia respiratoria; PaCO_2 , presión parcial de dióxido de carbono; a, en ausencia de otras causas distintas de infección que puedan producirlas (ej neutropenia por quimioterapia, FC elevada por dolor o hemorragia...)

Para no dejar a nadie sin diagnosticar por la alta mortalidad que conlleva la sepsis, y observando la variabilidad entre pacientes sépticos, en la citada conferencia de 2001 [43] se amplió la lista de posibles signos clínicos y de laboratorio de respuesta inflamatoria sistémica. Igual que en 1991, reconocieron que no eran signos específicos de la sepsis, sino que podían estar presentes en SRIS secundarios a otro tipo de agresión al organismo (traumatismo, hemorragia, pancreatitis...).

En la nueva lista introdujeron signos de fallo temprano de órgano, ya que a veces es “la primera señal de alarma que hace darse cuenta a los médicos de que algo no está yendo bien”. Así se creó un listado grande, dificultoso de recordar, y al que se refieren las últimas guías internacionales para el manejo de la sepsis grave y el shock séptico de la Surviving Sepsis Campaign (SSC) [44] (Tabla 4).

Tabla 4 : Criterios diagnósticos de sepsis (infección documentada o sospechada y dos o más de los siguientes signos o parámetros de laboratorio

<p>VARIABLES GENERALES: Temperatura corporal: > 38,3°C ó <36°C FC < 90 lpm o > 2 DS sobre el valor normal según edad Taquipnea Alteración del estado mental Edema notorio o balance de fluidos positivo (20 ml/kg en 24 horas) Hiperglucemia en ausencia de diabetes (> 120 mg/dl o >7,7 mmol/l)</p>
<p>VARIABLES INFLAMATORIAS: Leucocitos > 12.000 células/ µl ó < 4.000 / µl ó valores normales con >10% de formas inmaduras PCR plasmática > 2 DS por encima del valor normal PCT > 2 DS por encima del valor normal</p>
<p>VARIABLES HEMODINÁMICAS Hipotensión arterial (PAS < 90mmHg, PAM < 70, o descenso de PAS >40mmHg en adultos o PAS >2 DS por debajo del valor normal para la edad en ausencia de otras causas de hipotensión) SvcO₂ > 70%* Índice cardiaco > 3,5 l/min/m²*</p>
<p>VARIABLES DE DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS: Hipoxemia arterial (PaO₂/FiO₂ < 300) Oliguria aguda (diuresis < 0,5 ml/kg/h o 45 ml/h durante al menos 2 horas) Aumento de la creatinina > 0,5 mg/dl Alteración de la coagulación (INR > 1,5 o TTPa >60 seg) Íleo paralítico (ausencia de ruidos intestinales) Trombocitopenia (plaquetas < 100.000 /µl) Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática > 4 mg/dl o 70 mmol/l)</p>
<p>VARIABLES DE PERFUSIÓN TISULAR Hiperlactatemia (> 1 mmol/l) Relleno capilar disminuido o petequias</p>

FC, frecuencia cardiaca; lpm, latidos por minuto; DS, desviación estándar; PCR, proteína C reactiva; PCT, procalcitonina; PAS, presión arterial sistólica; PAM, presión arterial media; SvcO₂, saturación venosa central de oxígeno; PaO₂, presión parcial de oxígeno arterial; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; INR, ratio internacional normalizado; TTPa, tiempo de tromboplastina total activada. * Ni SvcO₂ > 70%, ni índice cardiaco 3,5-5,5 debe considerarse signos de sepsis en recién nacidos o niños, ya que son valores normales en ellos. Los criterios diagnósticos de sepsis en la población infantil son signos y síntomas de inflamación más infección con hiper o hipotermia (T^a rectal >38,5 ó < 35°C), taquicardia (podría estar ausente en hipotérmicos) y al menos uno de los siguientes datos de fallo de órgano: alteración del nivel de conciencia, hipoxemia, aumento del láctico sérico o pulso saltón

De los fallos agudos de órgano que se desarrollan secundarios a una infección, el más frecuente es el respiratorio, seguido según las series consultadas, por el fallo cardiovascular y/o renal [17, 45].

Según la SSC [44], se considera (a) *fallo respiratorio*, manifestado como síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), cuando coexisten hipoxemia (PaO₂/FiO₂ < 250 en ausencia de neumonía como foco de infección ó PaO₂/FiO₂ < 200 si la neumonía es el foco de infección) con infiltrados bilaterales de origen no cardiaco. (b) *fallo cardiovascular*, cuando suceden hipotensión y/o niveles de lactato elevados en sangre, siendo la situación más extrema el shock séptico, en el que a pesar de una expansión de volumen adecuada, la hipotensión persiste, y se necesita usar vasopresores. Podría suceder también una disfunción del miocardio [44, 45] (c) *fallo renal*, cuando la diuresis es escasa

(< 0,5 ml/kg/h durante más de 2 horas a pesar de una adecuada resucitación con líquidos) y la creatinina sérica aumenta (>2mg/dl ó 176,8 µmol/l), precisando en ocasiones terapias de reemplazo renal [44, 45] (d) *fallo de otros órganos*: cerebro (confusión o delirio), hígado (bilirrubina >2mg/dl ó 34,2 µmol/l), sangre (plaquetas < 100.000 / µl y coagulopatía con INR > 1,5), endocrino (alteración de los niveles de glucemia, síndrome del eutiroideo enfermo...).

Pero al ser comunes estas variables clínicas en pacientes con SRIS con/sin infección, es complicado poder diagnosticar una sepsis en ciertas circunstancias (ej. en paciente con shock cardiogénico después de una cirugía cardíaca, en paciente politraumatizado grave, en el shock hemorrágico...). Esto hace que muchas veces no podamos ser precoces en el diagnóstico y por tanto en el tratamiento; o en ocasiones, se trate a los pacientes con antibióticos innecesariamente, estando todas estas actitudes relacionadas directamente con el aumento de la mortalidad [44].

Con el mejor conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, nació el deseo de hallar biomarcadores más específicos de SRIS secundaria a la sepsis que las variables clínicas de SRIS, a fin de: (a) poder hacer un diagnóstico más temprano, (b) diferenciar entre infección por bacterias Gram positivas, Gram negativas, virus u hongos, (c) monitorizar la respuesta al tratamiento antibiótico, (d) orientar sobre el pronóstico. Ha surgido, pues, una larga lista de biomarcadores relacionados de una u otra manera con esta enfermedad. En una revisión realizada en 2010 por Pierrakos y Vincent [46], se habla de 178 biomarcadores, sin que ninguno pueda por sí solo diagnosticar con alta sensibilidad y especificidad la sepsis (alta variabilidad de concentración según momento de la enfermedad, presencia en pacientes graves no infectados...). El número tan elevado de biomarcadores que se han relacionado con esta enfermedad, a diferencia de los pocos encontrados en otras como en el infarto agudo de miocardio y en la de Alzheimer, parece debido a la fisiopatología tan compleja de la sepsis, y a la implicación de múltiples órganos y tejidos que aquí se da.

De todos los biomarcadores, los más utilizados en la práctica clínica son la PCR y PCT. Ambas tienen una sensibilidad y especificidad menor del 90%, pudiendo estar presentes en cualquier situación inflamatoria, así que no parecen útiles para diferenciar entre SRIS de causa infecciosa y no infecciosa [46].

El uso de la PCR es más antiguo que el de la PCT y está más extendido en los laboratorios de los hospitales. Un aumento marcado de la PCR en plasma se relaciona

con mayor riesgo de fallo de órgano y muerte [47], y su evaluación a lo largo del tiempo es útil para ver respuesta al tratamiento de pacientes sépticos [46].

La PCT es la precursora de la calcitonina madura, una hormona que no parece tener significado fisiológico relevante en el cuerpo humano, pero cuando se administra exógenamente hace disminuir los niveles de calcio plasmáticos. La producen células de tejidos infectados y no infectados [48].

Los autores no se ponen de acuerdo en si tiene mayor o menor especificidad que la PCR, existiendo trabajos que lo afirman y otros que lo niegan [49].

También aparecen valores de corte distintos para diagnosticar una sepsis, variando los valores de unos trabajos a otros, y de un tipo de paciente a otro (ej. pacientes quirúrgicos y médicos) [50]. Se ha visto que la mayor utilidad que puede tener la monitorización de los niveles de PCT, es para orientar sobre la respuesta al tratamiento antibiótico y para ayudar a suspenderlo [51]. Según las definiciones clásicas, para el diagnóstico de sepsis no sólo se necesita la presencia de SRIS, sino una infección sospechada o documentada.

La mejor manera (“*gold standard*”), la que confirmaría con más certeza que estamos ante una infección, es la observación de microorganismos en cultivos extraídos de fluidos corporales (sangre, orina, LCR, líquido procedente de herida, secreciones respiratorias...). La SCC dicta normas de cómo realizar la extracción de las muestras de fluidos biológicos, y recomienda hacerlo antes de comenzar con el tratamiento antibiótico, si esta actitud no supone un retraso en el inicio del mismo mayor de 45 min. (recomendación 1C) [44].

Pero ordinariamente los cultivos no son positivos, quizás debido al uso de antibioterapia durante el ingreso [52, 53]. Por ello el diagnóstico de sepsis muchas veces se basa en variables clínicas y de laboratorio junto con sospecha de infección. La sospecha viene a través de: (a) la observación y combinación de variables extraídas de la tabla de SRIS, (b) el examen del posible lugar de infección o secreciones derivadas de él (herida con mal aspecto, secreciones purulentas...), (c) la historia clínica (días con vía central canalizada, días de intubación y ventilación mecánica...), (d) pruebas de imagen (infiltrados en la radiografía de tórax...), (e) anatomía patológica (alteraciones histopatológicas), (f) inmunología (IgM o aumento de valores de IgG frente a un germen, localización de antígenos del germen –galactomanano, 1-3-β-D-glucano frente a hongos, antígenos víricos–) [53].

En la actualidad, aunque el cultivo del microorganismo es el “*gold standard*” para el diagnóstico de infección, la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), amplificando ciertas secuencias de ADN o ARN de microorganismos (bacterias, hongos y virus), parece que es capaz de diagnosticar la infección en mucho menos tiempo y en más casos que el cultivo, y también de avisarnos de la resistencia a antibióticos de ciertos microorganismos (ej. resistencia a la metilicina del *Staphylococcus aureus*). En todo caso, se necesitan más estudios para saber exactamente el papel que juega esta prueba en el diagnóstico de sepsis [54].

2.6 TRATAMIENTO INICIAL DEL PACIENTE EN SHOCK:

Es indispensable iniciar el tratamiento lo más rápidamente posible, aunque no sepamos la causa, ya que iniciar la reanimación rápida y adecuadamente es esencial para prevenir la disfunción y el fallo orgánico.

El tratamiento se basa en tres pilares:

- Ventilación (administración de oxígeno) para aumentar el DO_2 y prevenir la hipertensión pulmonar en aquellas ocasiones que el paciente presente disnea, hipoxemia y acidosis. La ventilación mecánica produce una reducción de la demanda de oxígeno de los músculos y un descenso de la postcarga del ventrículo izquierdo debido al incremento de la presión intratorácica.
- Reanimación con líquidos. Necesaria para mejorar el flujo de la microvascularización y aumentar el GC, incluso en los pacientes con Shock cardiogénico, aunque en éstos se deben manejar los líquidos con precaución, siempre monitorizando su administración. Es difícil definir la cantidad que hay que administrar y los objetivos a conseguir. Podríamos decir que si tenemos en cuenta el GC, debería llegar a ser independiente de la precarga, pero esto es complicado de conseguir clínicamente. Hay que tener en cuenta 4 aspectos importantes: el tipo de líquido a administrar, la velocidad de infusión, los objetivos que se persiguen con la infusión y la seguridad del paciente evitando la sobrecarga
- La administración de medicación vasoactiva: Vasopresores e inotrópicos para corregir la presión arterial media y mejorar el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo tisular y el aporte de oxígeno a los tejidos.

Un aspecto muy importante a tener en cuenta debido a su alta frecuencia es el tratamiento de los pacientes con Sepsis.

2.6.1 TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON SEPSIS

A comienzos del siglo XXI, la mortalidad de la sepsis grave sigue siendo elevada en la mayor parte de las unidades de reanimación [17, 55], del orden del 40%. Sin embargo, en fechas muy recientes se ha podido registrar un descenso de esta mortalidad durante la realización de ensayos terapéuticos aislados que consistían en un enfoque terapéutico innovador [56].

La administración precoz de tratamientos apropiados a la fisiopatología de la sepsis grave en las primeras horas (6-24 primeras horas) parece un elemento clave del pronóstico. El concepto global de protección de la perfusión y de la oxigenación de los órganos se acepta como un factor esencial [57]. Este contexto de urgencia y de protección de la viabilidad tisular recuerda con claridad al del infarto de miocardio o del accidente cerebrovascular.

De igual modo, el deseo de acumular y coordinar las distintas innovaciones terapéuticas en un mismo esfuerzo de protección recuerda la aplicación de las recomendaciones para el tratamiento del infarto agudo de miocardio a finales de la década de 1960.

A pesar de la existencia de múltiples estudios que han perseguido encontrar tratamientos efectivos dirigidos hacia dianas concretas en la sepsis, lo único que a día de hoy ha demostrado disminuir la mortalidad en esta enfermedad, es mantener una buena perfusión de órganos y tejidos e iniciar un tratamiento antibiótico eficaz tempranamente [58].

El manejo precoz de los pacientes con sepsis se centra en la administración de antibióticos, fluidos IV, y agentes vasoactivos, seguido de control de la fuente de infección. Desafortunadamente, no hay ninguna evidencia de alta calidad (de uno o más ensayos aleatorios controlados) que demuestre que cualquiera de estas intervenciones altera el resultado.

Sin embargo, es probable que la detección precoz de la sepsis, con la administración oportuna de antibióticos apropiados, sea el factor más importante en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por sepsis [59]. Es cada vez más evidente que en muchos

pacientes hay un largo retraso tanto en el reconocimiento de la sepsis como en la iniciación de la terapia adecuada. Este hecho ha sido demostrado que se traduce en una mayor incidencia de insuficiencia orgánica progresiva y una mayor mortalidad. [60, 61]. Los médicos, por lo tanto, necesitan tener un alto índice de sospecha de la presencia de sepsis.

La manera de realizar el tratamiento (objetivos terapéuticos, cantidad y tipo de líquido a infundir, tipo de monitorización hemodinámica, uso de uno u otro vasopresor...) sigue siendo motivo de debate y de realización de nuevos trabajos [45].

En las “Guías de actuación en pacientes con sepsis grave y shock séptico” que realizó en 2012 la Surviving Sepsis Campaign (SSC) [44], hay recomendaciones de actuación que son básicamente de soporte vital (hemodinámico, respiratorio, renal...), y algunas pautas para el manejo de la infección. El único tratamiento de la guía que tiene en cuenta la fisiopatología de la sepsis por su efecto inmunomodulador, son los corticoides. Esta guía actualiza las redactadas en 2004 y 2008. En ellas se hace una revisión de toda la bibliografía existente hasta la fecha de su publicación, estando cada punto acompañado de una recomendación fuerte o débil (1 y 2 respectivamente) y de un nivel de evidencia científica (A-D). Un resumen puede leerse en la Tabla 5

Tabla 5: Recomendaciones sobre soporte hemodinámico y de otros órganos con su grado de recomendación y nivel de evidencia científica

SOPORTE HEMODINÁMICO	Lograr los objetivos hemodinámicos en las primeras 6 horas del diagnóstico	1C
	Rellenar con fluidos, empezando con cristaloides	1B
	Considerar añadir albúmina si se necesitan cantidades grandes de cristaloides	2C
	Evitar las soluciones con hidroxietil almidón	1C
	En hipoperfusión tisular con sospecha de hipovolemia, administrar al menos 30ml/kg de cristaloides (una parte podría hacerse con la dosis equivalente de albúmina).	1C
	Continuar el relleno con líquidos si sigue mejorando hemodinámicamente el paciente	UG
	Usar NA como vasopresor de primera línea	1B
	Añadir A a la NA (en ocasiones sustituyéndola), cuando se precise otro fármaco para mantener una adecuada tensión arterial	2B
	Añadir vasopresina 0,03 U/min a la NA con el propósito de aumentar la tensión arterial o disminuir las dosis de NA	UG
	Infundir DBT o añadirla a los vasopresores cuando haya disfunción miocárdica o hipoperfusión mantenida a pesar de un adecuado relleno intravascular y PAM.	1C
Valorar el uso de hidrocortisona 200mg /día en los pacientes en shock séptico que se no se haya podido conseguir los objetivos hemodinámicos con el relleno con líquidos y la infusión de vasopresores	2C	
Transfundir concentrados de hematíes con hemoglobina \leq 7-9g/dl. en ausencia de hipoperfusión, enfermedad coronaria o isquemia de miocardio o hemorragia aguda	1B	

SOPORTE DE OTROS ÓRGANOS	RESPIRATORIO (SDRA secundario a la sepsis) Usar V_T 6ml/kg y presiones plateau inspiratorias $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$ Usar PEEP y en el caso de SDRA moderado o grave PEEP altas mejor que bajas Hacer maniobras de reclutamiento en pacientes con hipoxemia grave refractaria Usar la posición decúbito prono en pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ si se tiene experiencia con esta práctica En ventilación mecánica, mantener cabecero de la cama elevado 30-45° para evitar aspiración y prevenir el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica Usar protocolos de destete de ventilación mecánica Usar estrategia restrictiva de fluidos en aquellos sin evidencia de hipoperfusión tisular Minimizar la sedación de los pacientes en ventilación mecánica, dosificar según objetivos Usar un bloqueante neuromuscular durante ≤ 48 horas en pacientes con SDRA temprano y $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150\text{mmHg}$ y evitarlos en pacientes sin SDRA	1A/1B 1B/2C 2C 2B 1B 1A 1C 1B 2C/1C
	OTROS Usar protocolos para control glucemias, para mantener niveles de glucemia $\leq 180\text{mg/dl}$. Monitorizar glucemias cada 1-2 horas hasta que niveles de glucemia y de infusión de insulina sean estables, y después cada 4 horas Es igual usar TRRC o HD intermitente en el fallo renal agudo. Aunque recomiendan el uso de las continuas en pacientes hemodinámicamente inestables No recomiendan el uso de NaHCO_3 para mejorar hemodinámicamente al paciente o reducir necesidades de vasopresores en pacientes con hiperlactacidemia secundario a hipoperfusión, con $\text{pH} \geq 7,15$ Profilaxis de tromboembolismo venoso con heparinas de bajo peso molecular. Y siempre que sea posible acompañado de compresión neumática intermitente Profilaxis de úlceras por estrés en pacientes con factores de riesgo de sangrado (ej coagulopatía, ventilación mecánica durante más de 48horas, hipotensión...) y no deben recibir aquellos sin factores de riesgo. La profilaxis mejor con inhibidores de la bomba de protones que con antagonistas de los receptores H_2 Sugieren administrar nutrición oral o enteral según tolerancia, mejor que forzar vía oral o sólo glucosa iv en las primeras 48h. En los primeros 7 días, mejor glucosa iv y nutrición enteral, que nutrición parenteral sola o combinada con la enteral. Usar nutrición sin suplementos inmunomoduladores	1A/ 1C 2B/2D 2B 1B/2C 1B/2B/2C 2C/2B/2C

NA, noradrenalina; A, adrenalina; DBT, dobutamina; PAM, presión arterial media; V_T , volumen tidal; PEEP, presión positiva al final de la espiración; SDRA, síndrome de distress respiratorio agudo; PaO_2 , presión parcial de oxígeno en sangre; FiO_2 , fracción inspiratoria de oxígeno; TRRC, terapias de reemplazo renal continuo; HD, hemodiálisis; UG, "ungraded" sin grado de recomendación

El otro aspecto en el que descansa el tratamiento precoz de la sepsis es el control de la infección. Los aspectos fundamentales del control de la infección son: Sospechar la presencia de infección (diagnóstico probable), obtener muestras para analizar los posibles microorganismos, iniciar tempranamente una terapia empírica adecuada que cubra todos los patógenos sospechados (el retraso en el tratamiento con antibióticos adecuados se ha relacionado con un aumento significativo de la mortalidad) y control temprano del foco de infección (ej drenaje de abscesos) [44] Tabla 6

Tabla 6: Recomendaciones sobre el control de la infección, con su grado de recomendación y nivel de evidencia científica

Obtener muestras para cultivo antes de iniciar tratamiento antibiótico si no supone un retraso del inicio antibiótico > 45 min	1C
Administrar antibióticos de amplio espectro efectivos en las primera hora de la sospecha de shock séptico y de la sepsis grave	1B/1C
Realizar pruebas de imagen pronto para confirmar el foco infeccioso	UG
Control foco de infección en ≤ 12 horas siguientes al diagnóstico (ej. drenaje colección de pus)	1C
Reanalizar diariamente la terapia antimicrobiana para de-escalar si es necesario, para prevenir resistencias y disminuir toxicidad y costes	1B

UG, "ungraded" sin grado de recomendación

2.6.1.1 Reanimación con líquidos:

Más allá de la administración precoz de antibióticos, la realización de "medidas de apoyo" agresivos puede ser perjudicial y el paradigma "menos es más" parece aplicable para el manejo de pacientes con sepsis grave. En estos pacientes altamente vulnerables, el tratamiento más intensivo puede promover la posibilidad de efectos adversos no deseados y, por lo tanto, daño iatrogénico [62]. La enseñanza actual sugiere que la reanimación con líquidos agresivos es el mejor enfoque inicial para la inestabilidad cardiovascular de la sepsis.

En consecuencia, a menudo se infunden grandes volúmenes de líquido (5-10 L) en las primeras etapas de la sepsis. Sin embargo, no hay datos en humanos que demuestren de forma sustancial que la administración de líquidos a dosis >30 mL / kg mejore de forma fiable la presión sanguínea o la perfusión final de órganos [63]. Desde un punto de vista fisiopatológico, la reanimación con gran volumen de líquidos en pacientes con sepsis es ilógico y puede empeorar los trastornos hemodinámicos de la sepsis. En los pacientes con shock séptico que son respondedores de fluidos (un aumento del gasto cardíaco con bolos de fluidos), se ha observado una vasodilatación con un descenso de la resistencia vascular sistémica [64].

Un hallazgo similar se ha observado en un modelo experimental de sepsis [65]. Por lo tanto, aunque se produzcan aumentos del gasto cardíaco, existe vasodilatación de forma concomitante y la presión sanguínea puede permanecer inalterada [64]. El aumento de la tensión de cizallamiento o *shear stress* en los vasos aumenta la expresión de la óxido nítrico sintetasa con aumento de la liberación de óxido nítrico [22].

Además, el aumento de presiones de llenado cardíaco aumenta la liberación de los péptidos natriuréticos, que actúan sinérgicamente con el óxido nítrico, produciendo GMP-c que media la vasodilatación [22]. La endotoxina aumenta esta respuesta vasodilatadora [66]. Como las presiones de llenado cardíaco se incrementan, también aumentan el agua pulmonar extravascular (EVLW) y el edema tisular [23].

Además, este aumento de presiones de llenado cardíaco como consecuencia de un gran volumen de reanimación potencia la liberación de péptidos natriuréticos [67]. Los péptidos natriuréticos escinden de la membrana a los proteoglicanos y glicoproteínas (en particular de ácido 1-syndecan y hialurónico) separándolas del glicocalix endotelial [68].

El glicocalix endotelial juega un papel importante en la regulación de la permeabilidad endotelial, así el daño del glicocalix tienen papel importante en el aumento del edema tisular [69].

Debido a la lesión endotelial, la fuga capilar, y el aumento de las presiones hidrostáticas, el 5% de los cristaloideos infundidos permanecen en el espacio intravascular a las 3 h después de la infusión, lo que resulta en un aumento de EVLW y más edema tisular [70]. El aumento del EVLW ha demostrado ser un fuerte predictor independiente de mortalidad [71]. En los pacientes con neumonía, la reanimación con gran volumen de líquidos pueden resultar en edema pulmonar grave [23].

El edema del miocardio debido a la administración excesiva de líquido agrava la disfunción miocárdica [65]. La evidencia de los efectos nocivos de la reanimación agresiva con líquidos sobre los resultados clínicos de los pacientes con sepsis están apoyadas por estudios experimentales, así como por los datos acumulados de ensayos clínicos [23, 65].

Múltiples estudios clínicos han demostrado una asociación independiente entre un balance acumulado positivo de líquidos y el aumento de la mortalidad en pacientes con sepsis. [23] Boyd y colaboradores [72] demostraron que un balance acumulado de líquidos positivo y una presión venosa central (CVP) elevada a las 12 horas y a los 4 días fueron predictores independientes de muerte.

En un estudio reciente, Micek y colaboradores [73] demostraron que un balance positivo de líquidos a los 8 días fue el mayor predictor independiente de mortalidad hospitalaria. En este estudio, el balance de líquidos a las 24 horas fue de 37,5 ml / kg (aproximadamente 2,5 l) en los sobrevivientes en comparación con 55,3 ml / kg (3,9 l) en los que murieron. Zhang y colaboradores [67] demostraron una fuerte correlación entre el balance de líquidos netos, el aumento de péptido natriurético cerebral, y la muerte en pacientes con sepsis. Los datos más convincentes de que la carga de líquido en la sepsis es perjudicial provienen del estudio (FEAST) realizado en 3.141 niños subsaharianos con sepsis severa [74]. En este estudio, la carga agresiva de líquidos se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de muerte. Por otra parte, no hubo ningún subgrupo de pacientes que se beneficiaran de la reanimación agresiva con líquidos. Este estudio es frecuentemente infravalorado con el argumento de que no se puede extrapolar a pacientes adultos [23]

Resucitación Hemodinámica en el paciente crítico

En estudios recientes en sepsis, los pacientes reciben entre 1,5 y 4,0 L de líquido en las primeras 24 h. [23, 73]. En el estudio VASST, la supervivencia óptima se produjo con un balance positivo de líquidos de aproximadamente 3 L a las 12 h [72]. En algunos pacientes, la hipotensión y taquicardia no se resuelven con una resucitación limitada con líquidos. Además los fluidos por sí solos no revierten la inestabilidad hemodinámica de los pacientes con sepsis más grave; en estos pacientes, los fluidos solos tienden a exacerbar el shock distributivo y aumentar la fuga capilar y edema tisular.

Basándose en estos datos, la sugerencia de algunos autores es limitar la reanimación inicial con líquidos a aproximadamente de 20 a 30 ml / kg. Además, también se ha sugerido la administración de este líquido en forma de *fluid challenge* utilizando bolos p.ej 500 mL [23]. Es importante destacar que este enfoque conservador para el manejo de fluidos en pacientes con sepsis se basa en la evidencia indirecta y no en un ensayo controlado aleatorio diseñado específicamente para responder a esta pregunta. Además, esta recomendación difiere algo de la de las más recientes directrices de la campaña "Sobrevivir a la Sepsis", que sugieren "un fluid challenge mínimo de 30 ml / kg" y que "puede ser necesaria una mayor cantidad de líquido en algunos pacientes (Grado 1C)." [44].

Para evaluar la respuesta volumen algunos autores recientes recomiendan la utilización de la maniobra de elevación pasiva de piernas junto con la monitorización del gasto cardíaco de forma mínimamente invasiva [75].

El análisis calibrado del contorno de pulso, FloTrac®, Vigileo®, PiCCO®, LiDCO®, la termodilución transpulmonar (VolumeView Set®, PiCCO®) la biorreactancia, la monitorización del gasto cardíaco por ultrasonidos (USCOM), el flujo Doppler carotídeo, la ecocardiografía Doppler o el Doppler esofágico son técnicas que se pueden utilizar para evaluar y seguir dinámicamente el gasto cardíaco en tiempo real [76].

La biorreactancia, USCOM, y el flujo Doppler carotídeo son verdaderamente monitores no invasivos y son adecuados para guiar la reanimación con líquidos en los servicios de urgencias [23].

En los casos de hipotensión con grave riesgo de muerte (presión arterial diastólica, 40 mm Hg), el tratamiento con vasopresores debe iniciarse simultáneamente con la administración de fluidos [43].

Existen datos recientes que sugieren que la elección del líquido de reanimación puede tener un efecto sobre el resultado. Las soluciones salinas balanceadas (solución Ringer lactato, solución de Hartmann, Plasmalyte 148) son los fluidos de resucitación preferidos. La solución salina normal (0,9% NaCl) se asocia con un mayor riesgo de disfunción renal [77] una acidosis metabólica hiperclorémica, y un mayor riesgo de muerte [78, 79].

Del mismo modo, las soluciones de hidroxietil almidón (starches) están asociadas con un mayor riesgo de insuficiencia renal y de muerte y se consideran contraindicadas en pacientes con sepsis [80].

La albúmina tiene una serie de beneficios teóricos en pacientes con sepsis, incluyendo sus propiedades antioxidantes y efectos antiinflamatorios, así como su capacidad para estabilizar el glicocalix endotelial [81]. Sin embargo, el uso de albúmina en pacientes con sepsis es controvertido. El estudio ALBIOS demostró que una infusión de albúmina 25% disminuyó la mortalidad de los pacientes con shock séptico (y una albúmina de suero de <3g / dL) una vez que la estabilidad hemodinámica había sido alcanzada [82]. El uso de la albúmina en pacientes con sepsis está apoyado por el estudio SAFE, así como por un metaanálisis sobre este tema [83].

Debido a que la infusión de albúmina al 25% puede restaurar el glicocalix endotelial dañado, esta estrategia podría ser una intervención razonable en los pacientes con shock séptico severo [84].

2.6.1.2 Medicación vaso activa:

2.6.1.2.1 Vasopresores:

El momento óptimo para iniciar el tratamiento vasopresor en los pacientes con sepsis no ha sido bien estudiado. Sin embargo, después de recibir 20 a 30 ml / kg de cristaloides, parece poco probable que los bolos de fluidos adicionales puedan aumentar la presión arterial media (PAM) en pacientes que permanecen hipotensos. [63] Por lo tanto, se puede recomendar el inicio de un agente vasopresor (norepinefrina) en pacientes que permanecen hipotensos (PAM, 65 mm Hg) después de recibir 20 a 30 ml / kg de solución cristaloides. Se pueden administrar bolos de fluidos adicionales (500 mL) una vez que la dosis de noradrenalina 'objetivo' se consigue (alrededor de 0,1-0,2 mg / kg / min), y esto debe basarse en una evaluación dinámica de la capacidad de respuesta de volumen y de la función ventricular [23]. La primera línea de tratamiento son los agonistas adrenérgicos,

por su inicio de acción rápido, alta potencia y vida media corta. Entre ellos, como primera opción la noradrenalina (α -1 agonista principalmente, pero también tiene efectos β -1 y 2). En los pacientes con sepsis, la norepinefrina aumenta la presión sanguínea, así como el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo renal, esplácnico, cerebral, y microvascular, al mismo tiempo que aumenta la frecuencia cardíaca mínimamente [85, 86]. Aunque no es muy apreciado, la norepinefrina causa vasoconstricción mediada por el receptor-adrenérgico lo que aumenta la presión sistémica media con un aumento significativo en el retorno venoso y la precarga cardíaca [87, 88]. El uso temprano de norepinefrina restaura la presión sanguínea y el flujo sanguíneo de los órganos con un efecto de ahorro de fluido significativa. Hamzaoui y colegas [89] demostraron que la administración temprana de norepinefrina invierte gran parte las alteraciones hemodinámicas del shock distributivo severo. Abid y colegas [90] demostraron que el uso temprano de norepinefrina en pacientes con shock séptico era un predictor independiente de supervivencia.

En cuanto a la dopamina (β -1 agonista a dosis bajas y α -1 a dosis altas), sus efectos dopaminérgicos a dosis muy bajas pueden dilatar la circulación renal y hepatoesplácnica, pero no se ha demostrado que tengan efectos protectores sobre la función renal [91] por lo que no se recomienda su uso rutinariamente. Este efecto dopaminérgico también tiene efectos adversos a nivel hipotálamo-hipofisario, produciendo inmunosupresión debido a una disminución de la prolactina de la hormona de crecimiento y de la TSH [92, 93]. La dopamina inhibe la proliferación linfocítica, la síntesis de citoquinas e inmunoglobulinas, y promueve la apoptosis de linfocitos [94, 95].

En situaciones en las que no se dispone de norepinefrina, la adrenalina es una alternativa adecuada en los pacientes con shock séptico [96, 97]. La adrenalina (β -1 y 2 agonista a dosis bajas y α -1 a dosis más altas) puede producir más arritmias, disminución en el flujo esplácnico y aumento del lactato debido al aumento en el metabolismo celular. Tampoco se ha demostrado que tenga efectos beneficiosos sobre la noradrenalina en el shock séptico. Se recomienda como segunda opción para casos graves [97]. La excepción es el shock anafiláctico, en el que la adrenalina es el fármaco de elección para la hipotensión, broncoespasmo y angioedema.

En los pacientes sépticos, no se recomienda la fenilefrina, porque en modelos experimentales disminuye el gasto cardíaco y renal y el flujo sanguíneo esplácnico. Además, la fenilefrina no ha sido bien estudiada en pacientes con sepsis [23].

Algunas formas de shock distributivo tienen un déficit de vasopresina, por lo que la administración de dosis bajas de vasopresina puede ser beneficioso para el aumento de la presión arterial. Las guías clínicas de la "Campaña Sobrevivir a la Sepsis" sugieren que "vasopresina 0,03 unidades / min puede ser añadida a la norepinefrina con la intención de aumentar la PAM o disminuir la dosis de noradrenalina (sin clasificar)" [44].

La vasopresina invierte la deficiencia de vasopresina relativa que se observa en los pacientes con shock séptico y aumenta la sensibilidad adrenérgica [22]. La vasopresina puede ser eficaz en el aumento de la presión arterial en pacientes con hipotensión refractaria; sin embargo, el momento óptimo para iniciar este medicamento no está claro. El estudio VASST aleatorizó a pacientes con shock séptico para recibir o norepinefrina sola o noradrenalina más vasopresina a 0,03 unidades / Min [98]. En el análisis inicial no se encontraron diferencias significativas en los resultados entre los grupos. Sin embargo, un análisis de subgrupos definidos a priori se demostró que la supervivencia entre aquellos pacientes que recibían una dosis de $> 0,2$ mg / kg / min de norepinefrina en el momento de la aleatorización la adición de la vasopresina mejoraba los resultados comparado con el grupo de aquellos pacientes que recibían noradrenalina a una dosis mas baja inferior a <0.2 mg / kg / min. I, por lo tanto, los autores sugieren la adición de vasopresina cuando la dosis inicial de noradrenalina esta entre 0,1 y 0,2 mg / kg / min.

La terlipresina, un análogo de la vasopresina, tiene una duración de varias horas, en comparación con los minutos que dura la vasopresina, por lo que no parece que tenga ventajas sobre ésta, La terlipresina podría ser un agente alternativo cuando la vasopresina no esté disponible [99, 100].

2.6.1.2.2 Inotrópicos:

En los pacientes que permanecen hipotensos o tienen evidencia de perfusión orgánica inadecuada a pesar de la optimización de fluidos y una dosis adecuada de norepinefrina (aproximadamente 0,1 a 0,2 mg / kg / min), se recomienda una nueva evaluación hemodinámica para excluir la disfunción ventricular. La disfunción biventricular global ha sido comunicada en hasta el 60% de los pacientes con shock séptico [101]. La mejor alternativa para monitorizar la función ventricular es la evaluación mediante ecocardiografía y la confirmación mediante monitores de gasto cardiaco mínimamente invasivos. La dobutamina en una dosis inicial de 2,5 mg / kg / min se recomienda en los pacientes con disfunción ventricular significativa [101]. Se considera a la dobutamina (β agonista) como el inotrópico de elección para aumentar el GC, aunque también se usa noradrenalina. Como ventajas tiene que produce menos taquicardia que el isoproterenol.

A partir de dosis mayores de 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ hay un escaso beneficio. Puede mejorar la perfusión capilar en pacientes con shock, independientemente de sus efectos sistémicos. La dosis de dobutamina debe ajustarse a la respuesta hemodinámica según lo determinado por la monitorización del gasto cardíaco mínimamente invasiva de forma individual para asegurar una adecuada perfusión tisular [102].

Esta recomendación está en consonancia con las directrices de la campaña "Sobrevivir a la Sepsis", que sugiere "una prueba de infusión de dobutamina hasta 20 microgramos / kg / min se debe de administrar o añadir a los vasopresores (si están en uso) en presencia de (a) disfunción miocárdica sugerida por presiones elevadas de llenado y bajo gasto cardíaco, o (b) signos continuos de hipoperfusión a pesar de alcanzar un volumen intravascular adecuado y PAM adecuada (1C grado) " [44]. Estas recomendaciones, sin embargo, difieren del protocolo del estudio EGDT, que sugiere el uso de un agente inotrópico basado en la PVC (8-12 mm Hg) y una saturación venosa central de oxígeno (ScVO_2) de $<70\%$ (sin una evaluación de la función ventricular o el rendimiento cardíaco) [57]. Bouferrache y colegas [103] demostraron una pobre correlación en el uso de agentes inotrópicos cuando el tratamiento se guía por ecocardiografía transesofágica en comparación con el protocolo del estudio EGDT en pacientes con shock séptico.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa III, como la milrinona y enoximona, tienen propiedades inotrópicas y vasodilatadoras. Aumentan la disponibilidad de AMP cíclico. Con ellos conseguimos reforzar los efectos de la dobutamina. Son útiles, por ejemplo, cuando hay una disminución de receptores β -adrenérgicos o en pacientes tratados con beta-bloqueantes. Se debe tener precaución en pacientes hipotensos, ya que debido a su larga vida media (4 a 6 horas) es difícil ajustarlos justo al momento que lo necesitamos. Por eso, se prefiere administrar pequeñas dosis a perfusiones continuas [104]

Por último, el levosimendan, que es un sensibilizador al calcio, con un mecanismo doble, por un lado mejora la contractilidad miocárdica por sensibilizar al calcio la troponina C y por otro produce una vasodilatación arterial y venosa mediante la activación de los canales de potasio sensibles al ATP de la fibra muscular lisa vascular. Aumenta el GC y disminuye la presión capilar pulmonar, las resistencias vasculares pulmonares y las RVS. Se le ha atribuido un efecto antiarrítmico y ciertas propiedades para revertir el aturdimiento miocárdico. Tiene una vida media de varios días que en algunos casos podría limitar su uso en la práctica en estados agudos de shock [105]. En estudios recientes su uso podría estar asociado a una reducción de la mortalidad [106].

2.6.1.2.3 Vasodilatadores

Reducen la postcarga, por lo que aumentan el gasto GC sin incrementar las demandas de oxígeno. El mayor riesgo es evidente, disminuyen la presión arterial y podrían comprometer la presión de perfusión tisular. Sin embargo, el uso de nitratos en algunos pacientes podría mejorar la perfusión microvascular y la función celular [107].

2.6.2 OBJETIVOS DE SOPORTE HEMODINAMICO

2.6.2.1 Presión arterial

El objetivo principal de la resucitación debería ser no sólo restaurar la presión arterial sino también proporcionar el metabolismo celular adecuado, para lo cual la corrección de la hipotensión arterial es un requisito previo.

La PAM baja es un predictor fiable para el desarrollo de la disfunción orgánica. Cuando la PAM cae por debajo del umbral de autorregulación de un órgano, el flujo sanguíneo al órgano disminuye de forma casi lineal [108]. Debido a que los rangos de autorregulación del corazón, el cerebro y los riñones son de 60 mm Hg, si la PAM está por debajo de este nivel probablemente producirá isquemia de órganos. Un análisis de una base de datos grande de UCI demostró que el riesgo de lesión renal y la muerte aumentó de forma pronunciada como la PAM cayó por debajo de 60 mm Hg [109]. Varpula y colegas [110] estudiaron las variables hemodinámicas asociadas a la mortalidad en pacientes con shock séptico. Estos investigadores calcularon el área bajo la curva (AUC) de varios umbrales de PAM durante un período de tiempo de 48 h. Se encontró que los valores más altos de AUC se producían para una PAM de 65 mm Hg (ABC, 0,83; IC del 95%, 0,772-0,934). Debido a la desviación en el rango de autorregulación (a la derecha) en pacientes con hipertensión crónica, una PAM superior puede ser necesaria en estos pacientes.

La restauración de una presión arterial sistémica media de 65 a 70 mm Hg es un buen objetivo inicial, pero el nivel se debe ajustar para restaurar la perfusión tisular, evaluándolo sobre la base de signos clínicos como el estado mental, el aspecto de la piel, y la diuresis. En pacientes con oliguria, en particular, los efectos de un aumento adicional de la presión arterial en la diuresis deben evaluarse regularmente, a menos que ya se haya establecido la insuficiencia renal aguda. A la inversa, una presión arterial media menor de 65 a 70 mmHg puede ser aceptable en un paciente con hemorragia aguda que no tiene grandes problemas neurológicos, con el objetivo de limitar la pérdida de sangre y la coagulopatía asociada, hasta que se controle la hemorragia [7].

En un análisis post hoc de los datos del grupo control de un ensayo multicéntrico que incluye 290 pacientes con shock séptico, los niveles de PAM de 70 mmHg o superior no parecen estar asociados con una mejor supervivencia en la mortalidad del shock séptico [111]. La mortalidad aumenta cuando el objetivo de PAM es > 70 mmHg con el aumento de la dosis de vasopresores, lo que sugiere que una hipoperfusión oculta puede existir en ausencia de hipotensión. Por tanto, es prudente evaluar los objetivos de presión arterial en el contexto de flujo y la perfusión tisular, ya que los pacientes con niveles altos de lactato y sin hipotensión puede tener una mayor mortalidad que los pacientes que se presentan con hipotensión y niveles normales de lactato [112].

En 2014, un ensayo controlado aleatorio se realizó en 29 centros en Francia para re-examinar el objetivo de PAM alta o baja en pacientes con shock séptico [113]. El ensayo también trató de determinar si un subgrupo de pacientes con hipertensión crónica se beneficiaba del tratamiento con un objetivo PAM de 80 a 85 mm Hg. Los Investigadores no encontraron diferencias significativas en la mortalidad entre los pacientes tratados con un objetivo de PAM baja frente al objetivo de PAM alta. También encontraron que la incidencia de fibrilación auricular fue significativamente mayor entre los del grupo de alto PAM en comparación con el grupo de baja PAM (6,7% frente a 2,8%, $p = 0,02$). Por otra parte, al igual que el estudio de Varpula [110], el tiempo por debajo del umbral de 65 mm Hg (pero no 80 mm Hg) fue un predictor independiente de muerte. Los investigadores demostraron que los pacientes con hipertensión crónica que fueron tratados con un objetivo PAM superior fueron significativamente menos propensos a requerir terapia de reemplazo renal, pero no tenían una supervivencia mayor en comparación con el grupo de baja PAM. Estos hallazgos apoyan que el objetivo de PAM debe de ser de 65 mm Hg en la mayoría de los pacientes con shock séptico y sugieren que probablemente la consecución de un objetivo mayor de PAM (75 a 80 mm Hg) puede disminuir la morbilidad entre las personas con hipertensión crónica [7].

2.6.2.2 Gasto Cardíaco y Transporte de Oxígeno: Perfusión Tisular

La piedra angular de la reanimación es la optimización de las variables hemodinámicas para lograr un equilibrio entre el aporte de oxígeno y el consumo. La hipoxia tisular puede desarrollarse debido a una presión de perfusión baja y al flujo sanguíneo deficiente. Esto puede agravarse aún más por la existencia de shunts vasculares y alteraciones metabólicas [114]. Como el shock circulatorio representa un desequilibrio entre el aporte y requerimientos de oxígeno, el mantenimiento del aporte de oxígeno adecuado a los tejidos es esencial, pero todas las estrategias para lograr este objetivo tienen

limitaciones. Después de la corrección de la hipoxemia y la anemia severa, el gasto cardíaco es el determinante principal de suministro de oxígeno, pero el gasto cardíaco óptimo es difícil de definir. El gasto cardíaco se puede medir por medio de diversas técnicas, cada una de las cuales tiene sus propias ventajas e inconvenientes [115].

Las mediciones absolutas de gasto cardíaco son menos importantes que el seguimiento de las tendencias en la respuesta a las intervenciones, tales como un fluid challenge. La focalización en un gasto cardíaco predefinido no es aconsejable, ya que el gasto cardíaco que se necesita variará entre los pacientes y en el mismo paciente con el tiempo [7].

Los marcadores de perfusión tisular como la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂), la saturación de oxígeno venosa mixta (SvO₂) y el lactato tienen valor como índices hemodinámicos globales en la evaluación de la adecuación del equilibrio entre la demanda y el suministro de oxígeno y en la interpretación del gasto cardíaco [116].

La SvO₂ normalmente se reduce en pacientes con estados de bajo flujo o anemia, pero es normal o alta en los pacientes con shock distributivo. Su sustituta, la saturación de oxígeno venosa central (ScvO₂), que se mide en la vena cava superior por medio de un catéter venoso central, refleja la saturación de oxígeno de la sangre venosa sólo de la mitad superior del cuerpo. En circunstancias normales, ScvO₂ es de 2 a 3% menor que SvO₂, pero en pacientes críticamente enfermos es a menudo mayor, aproximadamente un 5%, aunque los cambios en los valores ScvO₂ son paralelos a los de SvO₂ [117]. La terapia dirigida por ScvO₂ en los pacientes con sepsis grave o shock séptico ha demostrado que mejora la supervivencia [118].

Rivers et al. [57] encontraron que en los pacientes que acuden al servicio de urgencias con shock séptico, un algoritmo de tratamiento dirigido a alcanzar una ScvO₂ de al menos el 70% durante las primeras 6 horas se asoció con una disminución de las tasas de mortalidad. La solidez de este hecho ha sido recientemente refutada en tres ensayos clínicos randomizados en los que la aplicación de un protocolo de terapia por objetivos en la sepsis no se asoció a disminución de la mortalidad comparada con el grupo control y se asoció con un mayor consumo de recursos [119].

La validez de la medición de SvO₂ y ScvO₂ en pacientes sépticos críticamente enfermos tiene limitaciones. En presencia de disfunción mitocondrial inducida por sepsis la relación de extracción de oxígeno (ERO₂) no coincide con el consumo de oxígeno (VO₂) a pesar de un adecuado DO₂ [120] derivado de la aparición de metabolismo anaeróbico. Durante

tales circunstancias, la SvO₂ y SvcO₂ pueden ser normales o elevadas. En los pacientes con sepsis grave, una SvO₂ elevada o normal no excluye una respuesta de fluidos positiva [121] o una reanimación inadecuada.

En estos casos la diferencia en el dióxido de carbono en la sangre arterial y sangre venosa mixta (o central) (CO₂gap) puede proporcionar información adicional sobre la suficiencia o insuficiencia del flujo [122].

En las últimas etapas de la sepsis, una SvO₂ elevada puede asociarse con un aumento en la mortalidad [123]. Además, el SvcO₂ y SvO₂ pueden no reflejar el balance de oxígeno de los órganos individuales en pacientes con sepsis grave [124].

2.6.2.2.1 Nivel de Lactato

En pacientes en estado crítico, el ácido láctico es un subrogado de la inadecuada oxigenación de los tejidos, con una estrecha relación entre el grado de hiperlactatemia y la mortalidad [125]. Un aumento en el nivel de lactato en sangre refleja una función celular anormal.

En los estados de bajo flujo, el principal mecanismo de hiperlactatemia es la hipoxia tisular con el desarrollo del metabolismo anaeróbico, pero en estado de shock distributivo, la fisiopatología es más compleja y también puede implicar el aumento de la glucólisis y la inhibición de la piruvato deshidrogenasa. En todos los casos, las alteraciones en el aclaramiento puede ser debidas a la insuficiencia hepática [7].

El valor de las mediciones de lactato de forma seriada en el tratamiento del shock ha sido reconocido desde hace más de 30 años [126]. El nivel de lactato, por tanto, ha sido propuesto como un objetivo en la terapia dirigida por objetivos para la sepsis temprana [124].

A pesar de que los cambios en el lactato se llevan a cabo más lentamente que los cambios en la presión arterial sistémica o del gasto cardíaco, el nivel de lactato en sangre debe disminuir en un período de horas con la terapia eficaz. La EDGT guiada por el aclaramiento temprano de lactato (dentro de las primeras 6 h después de la presentación de la sepsis) se asocia con una reducción en la tasa de mortalidad a los 60 días para los pacientes sépticos [127] y no es inferior a SvcO₂ como diana terapéutica [128]. En los pacientes con shock y un nivel de lactato en sangre de más de 3 mmol por litro, Jansen et al [107] encontraron que el objetivo de una disminución de al menos 20% en el nivel de

lactato en sangre durante un período de 2 horas parecía estar asociada con una reducción de la mortalidad hospitalaria.

2.6.2.3 Variables de Microcirculación

Aunque las principales terapias para el tratamiento de la sepsis se dirigen tradicionalmente a corregir alteraciones macrovasculares y la perfusión tisular, el papel de la microcirculación es cada vez más importante. Un número significativo de pacientes pueden llegar a desarrollar sepsis grave o disfunción orgánica múltiple a pesar de la corrección de la inestabilidad cardiovascular, teniendo en cuenta que la disfunción de la microcirculación conduce a la hipoxia tisular a pesar de la entrega de oxígeno global normal o elevada. Nuevos métodos de seguimiento de la microcirculación, como las imágenes de campo oscuro y la espectroscopia de infrarrojos son técnicas prometedoras [124].

El desarrollo de dispositivos manuales de polarización espectral ortogonal (OPS) de imagen y su sucesora, la imagen de corriente lateral de campo oscuro (SDF), están proporcionando nuevos medios de visualizar directamente la microcirculación y la evaluación de los efectos de las intervenciones en el flujo de la microcirculación en superficies de fácil acceso, tales como el área sublingual [129].

Los cambios en la microcirculación, incluyendo disminución de la densidad capilar, una proporción reducida de capilares perfundidos, y el aumento de la heterogeneidad del flujo sanguíneo, se han identificado en diversos tipos de shock circulatorio y la persistencia de estas alteraciones están asociadas con peores resultados clínicos [130]. Asimismo los cambios de la microcirculación son más pronunciados en los no sobrevivientes de sepsis severa que en los supervivientes [131].

Entre los pacientes con sepsis reanimados con un protocolo de terapia dirigida por objetivos, el aumento en el índice de flujo microcirculatorio está asociado con la reducción de la disfunción multiorgánica a las 24 h sin diferencias sustanciales en la hemodinámica global, lo que sugiere que la microcirculación puede ser un objetivo terapéutico potencial [132].

Después de la fase temprana aguda de la sepsis en la que se requiere una administración agresiva de fluidos, la fluidoterapia intravenosa suplementaria tiene poco impacto en la hemodinámica. Dentro de la microcirculación, las técnicas de imagen han demostrado tendencias similares. Un estudio realizado por Opsina-Tascon usando SDF

ilustra que la administración de fluidos durante la fase temprana de la sepsis se asoció con un aumento en el flujo de la microcirculación, mientras que la administración de fluido tardía (definida como 48 horas después del diagnóstico de la sepsis grave) no mostró mejoría [114].

La oxigenación de los tejidos se puede medir de forma no invasiva mediante espectroscopia de infrarrojo (NIRS) [124]. La Espectroscopia de infrarrojo cercano es una técnica que utiliza luz infrarroja para determinar la saturación de oxígeno en los tejidos de las fracciones de la oxihemoglobina y desoxihemoglobina. Los análisis de los cambios en la saturación de oxígeno del tejido durante un breve episodio de isquemia en el antebrazo se puede utilizar para cuantificar la disfunción microvascular [133].

Los pacientes con sepsis grave tienen mayor tiempo de recuperación de la saturación de oxígeno tisular tras el test de oclusión y menores valores de consumo de oxígeno locales derivados del NIRS en comparación con voluntarios y las alteraciones encontradas se asocian con peores resultados clínicos [134].

La administración de vasopresores orientada a la consecución de una PAM superior a 65 mmHg en pacientes con shock séptico se asocia con una mejora de las variables NIRS medidos a nivel de la eminencia tenar [86]. Aunque diversas intervenciones terapéuticas han demostrado tener un efecto sobre estas variables de microcirculación, si la terapia guiada por la monitorización o la mejora de la microcirculación pueden mejorar los resultados clínicos requieren un mayor estudio y no se pueden recomendar en este momento [7].

2.7 PRIORIDADES TERAPEUTICAS Y OBJETIVOS

Existen esencialmente cuatro fases en el tratamiento del shock, y los objetivos terapéuticos y el seguimiento deben adaptarse a cada fase [127].

En la primera fase (de rescate), el objetivo del tratamiento es lograr una presión arterial y el gasto cardíaco mínimo compatible con la supervivencia inmediata. Se necesita una monitorización mínima; en la mayoría de los casos, la monitorización invasiva se puede restringir a catéteres arteriales y catéteres venosos centrales. Se necesitan procedimientos que salvan vidas (por ejemplo, la cirugía en el trauma, el drenaje pericárdico, revascularización en el infarto de miocardio agudo, y antibióticos en la sepsis) para tratar la causa subyacente [7].

Tabla 7 adaptada de Vincent Jal NEJM2013 [7]

	Rescate	Optimización	Estabilización	Desescalada
Objetivos en cada fase	Obtener una presión arterial aceptable	Proporcionar un adecuado aporte de oxígeno	Proporcionar soporte orgánico	Destete de agentes vasoactivos
	Aplicar medidas de resucitación	Optimizar gasto cardíaco, SvO ₂ , lactato	Minimizar complicaciones	Alcanzar un balance de fluidos negativo

Figura. Cuatro fases en el tratamiento del shock.

La fase de rescate se centra en lograr una presión arterial y un gasto cardíaco compatible con la supervivencia inmediata y procedimientos que salvaguarden la vida para tratar la causa subyacente de shock. El enfoque de la fase de optimización consiste en favorecer la disponibilidad de oxígeno celular y monitorizar el gasto cardíaco, la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO₂), y los niveles de lactato. La fase de estabilización se centra en la prevención de la disfunción de órganos, incluso después de alcanzar la estabilidad hemodinámica. La fase de desescalada se centra en el destete del paciente de agentes vasoactivos y los tratamientos encaminados a lograr un equilibrio de fluidos negativo.

En la segunda fase (optimización), el objetivo es aumentar la disponibilidad de oxígeno celular, teniendo en cuenta que existe una estrecha ventana terapéutica en las intervenciones dirigidas a la mejoría del estatus hemodinámico [7]. La adecuada reanimación hemodinámica reduce la inflamación, la disfunción mitocondrial y la activación de las casposas [135]. Las mediciones de SvO₂ y los niveles de lactato pueden ayudar a guiar la terapia y la monitorización del gasto cardíaco debe ser considerado.

En la tercera fase (estabilización), el objetivo es prevenir la disfunción de órganos, incluso después de que se haya logrado la estabilidad hemodinámica. El suministro de oxígeno a los tejidos ya no es el problema clave, y el apoyo de órganos se hace más relevante [7].

Por último, en la cuarta fase (desescalada), el objetivo es destetar al paciente de agentes vasoactivos y promover poliuria espontánea o provocar la eliminación de líquidos a través del uso de diuréticos o ultrafiltración para lograr un equilibrio de líquidos negativo [7].

2.7.1 TERAPIA POR OBJETIVOS

El desarrollo de la disfunción multiorgánica es a menudo el resultado de la hipoperfusión, la cual afecta gravemente a los resultados clínicos de los pacientes médicos y quirúrgicos e incrementa sustancialmente la utilización de los recursos y los costes [136]. Por lo

tanto, el uso de estrategias tempranas y eficaces para detectar hipoperfusión tisular y para tratar el desequilibrio entre el consumo y el transporte de oxígeno son de particular importancia [137]. Los criterios de valoración tradicionales, tales como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el estado mental y la producción de orina, pueden ser útiles en la identificación inicial de una perfusión inadecuada, pero están limitados en su capacidad para identificar el shock en curso cuando está compensado.

Por lo tanto, puede ser necesaria una evaluación más detallada de los índices macrohemodinámicos globales, tales como el gasto cardíaco y las variables derivadas y la medición del suministro y la extracción de oxígeno, para guiar el tratamiento [138]. Además, después de la optimización de estos parámetros, también deben ser evaluados los indicadores de la perfusión tisular para verificar la eficacia de la terapia [139].

Este enfoque multimodal se puede traducir en el uso individualizado de los objetivos para la estabilización hemodinámica en lugar de tratar los valores "normales", y puede ayudar a lograr el suministro de oxígeno adecuado y la oxigenación de los tejidos con el fin de evitar la sub o sobre-reanimación, las cuales son igualmente deletéreas.

2.7.1.1 Terapia por objetivos en la sepsis

La monitorización hemodinámica es una herramienta importante en el manejo de la sepsis grave y shock séptico. Permite la realización de una estrategia eficaz de reanimación (fluidoterapia intravenosa, soporte vasoactivo y soporte inotrópico) y la evaluación de la respuesta a estas intervenciones en función del tiempo. En la primera fase, la monitorización hemodinámica guía la administración de líquidos para optimizar la perfusión tisular sin causar sobrecarga de líquidos perjudiciales o "circutrauma".

La inestabilidad hemodinámica durante la fase de reanimación temprana de shock séptico es a menudo la consecuencia de una precarga reducida y deterioro cardíaco. Los cambios fisiopatológicos se caracterizan por una profunda vasodilatación debido a las deficiencias relativas en mediadores vasoactivos y el aumento de óxido nítrico. Esto se traduce en una reducción del retorno venoso y del gasto cardíaco, a menudo confundido por la disfunción mitocondrial asociada a la endotoxina en los miocitos. Las intervenciones hemodinámicas ayudan a restaurar la perfusión tisular [124].

Si se inicia precozmente un tratamiento agresivo en la fase temprana, se pueden prevenir la insuficiencia orgánica múltiple y muerte. La terapia temprana dirigida por objetivos (EGDT) es un enfoque sistemático para lograr los objetivos fisiológicos predefinidos, optimizar la precarga, postcarga y contractilidad cardíaca para asegurar la adecuada perfusión tisular. Los objetivos hemodinámicos pueden incluir marcadores de la perfusión tisular o variables hemodinámicas (incluyendo ScvO₂, lactato, y el índice cardíaco). [57, 107, 128].

La EGDT ha demostrado reducir la mortalidad cuando se inicia en la fase temprana de la sepsis. Cuando se inicia de forma temprana al ingreso en la UCI, el uso de objetivos claramente definidos (incluyendo la presión arterial media (PAM) y la producción de orina) y la utilización de un algoritmo de tratamiento se asocian con una reversión más rápida del shock persistente y una disminución en las tasas de mortalidad de la UCI y del hospital en comparación con los pacientes no tratados con la terapia dirigida por objetivos [140]. Sin embargo estudios recientes aplicando protocolos similares al propuesto por Rivers no han corroborado estos resultados [119].

El tratamiento del shock séptico es crítico en el tiempo, y la terapia dirigida por objetivos (GDT) puede no ser eficaz una vez que la disfunción de órganos está establecida [141].

El manejo hemodinámico de la fase en curso de la sepsis no está bien establecido. Durante esta fase, no hay evidencia de que la GDT sea beneficiosa. Un estado de respuesta positiva a los fluidos no siempre significa que sea necesario la administración de líquidos, y un balance acumulado positivo de líquidos es un factor predictor independiente de mortalidad [142].

Entre los pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), un enfoque "conservador" para la administración de líquidos está asociado con mejor oxigenación, aumento en el número de días sin ventilador y la reducción de la duración de la estancia en la UCI sin ningún efecto adverso sobre otra función orgánica [143].

Esto pone de relieve la importancia de un enfoque diferente para la gestión de fluidos en la fase de reanimación temprana y la fase establecida de sepsis grave y shock séptico.

2.7.1.2 Valoración de la Precarga. Fluid responsiveness

La PVC refleja la presión auricular derecha y se ha utilizado durante muchos años como un índice de la precarga. El valor predictivo de la PVC como subrogado de la precarga es ampliamente debatido, sin evidencia concluyente que demuestre su fiabilidad. Un

reciente meta-análisis de la evaluación del valor absoluto de la PVC y el cambio de PVC (delta PVC) para predecir la respuesta de fluidos reportó un pobre valor predictivo para ambos parámetros [144]. Estudios posteriores utilizando la PVC como un objetivo de la reanimación con líquidos confirmaron la pobre correlación entre los valores de PVC y otros objetivos de reanimación [145]. A pesar de esto, una PVC de 8-12 mmHg se fijó como objetivo hemodinámico de EGDT en el estudio de Rivers, y ha sido posteriormente incorporado a las Guías clínicas de la Campaña Sobrevivir a la Sepsis [44]. Otra de las razones por las que mediciones de la PVC se han incluido en las recomendaciones del Consenso Internacional es que pueden ser más fáciles de obtener que los índices de gasto cardíaco antes del ingreso en la UCI [5].

2.7.1.3 Fluid challenge

El fluid challenge debería de ser considerado en aquellos pacientes con marcadores de perfusión orgánica inadecuada. El fluid challenge intenta optimizar el estado del volumen circulante y por lo tanto aumentar el volumen sistólico, el gasto cardíaco y el transporte global de oxígeno. Con el advenimiento de la monitorización hemodinámica más sofisticada, la capacidad de respuesta de la precarga debería de ser testada directamente en lugar de depender de la PVC como indicador de precarga. Se debe de considerar la utilización de los métodos de evaluación de la capacidad de respuesta de la precarga, incluyendo el fluid challenge, las interacciones corazón-pulmón, y la elevación pasiva de las piernas [124].

La predicción de la respuesta a fluidos utiliza variables hemodinámicas para pronosticar si el SV o el gasto cardíaco (GC) se incrementarán si se les da un bolo de fluidos. La capacidad de respuesta al volumen se ha definido arbitrariamente como un incremento $\geq 15\%$ del gasto cardíaco en respuesta a un bolo de 500 ml de líquidos [146]. Alternativamente la utilización de un volumen de fluidos más pequeño administrados más rápidamente puede evaluar la capacidad de respuesta al fluido. La administración de 100 ml en alrededor de 1 min ha demostrado ser igualmente eficaz en la evaluación de la respuesta a los fluidos [146, 147]. Como sólo el 50% de los pacientes críticamente enfermos responden a un fluid challenge, la predicción de que pacientes serán respondedores es importante [148].

2.7.1.4 Interacciones Corazón Pulmón

La variación de la presión del pulso (VPP), la variación del volumen sistólico (SVV) y la variación de la presión sistólica (SPV) se ven afectados por los cambios en la precarga. La mínima variación normal en la precarga que se produce por el cambio de la presión

intratorácica durante la ventilación es exagerada en momentos de hipovolemia y / o disminución del retorno venoso (interacciones corazón-pulmón) [149]. Los estudios han validado la SVV, PPV y SPV en la evaluación de depleción intravascular y la respuesta a fluidos [124]. En comparación con los índices estáticos tradicionales de respuesta al volumen, los cambios dinámicos de las variables derivadas de la onda arterial son mucho más precisos en la predicción de la capacidad de respuesta al volumen en los pacientes críticos en ventilación mecánica [148].

Sin embargo, las presiones intratorácica y volúmenes corrientes (V_t) tienen que ser idealmente uniformes, lo que requiere que el paciente sea mecánicamente ventilado (idealmente con V_t de 8 ml / kg) y estar en ritmo sinusal. En ausencia de estas condiciones se reduce la exactitud de estos índices dinámicos [124].

2.7.1.5 Elevación Pasiva de Piernas

Un enfoque alternativo para la realización de un fluid challenge es utilizar una maniobra de elevación pasiva de piernas, que resulta de forma efectiva en una auto-transfusión como un medio de evaluar la respuesta a los fluidos (fluid responsiveness).[150] La elevación de las piernas desde la posición horizontal produce una transferencia gravitacional de la sangre desde las extremidades inferiores hacia el compartimento intratorácico. Esto se traduce en un aumento de la precarga cardíaca. Además de su simplicidad, el efecto reversible una vez que las piernas se vuelven a colocar en el plano horizontal tiene sus ventajas claras.

Los cambios inducidos por la elevación pasiva de piernas en el gasto cardíaco pueden predecir de forma fiable la respuesta a los fluidos independientemente del modo de ventilación y el ritmo cardíaco. Los cambios inducidos por la elevación pasiva de piernas sobre el gasto cardíaco (área bajo la curva operador receptor [AUC] 0,95) tienen un valor predictivo significativamente mayor que los cambios inducidos por este método en la presión del pulso (AUC 0,76) en la predicción de la respuesta a fluidos (fluid responsiveness). [150]

2.7.1.6 Resucitación Multimodal: El puzzle hemodinámico

Existe una gran evidencia de que los parámetros convencionales, tales como la presión arterial, presión venosa central (PVC) y la frecuencia cardíaca son malos indicadores del índice cardíaco (IC) o del DO_2 [144, 151]. También hay una evidencia creciente de que, por ejemplo, en cirugía de alto riesgo, los algoritmos de atención perioperatorios basados en la monitorización hemodinámica avanzada son beneficiosos [152-154]. Existen

muchos objetivos hemodinámicos sin que se haya aceptado ninguno de ellos como el gold-standard de este puzzle hemodinámico. (Fig. 9).

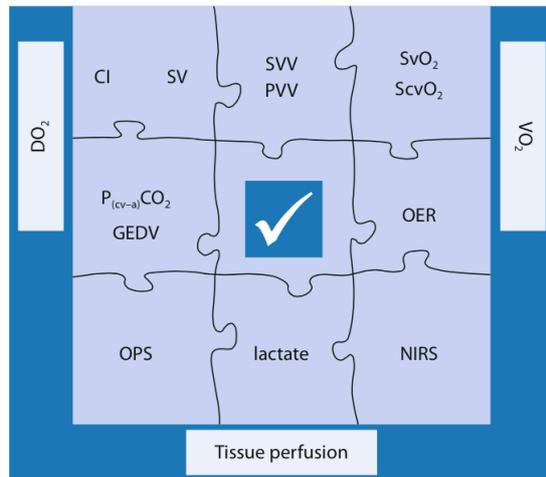


Figura 9: El Puzzle Hemodinámico. Adaptada de Táncoz K [161].

2.7.1.6.1 Resucitación basada en el flujo

Hay varios dispositivos disponibles comercialmente para la medición del flujo sanguíneo. El gasto cardíaco y las variables derivadas de este pueden determinarse por varios métodos: Termodilución con un catéter en la arteria pulmonar (CAP), la dilución transpulmonar con un indicador (PiCCO®, LiDCO®, VolumeView®); dispositivos menos invasivos, no calibrados que utilizan el análisis de contorno de pulso de la señal de la presión arterial (Vigileo®, ProAQT®); y Doppler esofágico [155]. Cada monitor tiene sus ventajas e inconvenientes y se pueden utilizar en la mayoría de escenarios clínicos si los principios subyacentes y las limitaciones inherentes se conocen bien.

2.7.1.6.1.1 Gasto cardíaco/Volumen sistólico como objetivo de resucitación.

Varias investigaciones clínicas han sugerido que la optimización del gasto cardíaco calculado a partir de termodilución o el análisis del contorno del pulso, y utilizado como un objetivo terapéutico, parece apropiado para supervisar y monitorizar las estrategias hemodinámicas dirigidas por objetivos, y se ha demostrado que esta aproximación tiene efectos positivos en el resultado global después de la cirugía [156][157]. Sin embargo, no hay consenso sobre un parámetro universalmente aceptado como objetivo en la reanimación.

En experimentos recientes con animales, se han probado los efectos de la resucitación con líquidos en el shock hemorrágico teniendo como objetivo el gasto cardíaco y el

volumen sistólico [158]. Después de las mediciones iniciales, los animales se sangraron hasta que el índice cardiaco CI ($n = 9$) o el índice SV (SVI-grupo, $n = 12$) se redujeron en 50%; las mediciones se repitieron (t_0), después de lo cual los animales fueron resucitados durante 60 minutos con solución de Ringer lactato hasta que los valores SVI /IC alcanzaron la línea de base y a continuación, se registraron las mediciones finales (t_{end}).

En los experimentos, los objetivos de CI y SVI se alcanzaron en t_0 y t_{end} por igual, en el grupo CI, todos los parámetros cambiaron significativamente durante la fase de hemorragia, como se esperaba, sin embargo, el SV, el volumen diastólico final global (GEDV), y la saturación venosa central de oxígeno (ScvO₂) se mantuvieron significativamente más bajas, mientras que la variación SV (SVV) y la diferencia veno arterial de CO₂ (P (cv-a) CO₂) fueron significativamente mayores al final de la reanimación comparado con los valores iniciales, lo que indica que la reanimación con líquidos podría haber sido insuficiente y la normalización de CI se debió principalmente a la frecuencia cardíaca persistentemente elevada, en lugar de a la restauración del volumen de sangre circulante [159][160].

En contraste, en el grupo de SVI, aunque hubo cambios similares al grupo de IC durante la fase de sangrado, los valores de SV, SVV, ScvO₂, y P (cv-a) CO₂ al final del experimento, mejoraron significativamente o volvieron a su línea de base. Aunque la ScvO₂ volvió al intervalo normal al final del experimento, se mantuvo significativamente más baja que en la línea base con una diferencia promedio de 5%, lo que posiblemente sea debido a una disminución relacionada con la hemodilución en el transporte de Oxígeno. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que el uso de valores de referencia de ScvO₂ como un objetivo de reanimación, por ejemplo, en el período intraoperatorio, puede producir sobrecarga de líquidos al final de la cirugía [160].

En conclusión, en estos experimentos, el algoritmo basado en SVI resultó en mejores índices hemodinámicos y de oxigenación en comparación con el enfoque basado en el CI. Este último, se vio afectado principalmente por el ritmo cardíaco elevado, posiblemente debido a la respuesta simpática producida por la hemorragia. Por lo tanto, la normalización de CI puede enmascarar condiciones de hipovolemia, cuando está presente una fuerte activación simpática, como ocurre en la hemorragia aguda. También es importante tener en cuenta que los parámetros convencionales, tales como la frecuencia cardíaca y la presión arterial media, no siguieron a los cambios en el SVI; por lo tanto, estos resultados no apoyan el uso rutinario de estas medidas como objetivos de

reanimación [161]. Estas observaciones están de acuerdo con varios estudios clínicos recientes [151].

2.7.1.6.1.2 Variación del Volumen Sistólico y Variación de la Presión de Pulso como objetivos de reanimación

Recientemente, se han introducido dispositivos menos invasivos que evalúan el gasto cardíaco mediante análisis de contorno de pulso basada en la señal de presión de la arteria radial. Aunque estos dispositivos muestran menor precisión en comparación con el gold standard de la termodilución, existe alguna evidencia de que estos métodos pueden mostrar adecuadamente los cambios en la tendencia del gasto cardíaco [148]. Como PPV y SVV son buenos indicadores de la respuesta de fluidos [148], estos dispositivos parecen ser alternativas simples y útiles a la monitorización hemodinámica invasiva. Por otra parte, en varios estudios, la terapia de fluidos guiada por SVV y PPV demostró ser más precisa que enfoques basados en indicadores estáticos de la precarga y además se ha demostrado que su utilización en algoritmos de manejo hemodinámico mejoran los resultados clínicos de los pacientes [144]. Sin embargo, el uso de PPV y SVV se limita a los pacientes que están en ventilación mecánica sin esfuerzos espontáneos y no tienen arritmias [162].

2.7.1.6.1.3 Diferencia Ven-Arterial de CO₂ como objetivo terapéutico.

Varios autores han encontrado un aumento de la P (cv-a) de CO₂ en diferentes estados de bajo flujo [163, 164]. En la deuda de oxígeno que produce metabolismo anaeróbico, los iones de hidrógeno se generan de dos maneras: 1) La hidrólisis del trifosfato de adenosina a difosfato de adenosina y 2) aumento de la producción de ácido láctico [165]. Estos iones de hidrógeno están tamponados por el bicarbonato presente en las células, un proceso que va a generar la producción de CO₂ [166]. Aunque PaCO₂ arterial es variable y dependiente del intercambio de gases en el pulmón, la PvCO₂ venosa central es dependiente de la capacidad del flujo (es decir, el gasto cardíaco) para lavar el CO₂ de los tejidos. El principio de Fick adaptado a dióxido de carbono, demuestra la relación inversa entre el gasto cardíaco y P (cv-a)CO₂ [167].

Por lo tanto, se ha postulado que el aumento de P (cv-a) CO₂ refleja la disminución del flujo. Se ha demostrado que en la sepsis, la insuficiencia cardíaca, y la hipovolemia severa, la P (cv-a) CO₂ puede aumentar [168]. En un estudio experimental animal comparando dos estrategias de reanimación, la P (cv-a) CO₂ volvió a su valor de referencia inicial en el grupo de SVI, existiendo una fuerte correlación significativa entre P

(cv-a) de CO₂ y SVI [160]. Por otra parte, la adición de la P (cv-a) de CO₂ a la ScvO₂ para identificar aquellos casos en los que el VO₂ / DO₂ > 30% mejoraba la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos.[169]

En situaciones (por ejemplo, sepsis severa) en las que la extracción de oxígeno es insuficiente debido a defectos en la microcirculación y / o en las mitocondrias, la ScvO₂ puede estar elevada (es decir, falsos negativos). En tales circunstancias, el aumento del valor de P (cv-a) CO₂ (> 5 mmHg), puede ayudar al clínico en la detección de una DO₂ inadecuada a los tejidos, por lo tanto, se recomienda el uso complementario de ScvO₂ y P (cv-a) CO₂ [159].

2.7.1.6.2 Resucitación basada en la Extracción de Oxígeno

Como ya hemos comentado, tal vez el método más comúnmente utilizado para evaluar de forma global VO₂ / DO₂ es la medición de la SvO₂ y su subrogado, ScvO₂. La ScvO₂ es fácil de obtener a través del catéter venoso central ya colocado en la mayoría de los pacientes en estado crítico y se utiliza a menudo como un indicador del equilibrio entre el suministro y el consumo de oxígeno. Debido a los diferentes niveles de medición (el cuerpo entero en el caso de SvO₂ frente al cerebro y la parte superior del cuerpo con ScvO₂) ha habido un debate considerable acerca de la interpretación del valor de la ScvO₂ en comparación con la SvO₂. Aunque los ensayos clínicos recientes, sobre todo en pacientes sépticos, no muestran una relación satisfactoria entre ScvO₂ y SvO₂. Esta observación puede explicarse en parte por las modificaciones de la distribución del flujo sanguíneo y la extracción de oxígeno por el cerebro y el área esplácnica [170]. Parece que ScvO₂ y SvO₂ no son numéricamente equivalentes, pero las variaciones en estos dos parámetros se producen por lo general de manera paralela [171].

Los principales factores que influyen en la ScvO₂ son la hemoglobina, SaO₂, el gasto cardíaco y VO₂. Teóricamente, si tres de estos factores se mantienen constantes, el valor de ScvO₂ refleja los cambios en VO₂. Los múltiples factores fisiológicos, patológicos y terapéuticos que influyen en la saturación venosa de oxígeno se resumen en la Fig. 9

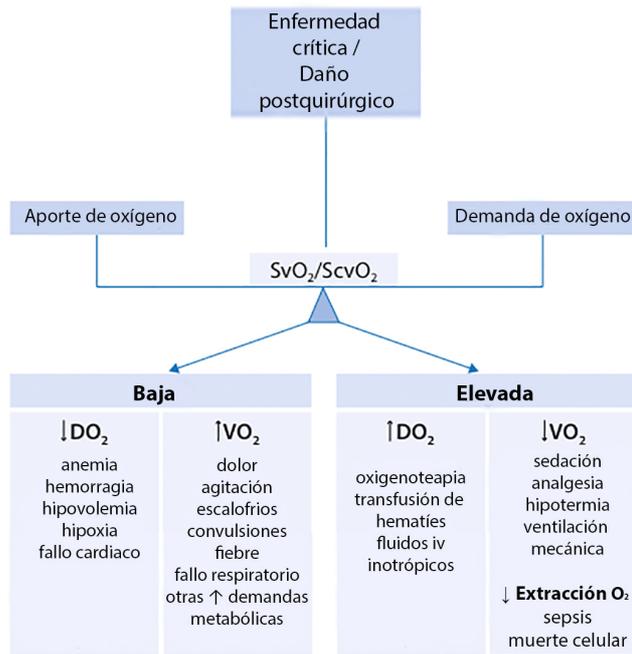


Figura 9 Factores que influyen en los niveles de SvO₂

Una de las características importantes de la saturación venosa es que puede ser patológica, tanto cuando esta alta como cuando sus valores son bajos. En gran cohorte reciente de pacientes sépticos atendidos en el servicio de urgencias, se encontró que la mortalidad fue del 40% en los pacientes ingresados con un ScvO₂ <70%, pero de igual forma era casi tan alta, el 34%, en aquellos pacientes con valores iniciales altos de ScvO₂ > 90%, probablemente debido a un fallo en la utilización del oxígeno ([172]. Los valores altos ScvO₂ en los pacientes con sepsis, pueden por lo tanto, representar una incapacidad de las células para extraer oxígeno o un shunt de la microcirculación [173]. Por ello, son necesarias medidas adicionales para ayudar a evaluar los valores de ScvO₂ altos, como por ejemplo, P (cv-a)CO₂, o el uso de la monitorización hemodinámica avanzada invasiva.

2.7.1.6.2. Objetivos de Oxigenación Tisular a Nivel Microcirculatorio

Como ya hemos expuesto, el lactato como producto final del metabolismo anaeróbico, ha sido investigado en profundidad en la enfermedad crítica en los últimos decenios. Tiene un buen valor pronóstico en varios escenarios clínicos, incluyendo trauma, sepsis, y los pacientes quirúrgicos de alto riesgo[174]

Parece como ya hemos citado que son los cambios de los niveles de lactato en el tiempo (determinado por la producción y el aclaramiento) los que representan un mejor marcador de la reanimación adecuada y el resultado clínico[175].

Sin embargo, la cinética de lactato es evaluada normalmente entre la 2 a 6 hora, lo cual puede ser considerado como demasiado tiempo teniendo en cuenta que la reanimación aguda debe llevarse a cabo tan pronto como sea posible. De hecho, en experimentos con animales, el lactato se mantuvo elevado significativamente al finalizar la reanimación mientras que la ScvO₂, P (cv-a)CO₂ y SVI habían vuelto a la normalidad [160]. Estos resultados sugieren que estos últimos parámetros son marcadores más rápidos de la adecuada reanimación que los valores absolutos de lactato. Además, en los niveles altos de lactato en estos experimentos al finalizar la reanimación podrían indicar una resucitación inadecuada, pero que si se hubiera tratado, habría inevitablemente conducido a la sobrecarga de líquidos. Sin embargo, en los experimentos hubo una disminución casi del 10% en los niveles de lactato dentro de los primeros 60 minutos, que deben considerarse como un valor razonable de disminución de los niveles de lactato en un corto período de tiempo. Por lo tanto estos hallazgos proporcionan apoyo adicional a la idea de que se debe de seguir como objetivo de reanimación la cinética de lactato en lugar de los valores absolutos [161].

Resolver el rompecabezas hemodinámico en nuestros pacientes es un reto diario ya que existen varios índices hemodinámicos que pueden utilizarse como objetivos y están relacionados entre ellos. Sin embargo, independientemente de qué dispositivo se utiliza, hay que recordar que no es, y nunca será, un único parámetro con un valor determinado el que se debe tratar o seguir como un objetivo. Se requiere una atención individualizada y multimodal, y nada puede reemplazar al médico reflexivo que reúne todas las piezas del rompecabezas y utiliza sus conocimientos y experiencia para tomar una decisión en el tratamiento.

3.JUSTIFICACION

El Shock circulatorio, incluyendo el shock séptico, es una afección potencialmente mortal asociado con tasas de mortalidad cercanas al 50%.[110] A pesar de la administración agresiva de líquidos , a menudo se requieren agentes vasopresores para corregir la hipotensión. Entre estos agentes, la dopamina y la norepinefrina son los utilizados con más frecuencia. [176] Ambos agentes influyen en los receptores alfa-adrenérgicos y receptores beta-adrenérgicos, pero en diferentes grados. Los efectos alfa-adrenérgicos aumentan el tono vascular, pero pueden disminuir el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo regional, especialmente en los lechos cutáneo, esplácnico y renal. Los efectos beta-adrenérgicos ayudan a mantener el flujo sanguíneo a través de efectos inotrópicos y cronotrópicos y aumentan la perfusión esplácnica. Esta estimulación beta-adrenérgica puede tener también consecuencias no deseadas, las cuales pueden incluir el aumento del metabolismo celular y efectos inmunosupresores. La dopamina también estimula los receptores dopaminérgicos, lo que resulta en un aumento proporcionalmente mayor en la perfusión esplácnica y renal, y puede facilitar la resolución del edema pulmonar. [177].

Sin embargo, la estimulación dopaminérgica puede tener efectos inmunológicos perjudiciales mediante la alteración de la función hipotálamo-pituitaria , resultando en una marcada disminución en los niveles de prolactina y en la hormona del crecimiento. [178]

Por lo tanto, la dopamina y la norepinefrina pueden tener diferentes efectos sobre el riñón, la región esplácnica, y el eje pituitario, pero las implicaciones clínicas de estas diferencias son aún desconocidas. Las Guías clínicas de consenso y las recomendaciones de los expertos sugieren que cualquiera de los agentes puede ser usado como un vasopresor de primera elección en pacientes con shock. [44, 179] Sin embargo, los estudios observacionales han demostrado que la administración de dopamina puede estar asociada con tasas de mortalidad más altas que las asociadas a la administración de noradrenalina [176,180,181], aunque algún trabajos obtienen resultados inversos . El estudio SOAP [176] mostró que la administración de dopamina fue un factor de riesgo independiente de muerte en la unidad de cuidados intensivos (UCI). En un meta-análisis, [183] que comparó los efectos de la dopamina y la norepinefrina en pacientes con shock séptico sólo se identificaron tres estudios aleatorizados, con pocos pacientes, Un ensayo clínico monocéntrico en pacientes con shock séptico no mostró diferencias en los resultados en aquellos pacientes tratados con dopamina en comparación con los tratados con norepinefrina [184]. Una revisión sistemática de Vasu et al. [185] sugiere que la dopamina puede estar asociada con un peor resultado, pero la revisión incluyó datos de los pacientes con shock cardiogénico que pueden haber sesgado los resultados.

La falta de datos de ensayos clínicos junto a la creciente evidencia observacional de que la norepinefrina pueda estar asociada con mejores resultados nos condujeron a la realización de un estudio aleatorizado, controlado, así como un metaanálisis para evaluar el efecto de la dopamina en comparación con norepinefrina en shock circulatorio y sepsis.

El tratamiento con líquidos para mejorar el flujo sanguíneo microvascular y aumentar el gasto cardíaco es una parte esencial del tratamiento de cualquier forma de shock. Incluso los pacientes con shock cardiogénico pueden beneficiarse de fluidos, ya que el edema agudo de pulmón puede resultar en una disminución en el volumen intravascular eficaz. Por esta razón, los fluidos son una de las terapias más utilizadas en pacientes en estado crítico y representan la piedra angular del manejo hemodinámico en las unidades de cuidados intensivos (UCI) [186]. La optimización hemodinámica con fluidos ha demostrado mejorar los resultados del paciente cuando se aplica en el período perioperatorio y en las primeras fases de la sepsis [153, 186, 187]. El momento de la intervención es importante; en el contexto de un shock, una mayor administración de líquidos en las primeras 3 horas se asoció con un mejor resultado en un estudio retrospectivo [188] sin embargo la administración liberal de líquidos que conlleva al balance positivo de fluidos [189] se asocia de forma independiente con un mal resultado [190]. De acuerdo a este hecho, en los pacientes con insuficiencia respiratoria, una vez hemodinámicamente estables, la restricción de líquidos está asociada con un destete precoz de la ventilación mecánica [143]. En conjunto, parece razonable dar la cantidad necesaria de líquidos cuando los pacientes están hemodinámicamente inestables y restringirlos cuando se estabilizan.

Cuando la hemorragia es manifiesta y esta en curso, los fluidos se dan a menudo sin guía y sin la utilización de la monitorización hemodinámica específica, sin embargo en las demás condiciones, la administración de líquidos debe ser estrechamente monitorizada, ya que demasiado líquido conlleva el riesgo de edema con las consecuencias no deseadas asociadas al edema. Por otra parte, los fluidos se pueden dar sobre la base de la supervisión de su repercusión hemodinámica, sin embargo son difíciles de definir objetivos pragmáticos de la reanimación con líquidos. En general, el objetivo es que el gasto cardíaco pase a convertirse en precarga independiente, pero esto es difícil de evaluar clínicamente. En los pacientes que reciben ventilación mecánica, se pueden identificar los signos de la respuesta a los fluidos, ya sea directamente a partir de mediciones del volumen sistólico latido a latido con el uso de monitores de gasto cardíaco o indirectamente de las variaciones observadas en la presión de pulso en el trazado arterial durante el ciclo ventilatorio. Independientemente de la prueba utilizada,

sigue existiendo una zona gris en la que es difícil predecir la respuesta de un paciente a los líquidos intravenosos. [7]

Se debería utilizar la técnica de fluid challenge para determinar la respuesta real de un paciente a los líquidos intravenosos, al tiempo que se limitan los riesgos de efectos adversos. Esta práctica, (FC) fue propuesta hace más de 30 años [146, 191]. Durante las últimas décadas se han desarrollado nuevas técnicas con el fin de monitorizar y predecir la respuesta a los fluidos. Actualmente se recomienda la utilización de índices dinámicos para evaluar la prueba de provocación con líquidos aunque existen muchas limitaciones técnicas que pueden impedir su uso. [187]

Sin embargo, no existen datos sobre la manera en que se indican y se realizan los FCs en pacientes críticos en las UCIs en el mundo.

La fluidoterapia y optimización hemodinámica también son una piedra angular en el manejo del paciente en el período perioperatorio. Las estimaciones sugieren que más de 230 millones de pacientes se someten a cirugía cada año en todo el mundo, con tasas de mortalidad comunicadas que oscilan entre 1% a 4% [192]. Las complicaciones y las muertes son más frecuentes entre los pacientes de alto riesgo, los que son mayores o tienen comorbilidad asociadas, y aquellos que se someten a cirugía gastrointestinal o vascular. Es importante destacar que en los pacientes que desarrollan complicaciones, pero sobreviven al alta hospitalaria, se redujo la supervivencia a largo plazo [193]. La cirugía de fast track es un enfoque multimodal con la intervención de los cirujanos, anestesiólogos, enfermeras y fisioterapeutas que se centra en la mejora de la recuperación y la reducción de la morbilidad mediante la aplicación de pruebas en diferentes campos de la atención perioperatoria [194]. Muchos aspectos de la atención quirúrgica, incluyendo la anestesia, analgesia, reducción del estrés quirúrgico, control de la temperatura, la nutrición, la cirugía mínimamente invasiva y otros, han demostrado mejorar los resultados [194], y están incluidos en la vía de mejora de la recuperación después de la cirugía (ERAS).

Se acepta que los líquidos intravenosos y las drogas inotrópicas tienen una gran influencia en los resultados clínicos del paciente, en particular después de la cirugía gastrointestinal mayor. Sin embargo, estas medicaciones son comúnmente prescritas con criterios subjetivos, con lo que existe una amplia variación en la práctica clínica [195]. Una posible solución es utilizar la monitorización del gasto cardíaco para guiar la administración de líquidos intravenosos y fármacos inotrópicos como parte de un algoritmo de terapia hemodinámica. El uso de GDT para el reemplazo del volumen

intravascular se ha propuesto con resultados no concluyentes [27, 196-198].

Algunos estudios han incluido el uso de fármacos vasoactivos en el protocolo hemodinámico mostrando mayoritariamente efectos beneficiosos. La optimización cardiovascular se ha logrado usando diferentes objetivos hemodinámicos [156, 199]. La mayoría de estos estudios se han realizado durante el periodo intraoperatorio, y sólo unos pocos han analizado el periodo postoperatorio inmediata o el período perioperatorio (incluyendo la cirugía y las primeras 24 horas postoperatorias) . Todos estos estudios comparten la necesidad de monitorización invasiva: la sonda esofágica Doppler, catéter arterial o un catéter en la arteria pulmonar. Varios metaanálisis han concluido que la optimización hemodinámica mejora el resultado en los pacientes de alto riesgo quirúrgico, [200, 201] y parece ser que este resultado es independiente de la forma de monitorización que se emplee. Este enfoque ha demostrado modificar la respuesta inflamatoria y mejorar la perfusión tisular y la oxigenación [27, 202]. El uso de algoritmos de terapia por objetivos hemodinámicos ha sido recomendado por el Instituto Nacional del Reino Unido para la Salud y Excelencia de Cuidados(NICE). Una reciente revisión Cochraneha sugerido, sin embargo, que el beneficio del tratamiento puede ser más marginal que el que se creía. [201]

La evidencia actual consiste principalmente en pequeños ensayos, la mayoría de los cuales son de un solo centro, no ciegos, e incluyen un pequeño número de pacientes. La existencia de heterogeneidad e inconsistencia significativa en los estudios, limita la fuerza de la evidencia y es insuficiente para resolver las controversias relativas a los posibles daños asociados con el exceso de líquido, la lesión miocárdica, y las formas invasivas de monitorización. Como resultado, este tratamiento no ha sido ampliamente adoptado en la práctica clínica.

La supervivencia de los pacientes ancianos (> 75 años) o muy ancianos (> 85 años) ingresados en la UCI es generalmente más pobre para cualquier diagnóstico en comparación con los pacientes más jóvenes [203, 204]. Estas diferencias en la supervivencia, se han descrito en diferentes poblaciones de pacientes. Es importante destacar que factores como una presentación atípica, con un diagnóstico y tratamiento tardío, un manejo subóptimo (porque las guías clínicas no están diseñados para una población de edad avanzada), la menor reserva fisiológica, la inmuno-senescencia junto con una respuesta inmune inadecuada, las limitaciones tempranas y frecuentes del tratamiento , y finalmente, las políticas inadecuadas de alta de los pacientes (ubicación, tiempo) pueden explicar o al menos contribuir a un exceso de mortalidad. Los pacientes mayores ingresados en la UCI tienen una alta mortalidad a corto plazo y mayor

frecuencia de discapacidad a largo plazo. [205].

La insuficiencia circulatoria está asociada con una cascada de eventos que conduce a un aumento importante en el riesgo de muerte en la población general [176]. Los datos con respecto al shock circulatorio en pacientes ancianos son escasos. En una gran serie austríaca de 17.126 pacientes mayores de 80 años, el shock estuvo presente en sólo el 3% de los ingresos en la UCI [206]. Por otra parte, los pocos datos disponibles son contradictorios. En los pacientes con shock cardiogénico que complican el infarto de miocardio, Tomassini et al [207] observaron que la edad superior a 75 años se asoció con un incremento de 1,8 veces el riesgo de muerte, mientras que Lim et al [208] dejaron de observar diferencias significativas en la supervivencia al primer año. Hay muchos factores que pueden contribuir a estas discrepancias, incluyendo comorbilidades asociadas y el tamaño relativamente pequeño de estos estudios. En otros tipos de shock, y especialmente en el shock séptico, no se dispone de datos. El incierto beneficio de la atención de la UCI en esta población aumenta el riesgo a priori tanto de limitaciones terapéuticas como de intervenciones inútiles. Por tanto, es importante definir mejor cual es la evolución de los pacientes ancianos con insuficiencia circulatoria aguda.

Los pacientes mayores son frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos [209], pero sin embargo son tratados comúnmente en la UCI. El envejecimiento se asocia con modificaciones importantes en la fisiología y la farmacocinética. [210] Además, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a los eventos adversos por medicamentos [211] que los pacientes más jóvenes y no sabemos la interacción entre la edad y el efecto de los diferentes agentes vasopresores. De hecho, nos faltan datos acerca de la influencia de la edad sobre la mortalidad en los pacientes con shock circulatorio.

Circulatory Shock, including septic shock, is a life-threatening condition associated with mortality rates close to 50% [110]. Despite generous fluid administration, vasopressor agents are often required to correct hypotension. Among these agents, dopamine and norepinephrine are used most frequently [176].

Both of these agents influence alpha-adrenergic and beta-adrenergic receptors, but to different degrees. Alpha-adrenergic effects increase vascular tone but may decrease cardiac output and regional blood flow, especially in cutaneous, splanchnic, and renal beds. Beta-adrenergic effects help to maintain blood flow through inotropic and chronotropic effects and to increase splanchnic perfusion. This beta-adrenergic stimulation can have unwanted consequences as well, including increased cellular metabolism and immunosuppressive effects. Dopamine also stimulates dopaminergic receptors, resulting in a proportionately greater increase in splanchnic and renal perfusion, and it may facilitate resolution of lung edema. [177].

However, dopaminergic stimulation can have harmful immunologic effects by altering hypo- thalamo–pituitary function, resulting in a marked decrease in prolactin and growth hormone levels [178].

Thus, dopamine and norepinephrine may have different effects on the kidney, the splanchnic region, and the pituitary axis, but the clinical implications of these differences are still uncertain. Consensus guidelines and expert recommendations suggest that either agent may be used as a first-choice vasopressor in patients with shock. [44, 179]

However, observational studies have shown that the administration of dopamine may be associated with rates of death that are higher than those associated with the administration of norepinephrine [180, 181], although one had reported the reverse[176, 182], showed that administration of dopamine was an independent risk factor for death in the intensive care unit (ICU). In a meta-analysis,[183] only three randomized studies, with a few patients, were identified that compared the effects of dopamine and norepinephrine in patients with septic shock. A single center trial in patients with septic shock reported no differences in outcome in patients treated with dopamine compared to those treated with norepinephrine [184]. A systematic review by Vasu et al.[185] suggested that dopamine may be associated with a worse outcome, but that review included also data from patients with cardiogenic shock who may have driven the results.

The lack of data from clinical trials in the face of growing observational evidence that

norepinephrine may be associated with better outcomes called for a randomized, controlled trial and to make a metaanalysis to evaluate the effect of dopamine compared to norepinephrine in circulatory shock and sepsis.

Fluid therapy to improve microvascular blood flow and increase cardiac output is an essential part of the treatment of any form of shock. Even patients with cardiogenic shock may benefit from fluids, since acute edema can result in a decrease in the effective intravascular volume. For this reason, fluids are one of the most commonly used therapies in critically ill patients and represent the cornerstone of hemodynamic management in intensive care units (ICUs) [186]. Hemodynamic optimization with fluids has been shown to improve patient outcome when applied in the perioperative period and in the early phases of sepsis [153, 186, 187]. Timing of the intervention is important; in the context of shock, higher fluid administration in the first 3 h was associated with better outcome in a retrospective study [188]. On the other hand, liberal administration of fluids may lead to a positive fluid balance [189] which is independently associated with a poor outcome [190]. Accordingly, in patients with respiratory failure, once hemodynamically stable, fluid restriction is associated with earlier weaning from mechanical ventilation [143]. Altogether, it seems reasonable to give the needed amount of fluids when hemodynamically patients are unstable and to restrict fluids when they are stabilized.

Whereas in overt bleeding, fluids are often given without guidance with specific hemodynamic monitoring, in other conditions, fluid administration should be closely monitored, since too much fluid carries the risk of edema with its unwanted consequences. Moreover, fluids may be given on the basis of monitoring their hemodynamic impact, even pragmatic end points for fluid resuscitation are difficult to define. In general, the objective is for cardiac output to become preload-independent but this is difficult to assess clinically. In patients receiving mechanical ventilation, signs of fluid responsiveness may be identified either directly from beat-by-beat stroke-volume measurements with the use of cardiac-output monitors or indirectly from observed variations in pulse pressure on the arterial-pressure tracing during the ventilator cycle. Regardless of the test used, there remains a gray zone in which it is difficult to predict a patient's response to intravenous fluids. [7]

A fluid-challenge technique should be used to determine a patient's actual response to fluids, while limiting the risks of adverse effects. This practice, the "fluid challenge" technique (FC) was proposed more than 30 years ago [146, 191]. Over recent decades new techniques have been developed in order to monitor and predict the response to fluids. The use of dynamic indices to evaluate the fluid challenge test is now

recommended [187] but many technical limitations may preclude their use. However, no data exist on the manner in which FCs are indicated and performed in critically ill patients around the globe.

Fluid therapy and haemodynamic optimisation are also a corner stone in the management of the patient in the perioperative period. Estimates suggest that more than 230 million patients undergo surgery worldwide each year, with reported mortality rates between 1% to 4% [192]. Complications and deaths are most frequent among high-risk patients, those who are older or have comorbid disease, and those who undergo major gastrointestinal or vascular surgery. Importantly, patients who develop complications but survive to hospital discharge have reduced long-term survival [193]. Fast-track surgery is a multimodal approach involving surgeons, anesthesiologists, nurses, and physical therapists that focuses on enhancing recovery and reducing morbidity by implementing evidence in different fields of perioperative care [194]. Many aspects of surgical care, including anesthesia, analgesia, reduction of surgical stress, temperature control, nutrition, minimally invasive surgery, and others, have shown to improve outcome [194] and are included in the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) pathway

It is accepted that intravenous fluid and inotropic drugs have an important effect on patient outcomes, in particular following major gastrointestinal surgery. Yet they are commonly prescribed to subjective criteria, leading to wide variation in clinical practice [195]. One possible solution is the use of cardiac output monitoring to guide administration of intravenous fluid and inotropic drugs as part of a hemodynamic therapy algorithm. The use of GDT for intravascular volume replacement has been proposed with inconclusive results.[27, 196-198].

Cardiovascular optimization has been achieved using different hemodynamic goals. [156, 199] Most of these studies have been performed during the intraoperative period, and only a few have analyzed the immediate postoperative or perioperative (including surgery and the first postoperative 24 hours) periods. All these studies share the need for invasive monitoring: esophageal probe, arterial catheter, or a pulmonary artery catheter. Several meta-analyses have concluded that hemodynamic optimization improves outcome in high-risk surgical patients, [200, 201] and all forms of monitoring appear to be effective. This approach has been shown to modify inflammatory pathways and improve tissue perfusion and oxygenation.[27, 202] Use of hemodynamic therapy algorithms has been recommended by the UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [212]. A recent Cochrane review, however, has suggested that the treatment benefit may be more marginal than previously believed [201].

The current evidence consists primarily of small trials and most of the studies are single-center, unblinded, include a small number of patients, and the presence of significant heterogeneity and inconsistency limits the strength of the evidence and is insufficient to resolve controversies regarding potential harm associated with fluid excess, myocardial injury, and invasive forms of monitoring. As a result, this treatment has not been widely adopted into clinical practice.

The outcome of old (>75 years) and very old (>85 years) patients admitted to ICU is usually poorer for any diagnosis compared to younger patients [203, 204]. These differences have been described in specific populations. Importantly, factors such as an atypical presentation with delayed diagnosis and treatment, suboptimal management (because guidelines are not tailored for an elderly population), lower physiologic reserve, immuno-senescence coupled with an inadequate immune response, more frequent and earlier treatment limitations, and finally inadequate discharge policies (location, timing) may account for or at least contribute to excess mortality. Older patients admitted to the ICU have high short-term mortality and long-term disability [205].

Circulatory failure is associated with a cascade of events that leads to a major increase in the risk of death in the general population [176]. Data regarding circulatory shock in elderly patients are scarce. In a large Austrian series of 17,126 patients older than 80 years, shock was present in only 3 % of ICU admissions [206]. Moreover, the few data that are available are conflicting. In patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction, Tomassini et al. [207] observed that age older than 75 years was associated with a 1.8 increased risk of death, whereas Lim et al. [208] failed to observe significant differences in 1-year survival. Many factors can contribute to these discrepancies, including associated comorbidities and the relatively small size of these studies. In other types of shock, and especially in septic shock, no data are available. The uncertain benefit of ICU care in this population increases the risk of a priori therapeutic limitations but also of futile interventions. It is thus important to better define the outcome of elderly patients with acute circulatory failure.

Older patients are frequently excluded from clinical trials [209], but they are commonly treated in the ICU. Ageing is associated with important modifications in physiology [210] and pharmacokinetics. In addition, older patients may be more susceptible to adverse drug events [211] than younger patients and we do not know the interaction between age and the effect of the different vasopressor agents. We actually have some uncertainties about the influence of age on mortality in patients with circulatory shock

4.OBJETIVOS

- a) Evaluar si la utilización de la noradrenalina sobre la dopamina como agente vasopresor de elección podría reducir la mortalidad en los pacientes en shock circulatorio.
- b) Comparar mediante metaanálisis de estudios observacionales y ensayos clínicos los efectos de la dopamina y noradrenalina en la supervivencia y la morbilidad en el shock séptico.
- c) Evaluar las indicaciones, la práctica clínica habitual y los beneficios de la aplicación de *Fluid Challenge* en diferentes escenarios en cuidados críticos.
- d) Analizar si la terapia dirigida por objetivos (GDT) perioperatoria, basada en una monitorización hemodinámica no invasiva, con el objetivo de optimizar la presión arterial y el gasto cardíaco, se asocia con una disminución de la estancia hospitalaria y una reducción de la incidencia de complicaciones en cirugía abdominal mayor en pacientes que requieren estancia en cuidados intensivos en comparación con los cuidados estándar y la práctica habitual.
- e) Comparar, en cirugía abdominal mayor, si entre el grupo de GDT perioperatorio y el grupo de práctica estándar existen diferencias en cuanto al tiempo de la recuperación de la peristalsis, la incidencia de infección de la herida quirúrgica, las fugas anastomóticas y la mortalidad hospitalaria.
- f) Evaluar la influencia de la edad en la mortalidad de los pacientes con shock circulatorio y explorar la interacción entre la edad y el efecto de los diferentes agentes vasopresores.

- a) To evaluate whether the choice of norepinephrine over dopamine as the first-line vasopressor agent could reduce the rate of death among patients in shock.
- b) To compare in a meta-analysis of observational and interventional trials the effects of dopamine and norepinephrine on outcome from septic shock.
- c) To evaluate the indications, current practice, and judgment of benefit of Fluid Challenges in critical care settings
- d) To analyze whether a perioperative GDT based on noninvasive hemodynamic monitoring aiming at the optimization of arterial blood pressure and cardiac output is associated with a decrease in hospital length of stay (LOS) and the incidence of postoperative complications in major abdominal surgery patients requiring postoperative intensive care unit (ICU) admission compared with standard practice.
- e) To compare among the perioperative GDT group and standard practice in major abdominal surgery the time to peristalsis recovery (first flatus), the incidence of wound infection, anastomotic leaks, and hospital mortality.
- f) To assess the influence of age on mortality in patients with circulatory shock and to explore the interaction between age and the effect of the different vasopressor agents.

5.PUBLICACIONES

De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators.

Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock.

N Engl J Med. 2010 Mar 4;362(9):779-89 Impact factor 55,87

De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators.

Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock.

N Engl J Med. 2010 Mar 4;362(9):779-89

ABSTRACT

INTRODUCCION

Tanto la dopamina como la norepinefrina se recomiendan como agentes vasopresores de primera elección en el tratamiento de shock. Existe una controversia continua acerca de si un agente vasopresor es superior al otro

METODOS

En este estudio multicéntrico, aleatorizado, asignamos a los pacientes con shock para que recibieran ya sea la dopamina o la noradrenalina como tratamiento vasopresor de primera elección para restaurar y mantener la presión arterial. Cuando la presión arterial no se pudo mantener con una dosis de 20 µg por kilogramo de peso corporal por minuto para la dopamina o una dosis de 0,19 µg por kilogramo por minuto para la norepinefrina, se podía añadir norepinefrina de forma abierta, epinefrina, o vasopresina. El resultado primario fue la tasa de mortalidad a los 28 días después de la aleatorización; criterios de valoración secundarios incluyeron el número de días sin necesidad de soporte de órganos y la incidencia de eventos adversos.

RESULTADOS

El ensayo incluyó a 1679 pacientes, de los cuales 858 fueron asignados a la dopamina y 821 a la norepinefrina. Las características basales de los grupos fueron similares. No hubo diferencia significativa entre los grupos en la tasa de mortalidad a los 28 días (52,5% en el grupo de la dopamina y el 48,5% en el grupo norepinefrina; odds ratio con la dopamina, 1,17; intervalo de confianza del 95%, 0,97-1,42; $p = 0,10$). Sin embargo, hubo más eventos arrítmicos entre los pacientes tratados con dopamina que entre los tratados con norepinefrina (207 eventos [24,1%] frente a 102 eventos [12,4%], $P < 0,001$). Un análisis de subgrupos mostró que la dopamina, en comparación con la norepinefrina, se asoció con un incremento en la mortalidad a los 28 días entre los 280 pacientes con shock cardiogénico, pero no entre los 1044 pacientes con shock séptico o entre los 263 con shock hipovolémico ($P = 0,03$ para shock cardiogénico, $P = 0,19$ para el shock séptico, y $P = 0,84$ para el shock hipovolémico, en análisis de Kaplan-Meier).

CONCLUSIONES

Aunque no hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes con shock que fueron tratados con dopamina como agente vasopresor de primera elección y los que fueron tratados con norepinefrina, el uso de dopamina se asoció con un mayor número de eventos adversos. (ClinicalTrials.gov number, NCT00314704).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 4, 2010

VOL. 362 NO. 9

Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Patrick Biston, M.D., Jacques Devriendt, M.D., Christian Madl, M.D.,
Didier Chochrad, M.D., Cesar Aldecoa, M.D., Alexandre Brasseur, M.D., Pierre Defrance, M.D.,
Philippe Gottignies, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., for the SOAP II Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Both dopamine and norepinephrine are recommended as first-line vasopressor agents in the treatment of shock. There is a continuing controversy about whether one agent is superior to the other.

METHODS

In this multicenter, randomized trial, we assigned patients with shock to receive either dopamine or norepinephrine as first-line vasopressor therapy to restore and maintain blood pressure. When blood pressure could not be maintained with a dose of 20 μg per kilogram of body weight per minute for dopamine or a dose of 0.19 μg per kilogram per minute for norepinephrine, open-label norepinephrine, epinephrine, or vasopressin could be added. The primary outcome was the rate of death at 28 days after randomization; secondary end points included the number of days without need for organ support and the occurrence of adverse events.

RESULTS

The trial included 1679 patients, of whom 858 were assigned to dopamine and 821 to norepinephrine. The baseline characteristics of the groups were similar. There was no significant between-group difference in the rate of death at 28 days (52.5% in the dopamine group and 48.5% in the norepinephrine group; odds ratio with dopamine, 1.17; 95% confidence interval, 0.97 to 1.42; $P=0.10$). However, there were more arrhythmic events among the patients treated with dopamine than among those treated with norepinephrine (207 events [24.1%] vs. 102 events [12.4%], $P<0.001$). A subgroup analysis showed that dopamine, as compared with norepinephrine, was associated with an increased rate of death at 28 days among the 280 patients with cardiogenic shock but not among the 1044 patients with septic shock or the 263 with hypovolemic shock ($P=0.03$ for cardiogenic shock, $P=0.19$ for septic shock, and $P=0.84$ for hypovolemic shock, in Kaplan–Meier analyses).

CONCLUSIONS

Although there was no significant difference in the rate of death between patients with shock who were treated with dopamine as the first-line vasopressor agent and those who were treated with norepinephrine, the use of dopamine was associated with a greater number of adverse events. (ClinicalTrials.gov number, NCT00314704.)

From the Department of Intensive Care, Erasme University Hospital (D.D.B., A.B., J.-L.V.); the Department of Intensive Care, Brugmann University Hospital, Université Libre de Bruxelles (J.D., P.G.); and the Department of Intensive Care, Centre Hospitalier Etterbeek Ixelles (D.C.) — all in Brussels; the Department of Intensive Care, Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi, Charleroi, Belgium (P.B., P.D.); the Department of Medicine III, Intensive Care Unit 13H1, Medical University of Vienna, Vienna (C.M.); and the Department of Anesthesia and Critical Care, Rio Hortega University Hospital, Valladolid, Spain (C.A.). Address reprint requests to Dr. De Backer at the Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Rte. de Lennik 808, B-1070 Brussels, Belgium, or at ddebacke@ulb.ac.be.

*Members of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients II (SOAP II) trial group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2010;362:779-89.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

CIRCULATORY SHOCK IS A LIFE-THREATENING condition that is associated with high mortality.^{1,2} The administration of fluids, which is the first-line therapeutic strategy, is often insufficient to stabilize the patient's condition, and adrenergic agents are frequently required to correct hypotension. Among these agents, dopamine and norepinephrine are used most frequently.³ Both of these agents influence alpha-adrenergic and beta-adrenergic receptors, but to different degrees. Alpha-adrenergic effects increase vascular tone but may decrease cardiac output and regional blood flow, especially in cutaneous, splanchnic, and renal beds. Beta-adrenergic effects help to maintain blood flow through inotropic and chronotropic effects and to increase splanchnic perfusion. This beta-adrenergic stimulation can have unwanted consequences as well, including increased cellular metabolism and immunosuppressive effects. Dopamine also stimulates dopaminergic receptors, resulting in a proportionately greater increase in splanchnic and renal perfusion, and it may facilitate resolution of lung edema.⁴ However, dopaminergic stimulation can have harmful immunologic effects by altering hypothalamo-pituitary function, resulting in a marked decrease in prolactin and growth hormone levels.⁵

Thus, dopamine and norepinephrine may have different effects on the kidney, the splanchnic region, and the pituitary axis, but the clinical implications of these differences are still uncertain. Consensus guidelines and expert recommendations suggest that either agent may be used as a first-choice vasopressor in patients with shock.⁶⁻⁸ However, observational studies have shown that the administration of dopamine may be associated with rates of death that are higher than those associated with the administration of norepinephrine.^{3,9,10} The Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study,³ which involved 1058 patients who were in shock, showed that administration of dopamine was an independent risk factor for death in the intensive care unit (ICU). In a meta-analysis,¹¹ only three randomized studies, with a total of just 62 patients, were identified that compared the effects of dopamine and norepinephrine in patients with septic shock. The lack of data from clinical trials in the face of growing observational evidence that norepinephrine may be associated with better outcomes called for a randomized, controlled trial. Our study was designed to evaluate whether the choice of norepinephrine over do-

pamine as the first-line vasopressor agent could reduce the rate of death among patients in shock.

METHODS

STUDY PATIENTS

We conducted this multicenter trial between December 19, 2003, and October 6, 2007, in eight centers in Belgium, Austria, and Spain. All patients 18 years of age or older in whom a vasopressor agent was required for the treatment of shock were included in the study. The patient was considered to be in shock if the mean arterial pressure was less than 70 mm Hg or the systolic blood pressure was less than 100 mm Hg despite the fact that an adequate amount of fluids (at least 1000 ml of crystalloids or 500 ml of colloids) had been administered (unless there was an elevation in the central venous pressure to >12 mm Hg or in pulmonary-artery occlusion pressure to >14 mm Hg) and if there were signs of tissue hypoperfusion (e.g., altered mental state, mottled skin, urine output of <0.5 ml per kilogram of body weight for 1 hour, or a serum lactate level of >2 mmol per liter). Patients were excluded if they were younger than 18 years of age; had already received a vasopressor agent (dopamine, norepinephrine, epinephrine, or phenylephrine) for more than 4 hours during the current episode of shock; had a serious arrhythmia, such as rapid atrial fibrillation (>160 beats per minute) or ventricular tachycardia; or had been declared brain-dead.

PROTOCOL

Randomization was performed in computer-generated, permuted blocks of 6 to 10, stratified according to the participating ICU. Treatment assignments and a five-digit reference number were placed in sealed, opaque envelopes, which were opened by the person responsible for the preparation of the trial-drug solutions. The solutions of norepinephrine or dopamine were prepared in vials or syringes according to the preference of the local ICU. Each vial or syringe was then labeled with its randomly allocated number. The doctors and nurses administering the drugs, as well as the local investigators and research personnel who collected data, were unaware of the treatment assignments. The trial was approved by the ethics committee at each participating center. Written informed consent was obtained from all patients or next of kin.

The dose was determined according to the patient's body weight. Doses of dopamine could be increased or decreased by 2 μg per kilogram per minute and doses of norepinephrine by 0.02 μg per kilogram per minute (or more in emergency cases) (see Fig. 1 and 2 in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at NEJM.org). An example of the dose-escalation table is provided in Table 1 in the Supplementary Appendix. The target blood pressure was determined by the doctor in charge for each individual patient. If the patient was still hypotensive after the maximum dose of either agent had been administered (20 μg per kilogram per minute for dopamine or 0.19 μg per kilogram per minute for norepinephrine — doses that have been shown to have similar effects on mean arterial blood pressure^{12,13}), open-label norepinephrine was added. The dose of 20 μg per kilogram per minute for dopamine was selected as the maximal dose because this upper limit was the standard of care in the participating ICUs, in line with expert recommendations¹⁴ and international guidelines.¹⁵

If the patient was already being treated with a vasopressor at baseline, that agent was replaced as soon as possible with the trial-drug solution. If the patient was already receiving dopamine and this agent could not be discontinued after introduction of the trial-drug solution, the dopamine was replaced with an open-label norepinephrine infusion. Open-label dopamine was not allowed at any time. Epinephrine and vasopressin were used only as rescue therapy. Inotropic agents could be used, if needed, to increase cardiac output.

When the patients were weaned from vasopressor agents, any open-label norepinephrine that was being administered was withdrawn first, after which the trial-drug solution was withdrawn. If hypotension recurred, the trial-drug solution was resumed first (at the same maximal dose) and an open-label solution of norepinephrine was added if needed.

The study period lasted a maximum of 28 days. The study drug was reinstated, if necessary, in patients who were discharged from the ICU but were readmitted within 28 days after randomization, allowing maximal exposure to the study drug. After day 28, the choice of vasopressor agent was left to the discretion of the physician in charge.

If adverse events occurred during treatment with the study drug, the physician in charge could

withdraw the patient from the study and switch him or her to open-label vasopressor therapy. All other treatment decisions were left to the discretion of the attending physicians.

END POINTS

The primary end point of the trial was the rate of death at 28 days. Secondary end points were the rates of death in the ICU, in the hospital, at 6 months, and at 12 months; the duration of stay in the ICU; the number of days without need for organ support (i.e., vasopressors, ventilators, or renal-replacement therapy); the time to attainment of hemodynamic stability (i.e., time to reach a mean arterial pressure of 65 mm Hg)¹⁶; the changes in hemodynamic variables; and the use of dobutamine or other inotropic agents. Adverse events were categorized as arrhythmias (i.e., ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, or atrial fibrillation), myocardial necrosis, skin necrosis, ischemia in limbs or distal extremities, or secondary infections.¹⁷

MEASURED VARIABLES

The following data were recorded every 6 hours for 48 hours, every 8 hours on days 3, 4, and 5, and once a day on days 6, 7, 14, 21, and 28: vital signs, hemodynamic variables (including systolic and diastolic arterial pressures, heart rate, central venous pressure, and, when possible, pulmonary-artery pressures), cardiac output, arterial and mixed-venous (or central venous) blood gas levels, doses of vasoactive agents, and respiratory conditions. Biologic variables, data on daily fluid balance, microbiologic data, and antibiotic therapy were recorded daily for the first 7 days and then on days 14, 21, and 28.

The Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score¹⁸ was calculated at the time of admission to the ICU and at the time of enrollment in the study, and the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score¹⁹ was calculated daily for the first 7 days and then on days 14, 21, and 28.

STATISTICAL ANALYSIS

On the basis of the results of the SOAP study,³ which showed a rate of death of 43% among patients receiving dopamine and a rate of 36% among patients receiving norepinephrine, we estimated that with 765 patients in each group, the study would have 80% power to show a 15% relative dif-

ference in the rate of death at 28 days, at a two-sided alpha level of 0.05.

Since the magnitude of the effect derived from observational studies can be misleading, we opted for a sequential trial design with two-sided alternatives²⁰; the trial design called for analyses to be performed after inclusion of the first 50 and 100 patients, and then after inclusion of each additional 100 patients, and allowed for the discontinuation of the trial according to the following predefined boundaries: superiority of norepinephrine over dopamine, superiority of dopamine over norepinephrine, or no difference between the two. An independent statistician who is also a physician monitored the efficacy analyses and the adverse events; on October 6, 2007, after analysis of the outcome in the first 1600 patients showed that one of the three predefined boundaries had been crossed, the statistician advised that the trial be stopped.

All data were analyzed according to the intention-to-treat principle. Differences in the primary outcome were analyzed with the use of an unadjusted chi-square test. Results are presented as absolute and relative risks and 95% confidence intervals. Kaplan–Meier curves for estimated survival were compared with the use of a log-rank test. A Cox proportional-hazards regression model was used to evaluate the influence of potential confounding factors on the outcome (factors were selected if the P value in the univariate analysis was <0.20).

A predefined subgroup analysis of the primary outcome was conducted according to the type of shock (septic, cardiogenic, or hypovolemic). A test for interaction was performed, and the results are presented in a forest plot.

Other binary end points were analyzed with the use of chi-square tests, and continuous variables were compared by means of an unpaired Student's t-test or a Wilcoxon rank-sum test, as appropriate, with the use of SPSS software, version 13.0 (SPSS). All reported P values are two-sided and have not been adjusted for multiple testing. The study statistician and investigators remained unaware of the patients' treatment assignments while they performed the final analyses.

RESULTS

PATIENTS

A total of 1679 patients were enrolled — 858 in the dopamine group and 821 in the norepineph-

rine group (Fig. 1). All patients were followed to day 28; data on the outcome during the stay in the hospital were available for 1656 patients (98.6%), data on the 6-month outcome for 1443 patients (85.9%), and data on the 12-month outcome for 1036 patients (61.7%). There were no significant differences between the two groups with regard to most of the baseline characteristics (Table 1); there were small differences, which were of questionable clinical relevance, in the heart rate, partial pressure of arterial carbon dioxide (PaCO₂), arterial oxygen saturation (SaO₂), and ratio of partial pressure of arterial oxygen (PaO₂) to fraction of inspired oxygen (FiO₂). The type of shock that was seen most frequently was septic shock (in 1044 patients [62.2%]), followed by cardiogenic shock (in 280 patients [16.7%]) and hypovolemic shock (in 263 patients [15.7%]). The sources of sepsis are detailed in Table 2 in the Supplementary Appendix. Hydrocortisone was administered in 344 patients who received dopamine (40.1%) and in 326 patients who received norepinephrine (39.7%). Among patients with septic shock, recombinant activated human protein C was administered in 102 patients in the dopamine group (18.8%) and 96 patients in the norepinephrine group (19.1%).

Data on hemodynamic variables and doses of vasoactive agents are shown in Figure 3 and Figure 4 in the Supplementary Appendix. The mean arterial pressure was similar in the two treatment groups at baseline, and it changed similarly over time, although it was slightly higher from 12 to 24 hours in the norepinephrine group. The doses of the study drug were similar in the two groups at all times. More patients in the dopamine group than in the norepinephrine group required open-label norepinephrine therapy at some point (26% vs. 20%, P<0.001), but the doses of open-label norepinephrine that were administered were similar in the two groups. The use of open-label epinephrine at any time was similar in the two groups (administered in 3.5% of patients in the dopamine group and in 2.3% of those in the norepinephrine group, P=0.10), as was the use of vasopressin (0.2% in both groups, P=0.67). Dobutamine was used more frequently in patients treated with norepinephrine, but 12 hours after randomization, the doses of dobutamine were significantly higher in patients treated with dopamine. The mean (±SD) time to the achievement of a mean arterial pressure of 65 mm Hg was similar in the two groups (6.3±5.6 hours in the dopamine group and 6.0±4.9 hours in the norepinephrine group,

$P=0.35$). There were no major between-group differences in the total amounts of fluid given, although patients in the dopamine group received more fluids on day 1 than did patients in the norepinephrine group. Urine output was significantly higher during the first 24 hours after randomization among patients in the dopamine group than among those in the norepinephrine group, but this difference eventually disappeared, so that the fluid balance was quite similar between the two groups.

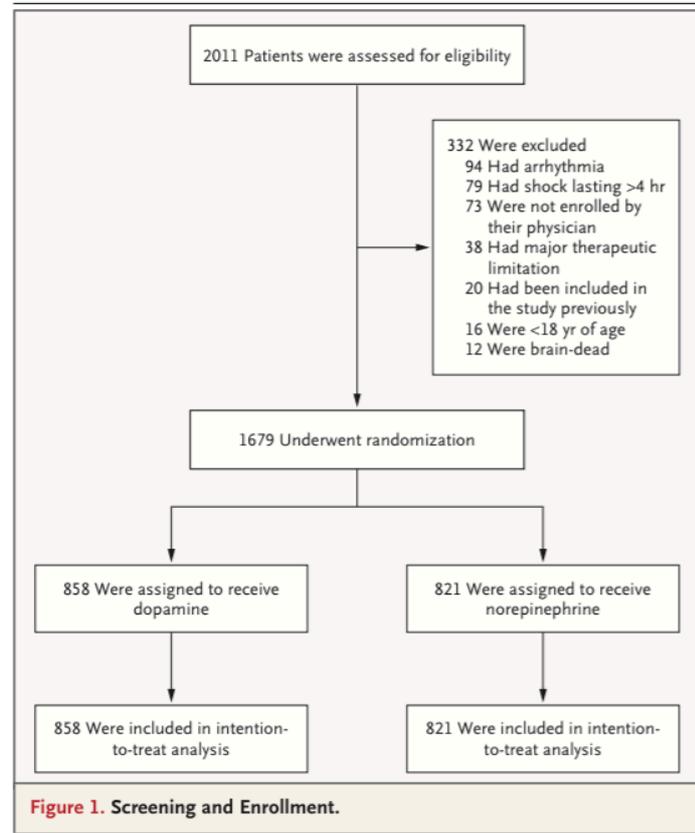
The increase in heart rate was greater in patients treated with dopamine than in patients treated with norepinephrine, up to 36 hours after randomization; the changes in the cardiac index, central venous pressure, venous oxygen saturation, and lactate levels were similar in the two groups.

OUTCOME

The boundary for stopping the trial owing to the lack of evidence of a difference between treatments at a P value of 0.05 was crossed (Fig. 5 in the Supplementary Appendix). There were no significant differences between the groups in the rate of death at 28 days or in the rates of death in the ICU, in the hospital, at 6 months, or at 12 months (Table 2). Kaplan–Meier curves for estimated survival showed no significant differences in the outcome (Fig. 2). Cox proportional-hazards analyses that included the APACHE II score, sex, and other relevant variables yielded similar results (Fig. 6 in the Supplementary Appendix). There were more days without need for the trial drug and more days without need for open-label vasopressors in the norepinephrine group than in the dopamine group, but there were no significant differences between the groups in the number of days without need for ICU care and in the number of days without need for organ support (Table 3). There were no significant differences in the causes of death between the two groups, although death from refractory shock occurred more frequently in the group of patients treated with dopamine than in the group treated with norepinephrine ($P=0.05$).

ADVERSE EVENTS

Overall, 309 patients (18.4%) had an arrhythmia; the most common type of arrhythmia was atrial fibrillation, which occurred in 266 patients (86.1%). More patients had an arrhythmia, especially atrial fibrillation, in the dopamine group than in the norepinephrine group (Table 3). The study drug was discontinued in 65 patients owing to severe



arrhythmias — 52 patients (6.1%) in the dopamine group and 13 patients (1.6%) in the norepinephrine group ($P<0.001$). These patients were included in the intention-to-treat analysis. There were no significant differences between the groups in the incidences of other adverse events.

ADDITIONAL ANALYSES

A predefined subgroup analysis was conducted according to the type of shock — septic shock, which occurred in 1044 patients (542 in the dopamine group and 502 in the norepinephrine group); cardiogenic shock, which occurred in 280 patients (135 in the dopamine group and 145 in the norepinephrine group); or hypovolemic shock, which occurred in 263 patients (138 in the dopamine group and 125 in the norepinephrine group). The overall effect of treatment did not differ significantly among these subgroups ($P=0.87$ for interaction), although the rate of death at 28 days was significantly higher among patients with cardiogenic shock who were treated with dopamine than among those with cardiogenic shock who were treated with norepinephrine ($P=0.03$) (Fig. 3). The

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients and Major Therapeutic Interventions at Baseline.*

Variable	Dopamine (N=858)	Norepinephrine (N=821)
Age — yr		
Median	68	67
Interquartile range	55–76	56–76
Male sex — no. (%)	507 (59.1)	449 (54.7)
APACHE II score†		
Median	20	20
Interquartile range	15–28	14–27
SOFA score‡		
Median	9	9
Interquartile range	7–12	6–12
Reason for admission — no. (%)		
Medical	565 (65.9)	532 (64.8)
Scheduled surgery	168 (19.6)	161 (19.6)
Emergency surgery	125 (14.6)	128 (15.6)
Cause of shock — no. (%)		
Sepsis	542 (63.2)	502 (61.1)
Lungs	278 (32.4)	246 (30.0)
Abdomen	138 (16.1)	135 (16.4)
Urine	51 (5.9)	42 (5.1)
Catheter	14 (1.6)	10 (1.2)
Endocardium	9 (1.0)	11 (1.3)
Mediastinum	10 (1.2)	15 (1.8)
Soft tissues	11 (1.3)	13 (1.6)
Other	15 (1.7)	20 (2.4)
Cardiogenic source	135 (15.7)	145 (17.6)
Myocardial infarction	75 (8.7)	86 (10.5)
Dilated cardiomyopathy	25 (2.9)	19 (2.3)
Tamponade	2 (0.2)	7 (0.9)
Pulmonary embolism	10 (1.2)	8 (1.0)
Valvular disease	4 (0.5)	5 (0.6)
After cardiopulmonary bypass	19 (2.2)	20 (2.4)
Other		
Hypovolemia	138 (16.1)	125 (15.2)
Hemorrhage	130 (15.2)	116 (14.1)
Trauma	17 (2.0)	23 (2.8)
Gastrointestinal bleeding	31 (3.6)	22 (2.7)
Bleeding at surgical site	64 (7.5)	57 (6.9)
Other	18 (2.1)	14 (1.7)
Dehydration	8 (0.9)	9 (1.1)
Other	48 (5.9)	44 (5.0)
Spinal	6 (0.7)	8 (1.0)
Peridural§	13 (1.5)	4 (0.5)
Intoxication-related¶	7 (0.8)	4 (0.5)
Anaphylactic	3 (0.3)	4 (0.5)
Miscellaneous	13 (1.5)	29 (3.5)
Hemodynamic, respiratory, and biologic variables		
Temperature — °C	36.6±1.5	36.6±1.5
Heart rate — beats/min	97±27	95±25
Mean arterial pressure — mm Hg	58±13	58±13
Mean pulmonary-artery pressure — mm Hg**	27±9	29±8

DOPAMINE AND NOREPINEPHRINE IN SHOCK

Table 1. (Continued.)

Variable	Dopamine (N=858)	Norepinephrine (N=821)
Pulmonary-artery occlusion pressure — mm Hg**	16±6	18±6
Central venous pressure — mm Hg††	13±6	13±5
Cardiac index — liters/min/m ² ‡‡	3.11±1.35	2.77±1.16
Arterial pH	7.32±0.13	7.32±0.14
PaCO ₂ — mm Hg	42±16	41±14
PaO ₂ — mm Hg	110±75	123±84§§
SaO ₂ — %	95±5	96±4§§
SvO ₂ — %¶¶	64±9	62±13
Lactate — mmol/liter		
Median	2.1	2.2
Interquartile range	1.2–4.3	1.2–3.8
Hemoglobin — g/dl	9.8±2.5	9.9±2.5
Creatinine — mg/dl		
Median	1.4	1.3
Interquartile range	0.8–2.4	0.8–2.3
Respiratory rate — per min	21±8	21±8
Ratio of PaO ₂ to FiO ₂	210±157	236±165§§
Major therapeutic interventions		
Mechanical ventilation — no. (%)	615 (71.7)	580 (70.6)
Tidal volume — ml/kg of ideal body weight	8.0±1.9	7.9±1.9
Positive end-expiratory pressure — cm of water	6±3	6±2
FiO ₂	0.59±0.24	0.58±0.23
Renal-replacement therapy — no. (%)	63 (7.3)	61 (7.4)
Open-label norepinephrine		
Patients treated — no. (%)	157 (18.3)	107 (13.0)§§
Dose — μg/kg/min	0.58±0.80	0.54±0.87
Epinephrine		
Patients treated — no. (%)	13 (1.5)	9 (1.1)
Dose — μg/kg/min	1.1±2.8	1.3±1.9
Dobutamine		
Patients treated — no. (%)	127 (14.8)	159 (19.4)
Dose — μg/kg/min	10±6	9±6
Vasopressin		
Patients treated — no. (%)	2 (0.2)	2 (0.2)
Dose — U/min	0.03	0.03
Corticosteroids — no. (%)	101 (11.8)	76 (9.3)

* Plus-minus values are means ±SD. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. FiO₂ denotes fraction of inspired oxygen, PaCO₂ partial pressure of arterial carbon dioxide, PaO₂ partial pressure of arterial oxygen, SaO₂ arterial oxygen saturation, and SvO₂ venous oxygen saturation.

† Scores on the Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) scale range from 0 to 71, with higher values indicating more severe disease.¹⁸

‡ Scores on the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale range from 0 to 4 for each organ system, with higher scores indicating more severe organ dysfunction.¹⁹

§ Peridural shock refers to vasodilatory shock induced by peridural or epidural infusion in otherwise uncomplicated procedures.

¶ The 11 cases of intoxication were drug overdoses (5 cases) and voluntary intoxication with benzodiazepines (3), tricyclic antidepressants (2), and calcium-channel blockers (1).

|| P<0.05 for the comparison of norepinephrine with dopamine.

** Data were available for 277 patients.

†† Data were available for 1249 patients.

‡‡ Data were available for 336 patients.

§§ P<0.01 for the comparison of norepinephrine with dopamine.

¶¶ Data were available for 357 patients.

||| Corticosteroids administered at baseline included hydrocortisone and prednisolone.

Table 2. Mortality Rates.*

Time Period	Dopamine	Norepinephrine	Odds Ratio (95% CI)†	P Value
	<i>percent mortality</i>			
During stay in intensive care unit	50.2	45.9	1.19 (0.98–1.44)	0.07
During hospital stay	59.4	56.6	1.12 (0.92–1.37)	0.24
At 28 days	52.5	48.5	1.17 (0.97–1.42)	0.10
At 6 mo	63.8	62.9	1.06 (0.86–1.31)	0.71
At 12 mo	65.9	63.0	1.15 (0.91–1.46)	0.34

* Data were available for 1656 patients in the intensive care unit, in the hospital, and at 28 days; for 1443 patients at 6 months; and for 1036 patients at 12 months.

† Odds ratios for death are for the comparison of the dopamine group with the norepinephrine group.

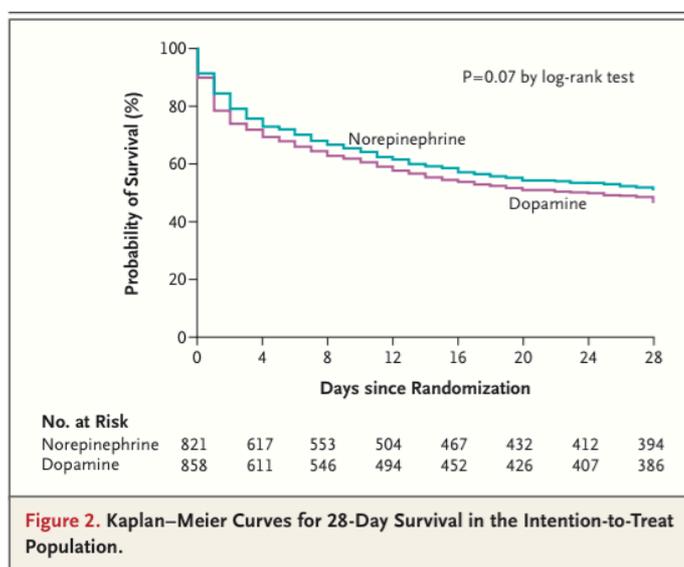


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for 28-Day Survival in the Intention-to-Treat Population.

Kaplan–Meier curves for the subgroup analysis according to type of shock are shown in Figure 7 in the Supplementary Appendix.

DISCUSSION

In this multicenter, randomized, blinded trial comparing dopamine and norepinephrine as the initial vasopressor therapy in the treatment of shock, there was no significant difference in the rate of death at 28 days between patients who received dopamine and those who received norepinephrine. Dopamine was associated with more arrhythmic events than was norepinephrine, and arrhythmic events that were severe enough to require withdrawal from the study were more frequent in the

dopamine group. In addition, dopamine was associated with a significant increase in the rate of death in the predefined subgroup of patients with cardiogenic shock.

The rate of death at 28 days in this study was close to 50%, which is to be expected in a study with very few exclusion criteria and is similar to the rate in previous observational studies.^{3,9,21–24} Our trial was a pragmatic study that included all patients who were treated for shock states, and therefore, it has high external validity. The study design allowed for maximal exposure to the study drug, since we included patients who had received open-label vasopressors for a maximum of 4 hours before randomization and since during the 28-day study period, the study drug was withdrawn last when patients were weaned from vasopressor therapies and was resumed first if resumption of vasopressor therapy was necessary.

Smaller observational studies have suggested that treatment with dopamine may be detrimental to patients with septic shock.^{3,9,10} However, Póvoa et al. reported a lower rate of death among patients treated with dopamine than among those treated with norepinephrine.²⁵ In our study, which included more than 1000 patients with septic shock, there was no significant difference in the outcome between patients treated with dopamine and those treated with norepinephrine.

Among patients with cardiogenic shock, the rate of death was significantly higher in the group treated with dopamine than in the group treated with norepinephrine, although one might expect that cardiac output would be better maintained with dopamine^{26–28} than with norepinephrine. The exact cause of the increased mortality cannot be

DOPAMINE AND NOREPINEPHRINE IN SHOCK

Table 3. Secondary Outcomes and Adverse Events.*

Variable	Dopamine (N=858)	Norepinephrine (N=821)	P Value
Support-free days through day 28			
Vasopressors not needed			
Trial drug	11.0±12.1	12.5±12.1	0.01
Open-label vasopressors	12.6±12.5	14.2±12.3	0.007
Mechanical ventilation not needed	8.5±11.2	9.5±11.4	0.13
Renal support not needed	12.8±12.4	14.0±12.3	0.07
Intensive care not needed	8.1±10.3	8.5±10.3	0.43
Length of stay — no. of days			
Intensive care unit			0.12
Median	5	5	
Interquartile range	1–11	2–12	
Hospital			0.22
Median	11	12	
Interquartile range	2–28	3–28	
Cause of death in hospital — no./total no. (%)			0.31
Refractory shock	196/426 (46)	155/381 (41)	
Withdrawal or withholding of therapy	193/426 (45)	190/381 (50)	
Brain death or severe postanoxic lesions	37/426 (9)	36/381 (9)	
Adverse events			
Arrhythmias — no. (%)	207 (24.1)	102 (12.4)	<0.001
Atrial fibrillation	176 (20.5)	90 (11.0)	
Ventricular tachycardia	21 (2.4)	8 (1.0)	
Ventricular fibrillation	10 (1.2)	4 (0.5)	
Myocardial infarction — no. (%)	19 (2.2)	25 (3.0)	0.29
New infectious episode			
No. of episodes			0.69
Median	1	1	
Interquartile range	0–1	0–1	
Patients with at least one episode — no. (%)	674 (78.6)	619 (75.4)	0.35
Skin ischemia — no. (%)	56 (6.5)	34 (4.1)	0.09
Mild†	46 (5.4)	28 (3.4)	
Severe‡	10 (1.2)	6 (0.7)	
Arterial occlusion — no. (%)§	23 (2.7)	20 (2.4)	0.12
Arms or fingers	5 (0.6)	1 (0.1)	
Legs	7 (0.8)	13 (1.6)	
Bowel	11 (1.3)	6 (0.7)	

* Plus-minus values are means ±SD.

† Mild skin ischemia was defined as a cold and cyanotic skin area, with capillary refill time of more than 2 seconds.

‡ Severe skin ischemia was defined as cold and black skin, with no bleeding on puncture.

§ Arterial occlusion in an extremity was considered to be present if an extremity was cold, if the capillary refill time was prolonged (>2 seconds), and if there was no pulse in the nutritive artery. Vascular occlusion in the bowel was considered to be present if bowel ischemia was detected by laparotomy, computed tomography, or colonoscopy.

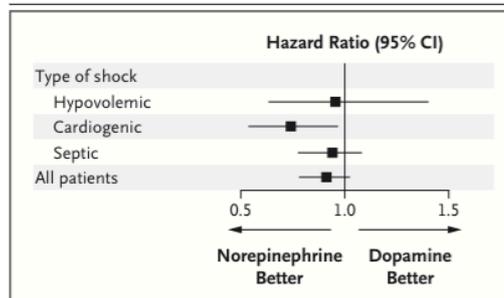


Figure 3. Forest Plot for Predefined Subgroup Analysis According to Type of Shock.

A total of 1044 patients were in septic shock (542 in the dopamine group and 502 in the norepinephrine group), 280 were in cardiogenic shock (135 in the dopamine group and 145 in the norepinephrine group), and 263 were in hypovolemic shock (138 in the dopamine group and 125 in the norepinephrine group). The P value for interaction was 0.87.

determined, but the early difference in the rate of death suggests that the higher heart rate with dopamine may have contributed to the occurrence of ischemic events. Whatever the mechanism may be, these data strongly challenge the current American College of Cardiology–American Heart Association guidelines, which recommend dopamine as the first-choice agent to increase arterial pressure among patients who have hypotension as a result of an acute myocardial infarction.⁷

This study has several limitations. First, dopamine is a less potent vasopressor than norepinephrine; however, we used infusion rates that

were roughly equipotent with respect to systemic arterial pressure, and there were only minor differences in the use of open-label norepinephrine, most of which were related to early termination of the study drug and a shift to open-label norepinephrine because of the occurrence of arrhythmias that were difficult to control. Doses of open-label norepinephrine and the use of open-label epinephrine and vasopressin were similar between the two groups. Second, we used a sequential design, which potentially allowed us to stop the study early if an effect larger than that expected from observational trials occurred; however, the trial was eventually stopped after inclusion of more patients than we had expected to be included on the basis of our estimates of the sample size. Accordingly, all conclusions related to the primary outcome reached the predefined power.

In summary, although the rate of death did not differ significantly between the group of patients treated with dopamine and the group treated with norepinephrine, this study raises serious concerns about the safety of dopamine therapy, since dopamine, as compared with norepinephrine, was associated with more arrhythmias and with an increased rate of death in the subgroup of patients with cardiogenic shock.

Supported in part by the European Society of Intensive Care through support from the European Critical Care Research Network

Dr. Aldecoa reports receiving consulting fees from Covidien. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

APPENDIX

Other investigators and participants in the trial are as follows: R. Kitzberger, U. Holzinger, Medical University of Vienna, Vienna; A. Roman, Centre Hospitalier Universitaire St. Pierre; D. De Bels, Brugmann University Hospital; S. Anane, Europe Hospitals St. Elisabeth, and S. Brimioulle, M. Van Nuffelen, Erasme University Hospital — all in Brussels; M. VanCutsem, Centre Hospitalier Universitaire de Charleroi, Charleroi, Belgium; J. Rico, J.I. Gomez Herreras, Rio Hortega University Hospital, Valladolid, Spain; H. Njimi (trial statistician), Université Libre de Bruxelles, Brussels; and C. Mélot (independent statistician and physician responsible for conducting sequential analysis and evaluation of serious adverse effects), Erasme University Hospital, Brussels.

REFERENCES

1. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005;31:1066-71.
2. Marchick MR, Kline JA, Jones AE. The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2009;35:1261-4.
3. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al. Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006;34:589-97.
4. Bertorello AM, Sznajder JI. The dopamine paradox in lung and kidney epithelia: sharing the same target but operating different signaling networks. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:432-7.
5. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996;24:1580-90.
6. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:639-60.
7. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110(9):e82-e292. [Errata, *Circulation* 2005;111:2013-4, 2007;115(15):e411.]

DOPAMINE AND NOREPINEPHRINE IN SHOCK

8. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
9. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-65.
10. Boulain T, Runge I, Bercault N, Benzekri-Lefevre D, Wolf M, Fleury C. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009;24:575-82.
11. Müllner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003709.
12. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994;272:1354-7.
13. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-67.
14. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999;340:207-14.
15. Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, Parrillo JE. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32:Suppl:S455-S465.
16. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007;370:676-84.
17. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
18. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
19. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.
20. Whitehead J. The design and analysis of sequential clinical trials, rev. 2nd ed. New York: Wiley, 2000.
21. Levy B, Dusang B, Annane D, Gibot S, Bollaert PE. Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome: a prospective multiple-center study. *Crit Care Med* 2005;33:2172-7.
22. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 2008;12:R158.
23. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:165-72.
24. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
25. Póvoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality: results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009;37:410-6.
26. Loeb HS, Winslow EB, Rahimtoola SH, Rosen KM, Gunnar RM. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation* 1971;44:163-73.
27. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, Kamath S, Gunnar RM. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973;54:421-32.
28. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med* 2004;32:1125-9.

Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society.

COLLECTIONS OF ARTICLES ON THE JOURNAL'S WEB SITE

The Journal's Web site (NEJM.org) sorts published articles into more than 50 distinct clinical collections, which can be used as convenient entry points to clinical content. In each collection, articles are cited in reverse chronologic order, with the most recent first.

De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL.

Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*

Crit Care Med. 2012 Mar;40(3):725-30 Impact Factor 6,31

De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent JL.

Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*

Crit Care Med. 2012 Mar;40(3):725-30

ABSTRACT

OBJETIVO

Durante mucho tiempo ha existido una controversia acerca de la posible superioridad de la noradrenalina en comparación con la dopamina en el tratamiento del shock. El objetivo fue evaluar los efectos de la noradrenalina y dopamina en los resultados y los eventos adversos en los pacientes con shock séptico.

FUENTE DE DATOS

Se realizó una búsqueda sistemática de la MEDLINE, Embase, Scopus, y bases de datos centrales, y de Google Scholar, hasta el 30 de junio, 2011.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

Se incluyeron todos los estudios que proporcionaron información sobre el resultado de los pacientes con shock séptico tratados con dopamina en comparación con la norepinefrina. Se analizaron por separado los ensayos observacionales y aleatorios. Debido a que el tiempo de la evaluación de la mortalidad variaba entre los ensayos, se evaluó la mortalidad a los 28 días o la estimación más cercana. La heterogeneidad entre los ensayos se evaluó mediante la prueba de homogeneidad Cochrane Q. Se construyó un Forest Plot y se calculó el riesgo relativo agregado de muerte. El sesgo potencial de publicación se evaluó mediante gráficos (funnel plots).

MÉTODOS Y RESULTADOS PRINCIPALES

Se recogieron de cinco ensayos observacionales (1.360 pacientes) y seis ensayos aleatorios (1.408 pacientes), un total de 2.768 pacientes (1.474 que recibieron norepinefrina y 1.294 que recibieron dopamina). En los estudios observacionales, entre los que hubo heterogeneidad de forma significativa ($p < 0,001$), no hubo diferencias en la mortalidad (riesgo relativo: 1,09; intervalo de confianza, 0,84-1,41; $p = 0,72$). Un análisis de sensibilidad identificó un ensayo como responsable de la heterogeneidad; después de la exclusión de ese ensayo, no se observó heterogeneidad y la administración de dopamina se asoció con un mayor riesgo de muerte (riesgo relativo: 1,23; intervalo de confianza, 1,05- 1,43; $p < 0,01$). En los ensayos aleatorios, para los que no se detectó sesgo de heterogeneidad o publicación ($p = 0,77$), la dopamina se asoció con un mayor riesgo de muerte (riesgo relativo: 1,12; intervalo de confianza, 1,01-1,20; $p = 0,035$). En los dos ensayos que comunicaron arritmias, éstas fueron más frecuentes con la

dopamina que con la norepinefrina (riesgo relativo: 2,34; intervalo de confianza, 1,46-3,77; $p = 0.001$).

CONCLUSIONES

En los pacientes con shock séptico, la administración de dopamina se asocia con una mayor mortalidad y una mayor incidencia de eventos arrítmicos en comparación con la administración de norepinefrina.

Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*

Daniel De Backer, MD, PhD; Cesar Aldecoa, MD; Hassane Njimi, MSc, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCM

Objectives: There has long been controversy about the possible superiority of norepinephrine compared to dopamine in the treatment of shock. The objective was to evaluate the effects of norepinephrine and dopamine on outcome and adverse events in patients with septic shock.

Data Sources: A systematic search of the MEDLINE, Embase, Scopus, and CENTRAL databases, and of Google Scholar, up to June 30, 2011.

Study Selection and Data Extraction: All studies providing information on the outcome of patients with septic shock treated with dopamine compared to norepinephrine were included. Observational and randomized trials were analyzed separately. Because time of outcome assessment varied among trials, we evaluated 28-day mortality or closest estimate. Heterogeneity among trials was assessed using the Cochrane Q homogeneity test. A Forest plot was constructed and the aggregate relative risk of death was computed. Potential publication bias was evaluated using funnel plots.

Methods and Main Results: We retrieved five observational (1,360 patients) and six randomized (1,408 patients) trials, totaling 2,768 patients (1,474 who received norepinephrine and 1,294 who received

dopamine). In observational studies, among which there was significant heterogeneity ($p < .001$), there was no difference in mortality (relative risk, 1.09; confidence interval, 0.84–1.41; $p = .72$). A sensitivity analysis identified one trial as being responsible for the heterogeneity; after exclusion of that trial, no heterogeneity was observed and dopamine administration was associated with an increased risk of death (relative risk, 1.23; confidence interval, 1.05–1.43; $p < .01$). In randomized trials, for which no heterogeneity or publication bias was detected ($p = .77$), dopamine was associated with an increased risk of death (relative risk, 1.12; confidence interval, 1.01–1.20; $p = .035$). In the two trials that reported arrhythmias, these were more frequent with dopamine than with norepinephrine (relative risk, 2.34; confidence interval, 1.46–3.77; $p = .001$).

Conclusions: In patients with septic shock, dopamine administration is associated with greater mortality and a higher incidence of arrhythmic events compared to norepinephrine administration. (Crit Care Med 2012; 40:725–730)

KEY WORDS: adrenergic agents; adverse effects; mortality; outcome; vasopressor

Septic shock is a life-threatening condition associated with mortality rates close to 50% (1, 2). Despite generous fluid administration, vasopressor agents are often required to correct hypotension. Among the available vasopressors, dopamine and norepinephrine are used most frequently (3). These adrenergic agents

have different pharmacologic properties. Both agents stimulate α -adrenergic receptors, resulting in vasopressor effects, but this effect is weaker for dopamine than for norepinephrine. However, dopamine stimulates β -adrenergic receptors more than norepinephrine, and this may result in a greater increase in cardiac output. However, this β -adrenergic stimulation can also promote tachycardia and arrhythmic events, increase cellular metabolism, and may be immunosuppressive (4). Finally, dopamine also stimulates dopaminergic receptors, which may result in increased splanchnic and renal perfusion, although this effect does not appear to prevent organ failure in critically ill patients (5). Dopaminergic stimulation can also alter hypothalamo-pituitary function, resulting in a marked decrease in prolactin and growth hormone levels (6).

Current guidelines recommend the use of either dopamine or norepinephrine as the first choice vasopressor in patients with septic shock (7–10). Several obser-

vatinal studies have suggested that dopamine administration may be associated with higher mortality rates than norepinephrine administration (3, 11, 12), although one study reported the reverse (13). In 2004, a meta-analysis conducted by the Cochrane group (14) identified only three randomized studies, including 62 patients in total, that compared the effects of dopamine and norepinephrine in patients with septic shock and provided information on outcome. They concluded that these trials were underpowered and that the evidence available at that time was insufficient to determine whether one agent was superior to the other. Since then, the number of trials comparing dopamine and norepinephrine has markedly increased. In particular, two randomized trials have specifically evaluated the impact of dopamine on outcome. A large-scale, multicenter, randomized trial that included 1679 patients with shock, of whom 1044 had septic shock, found no significant differences in outcome in patients treated with norepi-

***See also p. 981.**

From the Department of Intensive Care (DDB, HN, JLV), Erasme University Hospital, Université libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; Department of Anesthesia and Critical Care (CA), Rio Hortega University Hospital, Valladolid, Spain.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Supported, in part, by institutional funds.

The authors have not disclosed any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: ddebacke@ulb.ac.be

Copyright © 2012 by the Society of Critical Care Medicine and Lippincott Williams & Wilkins

DOI: 10.1097/CCM.0b013e31823778ee

nephrine compared to those treated with dopamine, but arrhythmic events occurred more frequently with dopamine than with norepinephrine (15). Another single-center trial reported similar findings (16). Two recent systematic reviews by Vasu et al (17) and by Havel et al (18) have evaluated the effects of dopamine and norepinephrine on the outcome of patients with shock, but these reviews also included data from patients with other types of shock than septic shock, which may have driven the results (15). The publication of this new evidence prompted us to conduct a meta-analysis of observational and interventional trials comparing the effects of dopamine and norepinephrine on outcome from septic shock.

MATERIALS AND METHODS

Data Selection and Extraction

We conducted a systematic search of the MEDLINE, Embase, and Scopus databases and the Cochrane registry of clinical trials (last access June 30, 2011) using the terms “sepsis,” “septic shock,” “shock,” “dopamine,” “noradrenaline,” “norepinephrine,” “vasopressor agent,” “outcome,” and “mortality” (search strategy provided in supplemental data [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A360>]). We performed an additional search using Google Scholar. We also searched trial registries (clinicaltrials.org and controlled-trials.com) and abstracts of major congresses (Society of Critical Care Medicine, American Thoracic Society, International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, and European Society of Intensive Care Medicine) from 2005 to 2010. We included all studies that provided information on the use, in isolation or combined with other agents, of dopamine compared to norepinephrine in patients with septic shock and provided outcome data. We excluded animal trials (because these results cannot be directly translated to humans), pediatric trials (because infants may behave differently from adults), and clinical trials with a cross-over design (because the cross-over design does not allow identification of the role of each intervention on outcome). Two investigators (D.D.B. and C.A.) independently screened studies by title and abstract to evaluate whether the trial fitted the inclusion criteria. The time at which mortality was reported in the original articles was variable. We chose to use 28-day mortality as the outcome assessment criterion for the purposes of our meta-analysis because this was the primary end point in the largest randomized trials (15,

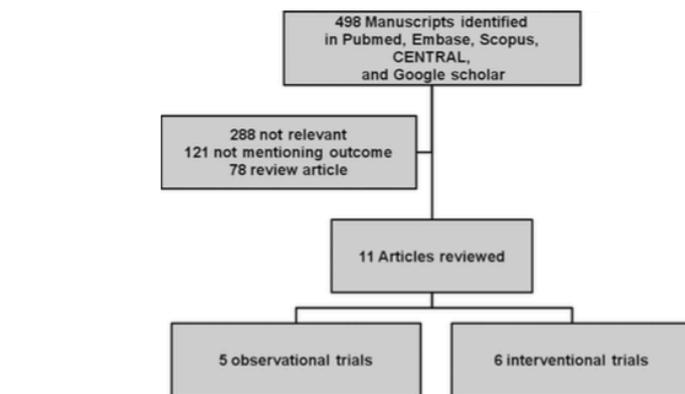


Figure 1. Flow chart of systematic search.

16). For trials that did not provide 28-day mortality rates, the mortality rate closest to this value was selected. We also collected information about adverse effects (as defined in the original articles), intensive care unit length of stay, and organ dysfunction (vasopressor-free, ventilator-free, and renal support-free days).

Two authors extracted data independently on a predefined data extraction form. A two-by-two summary table was completed for each outcome and for each trial, summarizing the number of patients who experienced the event or outcome for each group and the total number of patients in each group. These data were double-checked. If there was any disagreement, then the source data were evaluated jointly. Data of patients with septic shock were extracted from trials including patients with septic together patients with other types of shock (3, 15).

For randomized trials, two authors independently collected information from all studies to assess the risk of bias using the Cochrane risk of bias tool (19). We collected information on: allocation to treatment concealment; explicit inclusion and exclusion criteria; adequacy of the population description; similarity of patient care during the study period; whether the data were analyzed in an intention-to-treat fashion; adequacy of outcome description; blinding of the clinical staff to the intervention; and blinding of the outcome assessor to the intervention. We assigned “yes” or “no” to each item of the Cochrane risk of bias tool. Finally, we also collected data on exposure time to trial drug. Data are reported in accordance to the PRISMA guidelines for systematic reviews (20).

Statistical Analysis

We analyzed observational and randomized trials separately. For each type of trial, we used the risk ratio (RR) as the summary measure of association. We evaluated statistical heterogeneity among studies using Cochrane Q and I^2 sta-

tistics (21). We evaluated publication bias by means of visual inspection of the funnel plot and using Egger test (22). We estimated the aggregate effect and 95% confidence intervals using the DerSimonian and Laird random effects model (23). We *a priori* planned to perform sensitivity analyses based on exposure time and time of outcome assessment, and to evaluate whether the results could have been affected by a single study in case heterogeneity was detected, defined as $I^2 > 75\%$. Meta-regression was also performed using age, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, Simplified Acute Physiology Score II score, Sequential Organ Failure Assessment score, mean arterial pressure at baseline, mean arterial pressure during therapy, heart rate at baseline, heart rate during therapy, dopamine dose, and norepinephrine dose as covariates. Data were analyzed using IBM SPSS Statistics 19 for windows (IBM Corporation, Somers, NY) and SAS version 9.2 (SAS Institute, Cary, NC). All reported p values are two-sided and $p < .05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

A total of 498 studies were identified, of which 487 were excluded (irrelevant, animal, or reviews) so that 11 trials were kept for analysis. Five of these studies were observational and six studies were interventional studies (Fig. 1).

Observational Trials

We identified five observational studies (3, 11–13, 24) that evaluated the effects of dopamine or norepinephrine against other vasopressor agents in a total of 1360 septic patients (Table 1). One trial evaluated the use of norepinephrine vs. all other agents (including dopamine) (11), whereas the others compared use of

Table 1. Characteristics of observational studies

First Author (Year)	Type of Comparison	Dopa/Norepi (n = 562/798)	Exposure Time	Mortality Rates
Martin (2000) (11)	Norepi vs. others	40/57	NA ^a	28-day + hospital
Hall (2004) (24)	Dopa vs. norepi	51/49	NA ^a	28-day
Sakr (2006) (3)	Dopa vs. others (norepi mostly)	174/292	NA ^a	Intensive care unit + 30-day + hospital
Povoa (2009) (13)	Dopa or norepi vs. others	231/334 ^b	NA ^a	Hospital
Boulain (2009) (12)	Dopa vs. others (norepi mostly) matched pairs	66/66	NA ^a	Intensive care unit + 28-day + hospital

NA, not available.

^aNot available because of the retrospective nature of these studies. Use of the agent was considered as at least once during the shock episode but there was no certitude that the drug was used during the entire shock period; ^bthe total number of patients is higher (565) than the total number of patients included in the trial (458) because some patients were treated both with norepinephrine and dopamine.

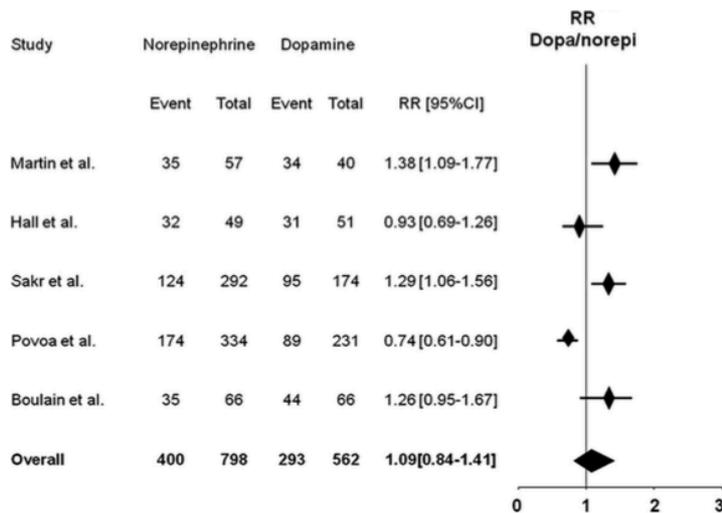


Figure 2. Forest plot of risk ratio (RR) of death (28 days or nearest estimate) in observational trials. The *p* value for aggregate RR of dopamine (*dopa*) compared to norepinephrine (*norepi*) in observational studies was .72. Relative weights of the different trials in the analysis: Martin et al (11) 20%; Hall et al (24) 18%; Sakr et al (3) 21%; Povoa et al (13) 21%; and Boulain et al (12) 19%. There was significant heterogeneity among the trials ($p < .001$, $I^2 = 79.3$; confidence interval, 50.9%–91.3%); the trial by Povoa et al (13) was identified to be responsible for the heterogeneity (see text for details). CI, confidence interval.

dopamine to nonuse of dopamine (3, 12, 13, 24). One trial matched patients who received dopamine to those who received norepinephrine (12).

There was significant heterogeneity among the trials ($p < .001$; $I^2 = 79.3$; confidence interval, 50.9%–91.3%). There was no difference in the aggregate relative risk (RR) of death for dopamine use compared to norepinephrine use (RR, 1.09; confidence interval, 0.84–1.41; $p = .72$) (Fig. 2). Publication bias was unlikely from funnel-plot analysis (Supplemental Fig. 1 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A360>]) or using

the Egger test ($p = .78$). A sensitivity analysis by Povoa et al (13) identified that one trial was responsible for the heterogeneity. After excluding this trial, no heterogeneity was observed ($p = .22$; $I^2 = 32.3$; confidence interval, 0.0%–75.9%) and dopamine use was then associated with an increased risk of death compared to norepinephrine use (RR, 1.23; confidence interval, 1.05–1.43; $p < .01$) (Supplemental Fig. 2 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A360>]). The Egger test showed no evidence of publication bias ($p = .35$). Meta-regression could not be performed because informa-

tion on the various covariates was available only in a minority of the trials.

Interventional Studies

The six interventional trials (Table 2) included a total of 1408 septic patients, of whom 732 were allocated to receive dopamine and 676 norepinephrine. The two largest trials used 28-day mortality as their primary end point. In these trials the patients had a longer exposure time to either dopamine or norepinephrine than in the other trials that used hemodynamic end points as a primary outcome variable. The latter trials were also relatively small in size. There was no significant heterogeneity among trials ($p = .77$; $I^2 = 0$; confidence interval, 0%–25%). The aggregate RR of death with dopamine use was significantly higher than with norepinephrine use (RR, 1.12; confidence interval, 1.01–1.20; $p = .035$) (Fig. 3). Neither the funnel-plot analysis (Supplemental Fig. 3 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A360>]) nor the Egger test (RR, 0.43) revealed any publication bias. Restricting the analysis to the three trials with maximal exposure to dopamine or norepinephrine gave similar results (RR, 1.11; confidence interval, 0.99–1.23; $p = .06$). Restricting the analysis to the two trials providing 28-day mortality gave similar results (RR, 1.10; confidence interval, 0.99–1.22; $p = .09$).

Adverse Effects and Other Outcomes

Arrhythmic events were reported in two interventional trials but in none of the observational trials (15, 16). In both trials, there was a significant increase in arrhythmic events in dopamine-treated patients; as a result, the aggregated RR of development of arrhythmias was significantly higher with dopamine compared to norepinephrine (Supplemental Fig. 4 [Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A360>]).

Intensive care unit and hospital length of stay were reported in two interventional trials (15, 16). There were no differences in intensive care unit (RR, -0.3; confidence interval, -1.5 to 1.0; $p = .67$) or in hospital (RR, 0.0; confidence interval, -2.8 to 2.6; $p = .95$) length of stay between patients who received dopamine and those who received norepinephrine.

Data on other adverse events and outcomes were only provided in the study by

Table 2. Characteristics of interventional studies

	Martin (1993) (27)	Marik (1994) (30)	Ruokonen (2003) (29)	Mathur (2007) (25)	De Backer (2010) (15)	Patel (2010) (16)
Dopamine, n	16	10	5	25	542	134
Norepinephrine, n	16	10	5	25	502	118
Exposure time	Weaning or dead	3 hrs	3 hrs	6 hrs	Maximum 28 days	Maximum 28 days
Type of patients	Sepsis	Sepsis	Sepsis	Sepsis	Sepsis ^a	Sepsis
Mortality rate	Hospital	Not defined	Not defined	Not defined	28 day ^b	28 day
Cochrane risk of bias in included studies						
Concealment on allocation	No	Yes	No	No	Yes	Yes (odd or even)
Inclusion/exclusion	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Patient description	No	No	No	No	Yes	Yes
Similar care	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Blinding of caregivers	No	No	No	No	Yes	No
Blinding of assessors	No	No	No	No	Yes	No
Intention to treat	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Free from selective reporting	Yes				Yes	Yes
Risk of bias for secondary outcomes assessment in included studies						
Adverse events						
Defined	No	No	No	No	No	Yes
Assessed	No	No	No	No	No	Yes
Time of assessment	No	No	No	No	No	Yes
Organ function						
Defined	No	No	No	No	Yes	Yes
Assessed	No	No	No	No	Yes	Yes
Time of assessment	No	No	No	No	Yes	Yes

^aIn this trial, patients with other sources of shock were also included. The intention-to-treat analysis covers the whole population of 1679 patients included in the trial. The authors extracted data of patients with sepsis only for this analysis. Other trials only included patients with sepsis; ^bin this trial, 28-day mortality was the primary outcome, intensive care unit, hospital, and 6-month and 12-month mortality were also provided.

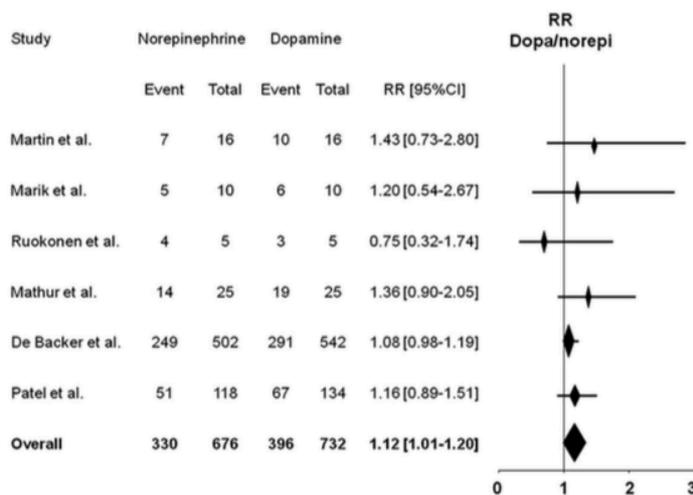


Figure 3. Forest plot of risk ratio (RR) of death (28 days or nearest estimate) in interventional trials. The *p* value for aggregate RR of dopamine (*dopa*) compared to norepinephrine (*norepi*) in interventional studies was .035. Relative weights of the different trials in the analysis: Martin et al (27) 2%; Marik et al (30) 1%; Ruokonen et al (29) 1%; Mathur et al (25) 4%; De Backer et al (15) 81%; and Patel et al (16) 10%. No heterogeneity was observed (*p* = .77; *I*² = 0; confidence interval, 0%–25%).

De Backer et al (15) and could not be analyzed.

DISCUSSION

This systematic review reveals that dopamine use in patients with septic shock

is associated with an increased risk of death compared to norepinephrine use. Dopamine use was also associated with an increased risk of development of arrhythmias. Interestingly, these results are in agreement with a subgroup anal-

ysis of the trial by De Backer et al (15), which showed an increased risk of death in patients with cardiogenic shock who received dopamine compared to those who received norepinephrine.

The results of this meta-analysis are in agreement with the review by Vasu et al (17) but differ slightly from those of Havel et al (18). All trials had a similar trend in aggregate point of estimate, but this trend was significant in our trial and in that by Vasu et al (17) (RR, 1.10; confidence interval, 1.01–1.20) but failed to reach significance in the trial by Havel et al (18) (RR, 1.05; confidence interval, 0.97–1.15). Importantly, unlike our analysis, both these reviews (17, 18) included patients with types of shock other than septic shock. Inclusion of patients with cardiogenic shock, in whom dopamine is associated with a significant increase in risk of death (15), may have driven the results in the analysis by Vasu et al (17). Although the review by Havel et al (18) also included patients with cardiogenic shock, this review was limited by the fact that these authors incorporated only the 1036 patients with 12-month outcome data from the trial by De Backer et al (15).

In addition, they inverted survival and death rates from the study by Mathur et al (25), which favored the null hypothesis. Our trial, focusing on patients with septic shock and on the primary outcome assessment time of each trial, confirms this general trend and provides new and important information for this important group of patients.

The comparison of interventional studies with observational studies yielded some interesting results. The lack of a significant difference in outcomes between dopamine and norepinephrine in observational studies was mostly attributable to considerable heterogeneity in the results and design of the various observational trials. Most of these trials included different vasopressor agents as the alternative comparator, which further increased variability, making them difficult to compare. Patients treated with dopamine alone may differ from those treated with norepinephrine alone, because norepinephrine is a more potent vasopressor and the vasopressor response to norepinephrine is more consistent (26, 27) than the response to dopamine (15, 27, 28). As a result, patients treated with a single vasopressor agent may have different intrinsic disease severity compared to those treated with several vasopressors (28), which makes comparisons more difficult. Nevertheless, using multivariate analyses (3) or matching pairs (12), several observational studies have suggested an increased risk of death in patients treated with dopamine compared to those who received norepinephrine. Interestingly, the magnitude of the effect was similar in observational and in interventional trials, and also became significant in observational studies when excluding the trial that was identified as being responsible for most of the heterogeneity.

A major strength of this analysis is that the risk of having missed any trials is small because we conducted a systematic search of the main databases of medical literature, without language restriction. No other trials were identified from clinical trial registries or from abstracts of major congresses from 2005 to 2010. Although we used different search terms than those in the recent meta-analyses by Vasu et al (17) and Havel et al (18), we identified the same clinical trials. Another strength is the relatively large total number of patients included. Finally, in contrast to other reviews (17, 18), this systematic review only included data from patients with septic shock.

This study has several limitations. First, the end points of the various trials differed. Many of the interventional trials had hemodynamic end points as their primary goals (25, 27, 29, 30). Survival was reported in these trials, but these do not have the same statistical weight as the two trials in which mortality was the primary end point (15, 16). Second, the time at which outcome was evaluated also varied, although it varied less than in other reviews (18). To harmonize the mortality assessment as much as possible, we decided to align the outcome time assessment at 28 days, which was used as the primary outcome in the two largest randomized trials (15, 16). It was also the fixed end point provided in the majority of the observational trials. Hence, 28-day mortality end point was provided in 92% of patients included in interventional trials and in 65% of those included in observational trials. Admittedly, treatment effects may sometimes vary over time. Nevertheless, there was no indication that this occurred from the large randomized trial by De Backer et al (15) in which the RR of death was 1.19 (confidence interval, 0.98–1.44) at intensive care unit discharge (median time in intensive care unit, 5 days), 1.17 (confidence interval, 0.97–1.42) at 28 days, 1.06 (confidence interval, 0.86–1.31) at 6 months, and 1.15 (confidence interval, 0.91–1.46) at 1 year (with follow-up of 1036 patients up to that time point). Restricting the meta-analysis to the two trials that provided information on 28-day mortality (15, 16) provided a similar point estimate than when incorporating all interventional studies. Third, the influence of therapy on mortality beyond 28 days could not be assessed, but it is unlikely that the type of vasopressor agent had such a prolonged influence. The median time of exposure to vasopressors was only 2 days and difference in Kaplan-Meier curves was already noticed at approximately day 5, whereas the evolution was parallel thereafter (15, 16). Expanding the analysis to the longest estimate provided similar information. Fourth, we decided, *a priori*, to use the random effects method to aggregate results. We preferred to use this strategy to limit the weight of the two large trials because this model gives more weight to the results of smaller trials than the fixed-effect model (20). If anything, this favored the null hypothesis, as a fixed-effect analysis tends to give narrower confidence intervals than a random-effects analysis. Neverthe-

less, we observed a significant increase in risk of death with dopamine therapy in interventional trials. Fifth, the time of exposure in a randomized fashion to dopamine or norepinephrine was limited to a few hours in some of the randomized trials (25, 29, 30), and there was no mention of which vasopressor agent was used thereafter in these patients (patients may have received the alternate drug later on in their course). Any exposure to dopamine or norepinephrine may influence outcome and incorporating trials with short exposures in the analysis may limit the chance to disclose differences between the agents. Nevertheless, limiting the analysis to the three trials that ensured maximal exposure to trial drugs provided similar results. Finally, this study focused on patients with septic shock, which were a subgroup of patients in two of the trials (3, 15). It should not be considered as an intention-to-treat analysis. Expanding the analysis to the whole population of these trials gave similar results (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/A360>).

We chose to include observational trials even though these may be affected by undetected confounding factors, as illustrated by the considerable variability among the studies. Admittedly, also, with the exception of the trial of Boulain et al (12), these observational studies did not purely compare dopamine to norepinephrine. One agent (most often dopamine (3, 13) but norepinephrine in one study (11)) was isolated and compared to the other agents. Nevertheless, in most trials the alternate comparator was most commonly norepinephrine or dopamine, with other agents being used in a minority of cases. Acknowledging these limitations, the incorporation of observational trials provided an important message because the aggregate effects were of similar magnitude, supporting the use of observational trials to compute sample size for interventional trials.

The trial by Povoia et al (13) had to be excluded from the analysis. This exclusion had a statistical basis because this trial was identified as driving the heterogeneity of the results. One of the potential reasons for this heterogeneity compared to other studies may have been the unique way in which the results were analyzed by the authors; patients were identified either as receiving dopamine or not ($n = 231$) and as receiving norepinephrine or not ($n = 334$), which resulted in some patients being counted

twice because the total number of patients (n = 565) identified this way exceeded the number of patients in septic shock included in this study (n = 458). Data from patients receiving dopamine vs. patients not receiving dopamine (or patients receiving norepinephrine vs. patients not receiving norepinephrine), which would have led to the only meaningful comparison, were not available. It was not possible to include patients treated exclusively with norepinephrine or dopamine from this trial, because this would have induced a major bias. It has been shown that patients who remain hypotensive and require addition of norepinephrine to dopamine have a marked increase in risk of death compared to patients who can be treated by dopamine alone (28). Restricting analysis to patients who receive dopamine in isolation would, by definition, limit this group to the less severe cases, as illustrated by a 28-day survival rate of approximately 80% in these patients compared to 59% in all patients receiving dopamine, in isolation or combined with norepinephrine, in the trial by Povoá et al (13). Furthermore, even though this study (13) was relatively large, its relative weight in analysis was only 13% (and this was even overestimated because we had to count 565 patients for this trial instead of the 458 patients included), so we did not exclude one of the most important trials.

In summary, this systematic analysis shows that dopamine, compared to norepinephrine, is associated with a higher incidence of arrhythmias and with an increased risk of death in patients with septic shock.

REFERENCES

- Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066–1071
- Marchick MR, Kline JA, Jones AE: The significance of non-sustained hypotension in emergency department patients with sepsis. *Intensive Care Med* 2009; 35:1261–1264
- Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, et al: Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34:589–597
- van der Poll T, Coyle SM, Barbosa K, et al: Epinephrine inhibits tumor necrosis factor- α and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. *J Clin Invest* 1996; 97:713–719
- Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143
- Van den Berghe G, de Zegher F: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24:1580–1590
- Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27:639–660
- Vincent JL, International Sepsis Forum: Hemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001; 27:S80–S92
- Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004; 110:e82–e292
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34:17–60
- Martin C, Viviani X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
- Boulain T, Runge I, Bercault N, et al: Dopamine therapy in septic shock: Detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009; 24:575–582
- Povoá PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, et al: Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009; 37:410–416
- Mullner M, Urbanek B, Havel C, et al: Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003709
- De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789
- Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380
- Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al: Norepinephrine or dopamine for septic shock: A systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 2011
- Havel C, Arrich J, Losert H, et al: Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5:CD003709
- Higgins JPT, Green S: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2011; Version 5.1.0
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al: The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6:e1000100
- Higgins JP, Thompson SG: Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; 21:1539–1558
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al: Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315:629–634
- DerSimonian R, Laird N: Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7:177–188
- Hall LG, Oyen LJ, Taner CB, et al: Fixed-dose vasopressin compared with titrated dopamine and norepinephrine as initial vasopressor therapy for septic shock. *Pharmacotherapy* 2004; 24:1002–1012
- Mathur SM, Dhunna R, Chakraborty A: Comparison of dopamine and norepinephrine in the management of septic shock using impedance cardiography. *Ind J Crit Care Med* 2007; 11:186–191
- Morimatsu H, Singh K, Uchino S, et al: Early and exclusive use of norepinephrine in septic shock. *Resuscitation* 2004; 62:249–254
- Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103:1826–1831
- Levy B, Dusang B, Annane D, et al: Cardiovascular response to dopamine and early prediction of outcome. A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2005; 33:2172–2177
- Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303
- Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357

Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, Sander M, Spies C, Lefrant JY, De Backer D; FENICE Investigators and the ESICM Trial Group.

Fluid challenges in intensive care: the FENICE study : A global inception cohort study.

Intensive Care Med. 2015 Sep;41(9):1529-37 Impact Factor 7,21

Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettila V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, Sander M, Spies C, Lefrant JY, De Backer D; FENICE Investigators and the ESICM Trial Group.

Fluid challenges in intensive care: the FENICE study : A global inception cohort study.

Intensive Care Med. 2015 Sep;41(9):1529-37

ABSTRACT

INTRODUCCION

El Fluid Challenge (FC) es una de las terapias más utilizadas en pacientes en estado crítico y representa la piedra angular del manejo hemodinámico en unidades de cuidados intensivos. La Fluidoterapia esta asociada a claros beneficios asi como a daños iatrogénicos. Existen datos limitados en la literatura sobre la indicación, tipo, cantidad y velocidad de un FC en pacientes críticos . El objetivo principal fue evaluar cómo los médicos llevan a cabo los FCs en términos de tipo, volumen y velocidad de fluido administrado; el objetivo secundario fue evaluar las variables utilizadas para realizar un FC y comparar la proporción de pacientes que recibieron además mayor administración de fluidos en base a la respuesta al FC.

METODOS

Se trata de un estudio observacional realizado en unidades de cuidados intensivos en todo el mundo. Cada unidad participante recogio un máximo de 20 pacientes con al menos un FC.

RESULTADOS

2213 pacientes fueron incluidos y analizados en el estudio. La cantidad media [intervalo intercuartílico] de fluido administrado durante un FC fue de 500 ml (500-1000). El tiempo medio fue de 24 min (40-60 min), y el ritmo medio de infusión de FC era 1000 [500-1333] ml / h. La principal indicación para el FC fue la hipotensión en 1.211 (59%; IC del 57 a 61%). En el 43% (IC del 41 hasta 45%) de los casos o se utilizó ninguna variable hemodinámica. Los marcadores estáticos de precarga se utilizaron en 785 de 2.213 casos (36%, IC 34 a 37%). Los índices dinámicos de respuesta a la precarga se utilizaron en 483 de 2.213 casos (22%; IC del 20 a 24%). No se utilizó ninguna variable de seguridad para el FC en el 72% (IC 70-74 de%) de los casos. No hubo diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que recibieron otros líquidos después de la FC entre los que la respuesta al FC fue positivo, de resultado incierto o con una respuesta juzgada negativamente.

CONCLUSIONES

En la práctica actual la utilización y la evaluación del FC en pacientes críticos es altamente variable . La predicción de la respuesta a fluidos no se utiliza de manera rutinaria, los límites de seguridad se usan muy poco, y la información de los FCs fallidos anteriores no siempre se tiene en cuenta.



Maurizio Cecconi
Christoph Hofer
Jean-Louis Teboul
Ville Pettila
Erika Wilkman
Zsolt Molnar
Giorgio Della Rocca
Cesar Aldecoa
Antonio Artigas
Sameer Jog
Michael Sander
Claudia Spies
Jean-Yves Lefrant
Daniel De Backer
on behalf of the FENICE Investigators
and the ESICM Trial Group

Fluid challenges in intensive care: the FENICE study

A global inception cohort study

Received: 16 March 2015
Accepted: 27 April 2015
Published online: 11 July 2015
© The Author(s) 2015. This article is published with open access at Springerlink.com

Electronic supplementary material
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-015-3850-x) contains supplementary material, which is available to authorized users.

The FENICE investigators are listed in full in ESM 2 (National Coordinators) and ESM 4 (Steering Committee, Study Statistician, Study Coordinator and Local Investigators).

Trial registration: ClinicalTrials.Gov
NCT01787071.

M. Cecconi (✉) · on behalf of the FENICE Investigators and the ESICM Trial Group
Anaesthesia and Intensive Care, St George's Hospital and Medical School, London SW17 0QT, UK
e-mail: mcecconi@sgul.ac.uk
Tel.: 00442087253295

C. Hofer
Institute of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Triemli City Hospital

Zurich, Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zurich, Switzerland

J.-L. Teboul
Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Service de réanimation médicale, 78, rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

J.-L. Teboul
Faculté de médecine Paris-Sud, EA4533, University Paris-Sud, 63, rue Gabriel Péri, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

V. Pettila · E. Wilkman
Intensive Care Units, Department of Anesthesiology, Intensive Care Medicine and Pain Medicine, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland

Z. Molnar
Department of Anaesthesiology and Intensive Therapy, University of Szeged, Szeged, Hungary

G. Della Rocca
Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University Hospital, Medical School, University of Udine, P.le S. Maria della Misericordia, 33100 Udine, Italy

C. Aldecoa
Department of Anesthesiology and Surgical Critical Care, Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spain

A. Artigas
Critical Care Center, CIBER Enfermedades Respiratorias, Sabadell Hospital, Corporació Sanitaria Universitaria Parc Tauli, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain

S. Jog
Deenanath Mangeshkar Hospital and Research Center, Pune 411004, India

M. Sander · C. Spies
Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Charité University Medicine Berlin, Charité Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

J.-Y. Lefrant
Service des Réanimations, CHU Nîmes, Place du Professeur Robert Debré, 30029 Nîmes cedex 9, France

D. De Backer
Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium

D. De Backer
Department of Intensive Care, CHIREC Hospitals, Brussels, Belgium

Abstract Background: Fluid challenges (FCs) are one of the most commonly used therapies in critically ill patients and represent the cornerstone of hemodynamic management

in intensive care units. There are clear benefits and harms from fluid therapy. Limited data on the indication, type, amount and rate of an FC in critically ill patients exist in the literature. The primary aim was to evaluate how physicians conduct FCs in terms of type, volume, and rate of given fluid; the secondary aim was to evaluate variables used to trigger an FC and to compare the proportion of patients receiving further fluid administration based on the response to the FC.

Methods: This was an observational study conducted in ICUs around the world. Each participating unit entered a maximum of 20 patients with one

FC. Results: 2213 patients were enrolled and analyzed in the study. The median [interquartile range] amount of fluid given during an FC was 500 ml (500–1000). The median time was 24 min (40–60 min), and the median rate of FC was 1000 [500–1333] ml/h. The main indication for FC was hypotension in 1211 (59 %, CI 57–61 %). In 43 % (CI 41–45 %) of the cases no hemodynamic variable was used. Static markers of preload were used in 785 of 2213 cases (36 %, CI 34–37 %). Dynamic indices of preload responsiveness were used in 483 of 2213 cases (22 %, CI 20–24 %). No safety

variable for the FC was used in 72 % (CI 70–74 %) of the cases. There was no statistically significant difference in the proportion of patients who received further fluids after the FC between those with a positive, with an uncertain or with a negatively judged response. **Conclusions:** The current practice and evaluation of FC in critically ill patients are highly variable. Prediction of fluid responsiveness is not used routinely, safety limits are rarely used, and information from previous failed FCs is not always taken into account.

Introduction

Many liters of intravenous fluids are used per year to treat critically ill patients worldwide. Fluids are one of the most commonly used therapies in critically ill patients and represent the cornerstone of hemodynamic management in intensive care units (ICUs) [1]. The basic physiological target of administration of fluids is to improve tissue perfusion. Hemodynamic optimization with fluids has been shown to improve patient outcome when applied in the perioperative period and in the early phases of sepsis [1–4]. Timing of the intervention is important; in the context of shock, higher fluid administration in the first 3 h was associated with better outcome in a retrospective study [5]. On the other hand, liberal administration of fluids may lead to a positive fluid balance [6] which is independently associated with a poor outcome [7]. Accordingly, in patients with respiratory failure, once hemodynamically stable, fluid restriction is associated with earlier weaning from mechanical ventilation [8].

Altogether, it seems reasonable to give the needed amount of fluids when hemodynamically patients are unstable and to restrict fluids when they are stabilized. Such an approach makes physiological sense and in theory should bring better outcomes to the patients. Whereas in overt bleeding, fluids are often given without guidance with specific hemodynamic monitoring, in other conditions, when hypovolemia may be subtler or when the response to fluids is more variable, fluids may be given on the basis of monitoring their hemodynamic impact. This practice, the “fluid challenge” technique (FC) was proposed more than 30 years ago [9–11]. Over recent decades new techniques have been developed in order to monitor and predict the response to fluids. The roles of static markers of preload such as central venous pressure (CVP) and pulmonary artery occlusion pressure (PAOP)

have been questioned and dynamic indices of preload have been studied [12–14]. The use of dynamic indices is now recommended [4] but many technical limitations may preclude their use.

However, no data exist on the manner in which FCs are indicated and performed in critically ill patients around the globe. We conducted a multicenter international observational study aiming to evaluate the indications, current practice, and judgment of benefit of FCs in critical care settings. We hypothesized that there is an extensive variation in the current practice of FC.

Methods

This was an observational study conducted by the ESICM Trials Group (17–23 April 2013 or 23–29 May 2013) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT01787071). ICUs were able to enter the study in one of the 2 weeks. The possibility to choose between 2 weeks was chosen in order to compensate for differences in national holidays in different countries and therefore to maximize the recruitment of study units. IRB approval was obtained in each country and the local investigators were responsible to ensure that with local and national requirements were fulfilled. In most participating countries informed consent from the patient was waived owing to the observational study design. National coordinators and local investigators are listed in the electronic supplementary material (ESM).

We included all consecutive adult (18 years old and above) patients, up to a maximum of 20 per participating unit, in whom an FC was performed during a 1-week period. FC was defined as administration of any bolus of fluid (crystalloid or colloid) in less than 2 h. Administration of red blood cells or fresh frozen plasma was not considered as

an FC. The exclusion criteria were previous inclusion in the study, overt bleeding, and time of an FC exceeding 120 min. Only one FC, ideally the first, was considered for each patient. Only one FC per patient was recorded.

We collected data on patient demographics, indications for the FC, the type, amount, and rate of fluids administered, available hemodynamic variables, and judgment on the efficacy and safety of the FC. The case report form (CRF) is available in the ESM. Anonymous CRF data were uploaded by local investigators using a Web-based electronic CRF (Clinfile, Sevres, France). The data were stored securely in a server located in Brussels. All procedures regarding data management complied with the EU directive on data protection (95/46/EC).

Study aims

The primary aim of this study was to evaluate how physicians indicate FC.

The secondary aims were

- to evaluate the type, volume, and rate of fluid administered during an FC.
- to evaluate variables used to trigger/indicate an FC, and to judge the effect or safety of an FC.
- to compare the proportion of patients receiving further fluid administration based on the response to the fluid challenge, as judged by the bedside clinician after a fluid challenge.

Statistical analysis

Categorical variables are described as numbers (percentages) and continuous variables as mean (\pm standard deviation), if normally distributed, or median [interquartile range] if not normally distributed. The paired *t* test or Wilcoxon test was used to compare hemodynamic variables after the FC with baseline, when applicable. Proportions of patients were compared with χ^2 test and data presented as proportions and odd ratios. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant. We targeted a minimum of 100 study sites with a maximum of 20 FCs each and a minimum of 1000 patients.

Results

We included 2279 patients with an FC from 311 centers across 46 countries (ESM). Of those 2279, 66 patients were excluded from the analysis as a result of at least one exclusion criterion (see the study flow chart, Fig. 1 ESM). A total of 2213 patients were analyzed.

Data on demographic factors and concomitant treatment are presented in Table 1. The main diagnostic groups were sepsis ($n = 595$, 27.0 % [CI 25.2–28.9 %]), cardiac ($n = 454$, 20.6 % [CI 18.9–22.3 %]), and respiratory failure ($n = 238$, 10.8 % [CI 9.5–12.1 %]).

The median amount of fluid given during an FC was 500 ml [500–1000]. The median time was 24 min [40–60 min], and the median rate of fluid administration was 1000 [500–1333] ml/h. Crystalloids were the most used (in 74.0 % [CI 72.2–75.8 %] of the cases) including normal saline in 45.9 % [CI 25.2–28.9 %], and balanced solutions were used in 53.5 % [CI 51.4–55.6 %] of FCs (Table 2).

The main indication for fluid administration was hypotension in 1211 (58.7 % [CI 56.7–60.1 %]) of FCs. In 42.7 % [CI 40.6–44.8 %] of the cases no hemodynamic variable was used to predict fluid responsiveness. Static markers of preload were used in 785 of 2213 cases (35.5 % [CI 33.5–37.5 %]). In 572 of 785 of these cases (89.9 % [CI 87.8–92.0 %]) CVP was the leading variable used (25.8 % [CI 24.0–27.6 %] of all FCs). Dynamic indices of preload responsiveness were used in 483 of 2213 cases (21.9 % [CI 20.2–23.6 %]). In 238 of those 483 cases (49.3 % [CI 44.8–53.8 %]) passive leg raising (PLR) was the leading variable (10.7 % [CI 9.4–12.0 %] of all FCs) (Table 3).

The response to fluid administration was judged as positive in 1544 of 2213 (69.8 % [CI 67.9–71.7 %]) of the FCs, most often as an increase in arterial blood pressure (1039 of 1544, 67.3 % [CI 65.0–69.7 %]). No safety variable for the FC was used in 72.0 % [CI 70.1–73.9 %] of the cases. When used, CVP was the most common variable (57 %). Further fluids were administered in 1050 of 2213 (49.8 % [CI 47.7–51.9 %]) of the cases. The proportion of patients who received further fluids after was similar in patients with a positive (47.9 ± 2.5 %), with an uncertain [52.4 ± 7.1 %, OR 0.94 (0.76–1.16)] or with a negatively judged response to FC [49.4 ± 6.6 %, OR 0.83 (0.62–1.13)] ($p = 0.46$ by χ^2 test) (Fig. 1).

Discussion

The two major findings of this large global multicenter observational study comprising 2213 patients are first a significant variability in the conduction of FC and second the fact that the response to the initial FC does not have an impact when prescribing further fluid administration. These findings were observed in critically ill patients all around the world. All aspects of the FC, the type, volume, and rate of given fluids, and more importantly the indication, evaluation of possible benefit, and safety variables used varied significantly. It is possible that some of the

Table 1 Baseline characteristics and concomitant treatments in critically ill patients (*N* = 2213)

Age (years)	63 ± 16
Female sex	824 (37.3 [35.3–39.3])
Reason for admission to ICU [<i>n</i> (%)]	
Medical	962 (43.5 [41.4–45.6])
Surgical	691 (31.2 [29.3–33.1])
Emergency surgical	548 (24.8 [23.0–26.6])
Main diagnosis	
Sepsis	595 (27.0 [25.2–28.9])
Cardiac	454 (20.6 [18.9–22.3])
Respiratory	238 (10.8 [9.5–12.1])
Neurologic	180 (8.2 [7.1–9.3])
Trauma	141 (6.4 [5.4–7.4])
Intoxication	41 (1.9 [1.3–2.5])
Other	558 (25.3 [23.5–27.1])
SOFA score	7 [4–10]
Physiological variables	
HR (bpm)	95 ± 24
MAP (mmHg)	70 ± 16
CVP (mmHg)	8 ± 5
Urine output (ml/h)	40 [20–80]
Fluid balance previous 24 h (ml)	2698 [1500–3945]
Lactate (mmol/L)	1.8 [1.1–2.9]
Vasopressor/inotropic agents	
Dopamine (<i>n</i> (%); µg/kg min)	91 (4); 5 [4–10]
Norepinephrine (<i>n</i> (%); µg/kg min)	903 (41); 0.16 [0.07–0.34]
Epinephrine (<i>n</i> (%); µg/kg min)	74 (3); 0.1 [0.03–0.30]
Dobutamine (<i>n</i> (%); µg/kg min)	159 (7); 4 [3–5]
Mechanical ventilation, <i>n</i> (%) of 2172	
None	736 (33.8 [31.8–35.8])
Noninvasive ventilation	64 (2.9 [2.2–3.6])
Invasive mechanical ventilation	1372 (63.1 [61.1–65.1])
Characteristics of patients under invasive mechanical ventilation <i>n</i> (%) of 1372	
Sedation present	927 (67.6 [65.1–70.1])
Spontaneous ventilation included	602 (43.8 [41.2–46.4])
Renal replacement therapy, <i>n</i> (%) of 2087	
None	1930 (92.5 [91.4–93.6])
Dialysis	58 (2.8 [2.1–3.5])
Hemofiltration	99 (4.7 [3.8–5.6])

Qualitative data are given as absolute number (percentage); quantitative data are given as median value [interquartile range]

HR heart rate, MAP mean arterial pressure, CVP central venous pressure, CVVH continuous veno-venous hemofiltration

variability may be explained by variables not collected in our study, such as unit policies and protocols.

While we recorded only one FC per patient, we also recorded the decision for further fluid administration post FC. When looking at the response to fluid administration, investigators found a positive response only in seven cases out of ten. However, further fluids were given in comparable proportions of patients despite the initial response. If an FC is used to look at a dynamic response and to decide whether further fluids may be administered safely, one would expect that further fluids should be administered only in patients with a positive initial response. In our study the response to the initial fluid challenge made no difference to the decision for further fluid administration. This behavior seems to be harmful and highlights a huge need for education.

This huge variability in the current practice regarding an FC may reflect the presence of controversies in current guidelines. In the Surviving Sepsis Guidelines fluids are

recommended in the very early phase of hemodynamic resuscitation of patients with severe sepsis [15]. In this case a fluid bolus is considered as administration of fluids of 30 ml/kg. In high-risk surgical patients fluid challenges are often given in smaller amounts [11]. In the perioperative setting there are guidelines covering the administration of fluids recommending the use of fluids for stroke volume optimization [16]. While it is true that different conditions may require different techniques, our data show extensive variability even within the same clinical condition.

Simple clinical signs led to FC in more than 80 % patients (hypotension, 58.7 %; oliguria, 18 %; or weaning of vasopressors, 7.1 %). Of note, markers of inadequate tissue perfusion such as lactate or skin mottling were used as an indication for an FC only in less than 8 % of the cases. This seems paradoxical since fluids are mostly indicated to increase cardiac output [11, 17, 18] and tissue perfusion [19]. Moreover, some studies focused on microcirculation clearly showed that clinical signs cannot predict microcirculatory

Table 2 Fluid challenge ($N = 2213$) characteristics

Volume (ml), median [IQR]	500 [500–999]		
Rate (ml/h), median [IQR]	1000 [500–1333]		
Type of fluids	<i>n</i>	% Of category	% All fluids
Crystalloids	1713		74.3 [72.5–76.1]
NaCl 0.9 %	786	45.9 [43.5–48.3]	34.1 [32.1–36.1]
Balanced	916	53.5 [51.1–55.9]	39.8 [37.8–41.8]
G5 % DW	4	0.2 [0.0–0.4]	0.2 [0.0–0.4]
G5 % NaCl 0.45 %	7	0.4 [0.1–0.7]	0.3 [0.1–0.5]
Colloids	591		25.6 [23.8–27.4]
HES	249	42.1 [38.1–46.1]	10.8 [9.5–12.1]
Albumin 4–5 %	101	17.1 [14.1–20.1]	4.3 [3.5–5.2]
Gelatin	203	34.3 [30.5–38.1]	8.8 [7.6–10.0]
Dextran	13	2.2 [1.0–3.4]	0.5 [0.2–0.8]
Albumin 20 %	25	4.2 [2.6–5.8]	1.1 [0.7–1.5]

NaCl saline, balanced crystalloids with chloride concentration lower than saline (i.e., Plasma Lyte, Hartman's), G5 % glucose 5 %, DW dextrose in water, HES hydroxyethyl starch

Table 3 Indications and variables used to predict fluid responsiveness ($N = 2213$)

Indication	<i>n</i> (%)		
Hypotension	1211 (58.7 [56.7–60.8])		
Weaning vasopressor	146 (7.1 [6.0–8.2])		
Cardiac output	62 (3.0 [2.3–3.7])		
Oliguria	372 (18.0 [16.4–19.6])		
Skin mottling	36 (1.7 [1.2–2.2])		
Lactate	128 (6.2 [5.2–7.2])		
SvO ₂ /ScvO ₂	10 (0.5 [0.2–0.8])		
SVV/PPV	37 (1.8 [1.3–2.4])		
CVP/PAOP	60 (2.9 [2.2–3.6])		
Hemodynamic variable used to predict fluid responsiveness	<i>n</i>	% Of category	% All
No variable used	945		42.7 [40.6–44.8]
Any variable used	1268		57.3 [55.2–59.4]
Static	785		35.5 [33.5–37.5]
CVP	572	89.9 [87.8–92.0]	25.8 [24.0–27.6]
PAOP	31	4.9 [3.4–6.4]	1.4 [0.9–1.9]
GEDVI	33	5.2 [3.6–6.8]	1.5 [1.0–2.0]
Other	149	23.4 [20.4–26.4]	6.7 [5.7–7.8]
Dynamic	483		21.9 [20.2–23.6]
PPV	88	18.2 [14.8–21.6]	4.0 [3.2–4.8]
SVV	88	18.2 [14.8–21.6]	4.0 [3.2–4.8]
PPV + SVV	24	5.0 [3.1–6.9]	1.1 [0.7–1.5]
PLR	238	49.3 [44.8–53.8]	10.7 [9.4–12.0]
Echo variables	45	9.3 [6.7–11.9]	2.0 [1.4–2.6]

SvO₂ mixed venous oxygen saturation, ScvO₂ central venous oxygen saturation, SVV stroke volume variation, PPV pulse pressure variation, CVP central venous pressure, PAOP pulmonary artery

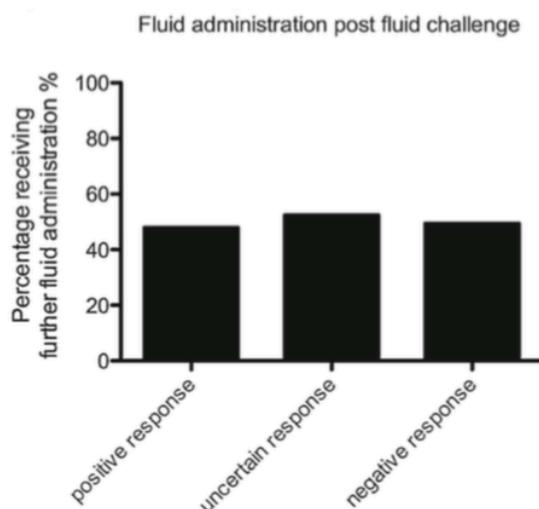
occlusion pressure, GEDVI global end diastolic volume, PLR passive leg raising, Echo echocardiography

impairment [20] and that improving MAP and diuresis is not sufficient for improving patient outcome [21–23].

These findings are in line with the ones published by Boulain and coauthors [24]. In their study, limited to ICUs in France, low blood pressure and low urine output were the most used triggers for fluid administration. The wider scope of our study demonstrates that this is common practice around the globe. It is interesting that so much attention is paid to the blood pressure at the bedside. This variable is the most used both for triggering and assessing the response to an FC. It is possible that the goal

of many clinicians is the one of increasing BP with an FC. On the other hand it is possible that arterial blood pressure was used as a surrogate of cardiac output (CO). This seems common practice despite the known limitations of this variable when used to estimate CO. The increase in arterial pressure during an FC for instance is variable and depends on vascular tone and arterial elastance [25]. In patients increasing their CO in response to fluids, arterial blood pressure increases only in those with high arterial elastance [26, 27]. In summary, while fluids are mostly indicated to increase cardiac output [11, 17, 18] and tissue

Fig. 1 Further fluid administration post fluid challenge



Further fluid administration – n (%)	1050 (47.4 ± 2.5)	
with an initial positive response n (%) OR	739 (47.9 ± 2.5)	Ref
with an initial negative response n (%) OR	212 (49.4 ± 6.6)	OR 0.94 (0.76-1.16)
with an initial uncertain response n (%) OR	99 (52.4 ± 7.1)	OR 0.83 (0.62-1.13)

perfusion [19] and not to just to increase blood pressure, at the bedside clinicians rely heavily on this variable both to predict and assess fluid responsiveness (Table 4).

Importantly, in almost half of the patients no hemodynamic variable was used to predict fluid responsiveness—and if used CVP was used most often. This is interesting considering that the CVP is a poor variable to predict fluid responsiveness [12, 14, 28].

The use of dynamic indices of preload was infrequent in our study. Cyclical changes in stroke volume (stroke volume variation, SVV) and pulse pressure (pulse pressure variation, PPV) during mechanical ventilation have been shown to predict fluid responsiveness with high sensitivity and specificity [29]. However, one of the limitations is that the patient has to be in controlled ventilation with tidal volumes equal to or higher than 8 ml/kg of ideal body weight [30], and with no arrhythmias. It is possible that the limited use of these three dynamic indices (in total 9 % of patients) was influenced by a high prevalence of patients with preserved spontaneous breathing activity. Another possible explanation is that we encouraged investigators to look at the first fluid challenge in our study. In this case flow monitors may have not have been in place yet. In this scenario though, we would have expected a more prevalent use of echocardiography. Of note, this was used to indicate FC in only 2 % of the patients.

Passive leg rising is a maneuver that produces an autologous fluid challenge by shifting venous blood from the legs to the intrathoracic compartment. The response

measured by a flow monitor is able to predict the response to a fluid challenge. This has been studied and validated with different flow monitors. With a lower degree of accuracy with respect to cardiac output and stroke volume, blood pressure monitoring could be used for this technique, too [31]. Considering that an increase in blood pressure was used as the positive indicator of a fluid challenge in two-thirds of the cases, our data suggest that arterial pressure is the hemodynamic variable on which the majority of clinicians focus. Hypotension and weaning of vasopressor were the main indications to give an FC and the response in arterial pressure was the most used one for evaluation of possible benefit.

Our findings highlight a possible safety problem. Half of the patients with a negative response received further fluids. Of note, in three out four cases no safety limits were used at all. While CVP is a poor marker of preload and fluid responsiveness, it is one of the regulating functions of the venous return and a raise in CVP may be used as a safety limit [9, 32–34]. Given this finding and that patients received further fluids despite no response to the initial FC, the current practice and evaluation of FC and fluid administration in critically ill patients seems to be arbitrary, not evidence-based and possibly harmful.

We also found a high variability in the type of fluid used with higher use of crystalloids compared to colloids. It is difficult to interpret these results, since this study was performed during a time of high debate among intensive care clinicians following the publication of large

Table 4 Judged response to fluid challenge

Response classification [no. (%) of 2162]	
Negative response	429 (19.8 [18.1–21.5])
Positive response	1544 (71.4 [69.5–71.4])
Uncertain	189 (8.7 [7.5–9.9])
Variable use to evaluate response [no. (%) of 1544 with positive response]	
Increase in BP	1039 (67.3 [65.0–69.7])
Decrease vasopressors	56 (3.6 [2.7–4.5])
Increase in CO	174 (11.3 [9.7–12.9])
Increase in SV	100 (6.5 [5.3–7.7])
Decrease in HR	374 (24.2 [22.1–26.3])
Urine output	590 (38.2 [35.8–40.6])
Lactate	281 (18.2 [16.3–20.1])
Skin perfusion	128 (8.3 [6.9–9.7])
Mental state	40 (2.6 [1.8–3.4])
ScvO ₂ /SvO ₂	77 (5.0 [3.9–6.1])
SVV/PPV	110 (7.1 [5.8–8.4])
CVP/PAOP	256 (16.6 [14.7–18.5])
Other	132 (8.5 [7.1–9.9])
Safety limit used [no. (%) of 2213]	577 (27.9 [25.7–30.1])
Variable used in the safety limit group [no. (%) of 577]	
CVP	329 (57.0 [53.0–61.0])
PAOP	39 (6.7 [4.7–8.8])
GEDVI	11 (1.9 [4.7–8.8])
EVLWI	28 (4.9 [3.1–6.7])
SpO ₂ /SaO ₂	105 (18.2 [15.1–21.35])
CO	8 (1.4 [0.4–2.4])
SVV/PPV	80 (13.9 [11.1–16.7])
Other	120 (20.8 [17.5–24.1])

BP blood pressure, CO cardiac output, SV stroke volume, HR heart rate, SvO₂ mixed venous oxygen saturation, ScvO₂ central venous oxygen saturation, SVV stroke volume variation, PPV pulse pressure variation, CVP central venous pressure, PAOP pulmonary artery occlusion pressure, GEDVI global end diastolic volume, EVLWI extravascular lung water index

randomized controlled trials advocating the use of crystalloids versus colloids [1, 35–38].

Our study has some obvious strengths. First, to the best of our knowledge this study is the largest prospective observational study investigating FCs in critically ill patients and thus provides a reasonably exact estimate of the current practice of the FCs given. Second, the international multicenter design limiting the cases from individual sites increases its external validity. However, there are several limitations of our study to be considered. First, we recorded only when FCs were given and not when FCs were not given. Thus, in practice we may have underestimated the times when variables used to predict fluid responsiveness were used. Second, we encouraged investigators to record data on the first fluid challenge, which may have several implications. At early stages, a positive response to fluids is more likely and patients are often less invasively monitored. Studying patients at later stages may have yielded different results. Third, we allowed a wide range of options (volume, type of fluid, first or subsequent FC) to be recorded during an FC. It is possible that some investigators considered an FC what would be normally defined a more sustained volume expansion.

We conclude that the current practice and evaluation of FC in critically ill patients seems to be arbitrary. While not demonstrable in this observational study, this practice does not seem evidence-based and could be harmful.

Our findings highlight an urgent need for more educational activities and more research to assess whether a more standardized approach to a fluid challenge could lead to better patient-centered outcomes.

Conflicts of interest Antonio Artigas is a scientific advisor of B. Braun and Ferrer, received a restricted research grant from Grifols and Pulsion, and is an invited speaker of Grifols. Michael Sander received financial support from Masimo, Pulsion, Edwards Lifesciences, and Maquet. Jean-Louis Teboul is a member of the medical advisory board of Pulsion. The other authors declare no conflict of interest.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

References

1. Myburgh JA, Mythen MG (2013) Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 369:2462–2463
2. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A (2011) A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 112:1392–1402
3. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, Hamilton M, Rhodes A (2013) Clinical review: goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 17:209
4. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40:1795–1815
5. Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R (2014) Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest* 146:908–915
6. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, Sepsis Occurrence In Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators (2008) A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 12:R74
7. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, Laurila JJ, Mildh L, Reinikainen M, Lund V, Parviainen I, Pettila V, Group FS (2012) Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 16:R197
8. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF Jr, Hite RD, Harabin AL (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
9. Weil MH, Henning RJ (1979) New concepts in the diagnosis and fluid treatment of circulatory shock. Thirteenth annual Becton, Dickinson and Company Oscar Schwidetsky Memorial Lecture. *Anesth Analg* 58:124–132
10. Vincent JL, Weil MH (2006) Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 34:1333–1337
11. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A (2011) What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care* 17:290–295
12. Marik PE, Baram M, Vahid B (2008) Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven maids. *Chest* 134:172–178
13. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A (2009) Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 37:2642–2647
14. Marik PE, Cavallazzi R (2013) Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 41:1774–1781
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R, Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165–228
16. Knott A, Pathak S, McGrath JS, Kennedy R, Horgan A, Mythen M, Carter F, Francis NK (2012) Consensus views on implementation and measurement of enhanced recovery after surgery in England: Delphi study. *BMJ Open*. doi: [10.1136/bmjopen-2012-001878](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001878)
17. Silva E, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (2004) Effects of fluid challenge on gastric mucosal PCO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 30:423–429
18. Cecconi M, Reynolds TE, Al-Subaie N, Rhodes A (2007) Haemodynamic monitoring in acute heart failure. *Heart Fail Rev* 12:105–111
19. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, Chierigo ML, Silva TO, Fonseca A, Vincent JL, De Backer D (2010) Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:949–955
20. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL (2004) Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:1825–1831
21. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–1377
22. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, Willemsen SP, Bakker J (2010) Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:752–761
23. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, Emergency Medicine Shock Research Network I (2010) Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 303:739–746
24. Boulain T, Boisrame-Helms J, Ehrmann S, Lascarrou JB, Bougle A, Chiche A, Lakhal K, Gaudry S, Perbet S, Desachy A, Cabasson S, Geneau I, Courouble P, Clavieras N, Massanet PL, Bellec F, Falquet Y, Reminiac F, Vignon P, Dequin PF, Meziani F (2015) Volume expansion in the first 4 days of shock: a prospective multicentre study in 19 French intensive care units. *Intensive Care Med* 41:248–256
25. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, De Backer D, Vincent JL (2012) Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 38:422–428
26. Cecconi M, Monge Garcia MI, Gracia Romero M, Mellinshoff J, Caliendo F, Grounds RM, Rhodes A (2014) The use of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients to assess dynamic arterial elastance and to predict arterial pressure response to fluid administration. *Anesth Analg* 120:76–84
27. Monge Garcia MI, Gil Cano A, Gracia Romero M (2011) Dynamic arterial elastance to predict arterial pressure response to volume loading in preload-dependent patients. *Crit Care* 15:R15
28. Cecconi M, Aya HD (2014) Central venous pressure cannot predict fluid-responsiveness. *Evid Based Med* 19:63

-
29. Monnet X, Teboul JL (2013) Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 17:217
30. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL (2005) Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 31:517–523
31. Monnet X, Rienzo M, Osman D, Anguel N, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL (2006) Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 34:1402–1407
32. Cecconi M, Aya HD, Geisen M, Ebm C, Fletcher N, Grounds RM, Rhodes A (2013) Changes in the mean systemic filling pressure during a fluid challenge in postsurgical intensive care patients. *Intensive Care Med* 39:1299–1305
33. Guyton AC, Richardson TQ, Langston JB (1964) Regulation of cardiac output and venous return. *Clin Anesth* 3:1–34
34. Berlin DA, Bakker J (2014) Understanding venous return. *Intensive Care Med* 40:1564–1566
35. Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S (2013) Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 39:558–568
36. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA (2012) Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 367:1901–1911
37. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, Moller MH, Elkjaer JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Soejensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjaeldgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Moller TP, Winkel P, Wetterslev J (2012) Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 367:124–134
38. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, Beale R, Hartog CS (2012) Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med* 38:368–383

Pestaña D, Espinosa E, Eden A, Nájera D, Collar L, Aldecoa C, Higuera E, Escribano S, Bystritski D, Pascual J, Fernández-Garijo P, de Prada B, Muriel A, Pizov R.

Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery).

Anesth Analg. 2014 Sep;119(3):579-87. Impact Factor 3,47

Pestaña D, Espinosa E, Eden A, Nájera D, Collar L, Aldecoa C, Higuera E, Escribano S, Bystritski D, Pascual J, Fernández-Garijo P, de Prada B, Muriel A, Pizov R.

Perioperative goal-directed hemodynamic optimization using noninvasive cardiac output monitoring in major abdominal surgery: a prospective, randomized, multicenter, pragmatic trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed thERapy in Major Abdominal Surgery).

Anesth Analg. 2014 Sep;119(3):579-87.

ABSTRACT

INTRODUCCION

En este estudio, nuestro objetivo fue determinar si un protocolo hemodinámico perioperatorio basado en la monitorización del gasto cardíaco no invasivo disminuye la incidencia de complicaciones postoperatorias y la duración de la estancia hospitalaria en los pacientes de cirugía abdominal mayor que requieren ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los objetivos secundarios fueron el tiempo para la recuperación del peristaltismo y la incidencia de infección de la herida, de fugas anastomóticas, y la mortalidad.

METODOS

Se realizó un ensayo clínico aleatorio en 6 hospitales de tercer nivel. Se admitieron en el estudio ciento cuarenta y dos pacientes adultos programados para cirugía abierta colorrectal, gastrectomía o resección del intestino delgado. Se comparó un protocolo hemodinámico incluyendo la administración de líquidos y fármacos vasoactivos sobre la base de la presión arterial sanguínea, el índice cardíaco, y la respuesta del volumen sistólico con la práctica habitual. Los pacientes se siguieron hasta el alta hospitalaria (determinado por un cirujano ciego al estudio) o hasta el fallecimiento. En contraste con estudios anteriores, se diseñó un ensayo pragmático (en comparación con los ensayos explicativos) para imitar la práctica real y obtener la máxima validez externa para el estudio.

RESULTADOS

La administración de líquidos fue similar excepto por el número de bolos de coloide ($2,4 \pm 1,8$ [tratado] frente a $1,3 \pm 1,4$ [control]; $p < 0,001$) y las unidades de concentrados de hematíes ($0,6 \pm 1,3$ [tratado] frente a $0,2 \pm 0,6$ [Control]; $P = 0,019$). La dobutamina fue utilizada en un 25% (intraoperatoriamente) y un 19,4% (después de la operación) de los pacientes tratados frente a un 1,4% y 0% en el grupo control ($P < 0,001$). Hemos observado una reducción en la tasa de reoperaciones en el grupo tratado (5,6% frente a 15,7%; $P = 0,049$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las complicaciones generales (40% vs 41%; riesgo relativo 0,99 [0,67-1,44]; $p = 0,397$),

duración de la estancia (11,5 [8-15] frente a 10,5 [8-16]; $P = 0,874$), tiempo hasta el primer ruido intestinal (62 horas [40-76] vs 72 horas [48-96]; $p = 0,180$), infección de la herida (7 vs 14, $p = 0,085$), fugas anastomóticas (2 vs 5; $P = 0,23$), o la mortalidad (4,2% vs 5,7%; $P = 0,67$).

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio pragmático indican que un protocolo hemodinámico perioperatorio en cirugía abdominal mayor guiado por un monitor no invasivo de gasto cardíaco no se asoció con una disminución en la incidencia de complicaciones generales o duración de la estancia.

Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Optimization Using Noninvasive Cardiac Output Monitoring in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Multicenter, Pragmatic Trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed thErapy in Major Abdominal Surgery)

David Pestaña, PhD,* Elena Espinosa, PhD,† Arie Eden, MD,‡ Diana Nájera, MD,* Luis Collar, MD,§ César Aldecoa, MD,|| Eva Higuera, MD,¶ Soledad Escribano, MD,† Dmitri Bystritski, MD,‡ Javier Pascual, PhD,§ Pilar Fernández-Garjón, MD,|| Blanca de Prada, MD,¶ Alfonso Muriel, # and Reuven Pizov, MD‡

BACKGROUND: In this study, our objective was to determine whether a perioperative hemodynamic protocol based on noninvasive cardiac output monitoring decreases the incidence of postoperative complications and hospital length of stay in major abdominal surgery patients requiring intensive care unit admission. Secondary objectives were the time to peristalsis recovery and the incidence of wound infection, anastomotic leaks, and mortality.

METHODS: A randomized clinical trial was conducted in 6 tertiary hospitals. One hundred forty-two adult patients scheduled for open colorectal surgery, gastrectomy, or small bowel resection were enrolled. A hemodynamic protocol including fluid administration and vasoactive drugs based on arterial blood pressure, cardiac index, and stroke volume response was compared with standard practice. Patients were followed until hospital discharge (determined by a surgeon blinded to the study) or death. In contrast to previous studies, we designed a pragmatic trial (as opposed to explanatory trials) to mimic real practice and obtain maximal external validity for the study.

RESULTS: Fluid administration was similar except for the number of colloid boluses (2.4 ± 1.8 [treated] vs 1.3 ± 1.4 [control]; $P < 0.001$) and packed red blood cell units (0.6 ± 1.3 [treated] vs 0.2 ± 0.6 [control]; $P = 0.019$). Dobutamine was used in 25% (intraoperatively) and 19.4% (postoperatively) of the treated patients versus 1.4% and 0% in the control group ($P < 0.001$). We have observed a reduction in reoperations in the treated group (5.6% vs 15.7%; $P = 0.049$). However, no significant differences were observed in overall complications (40% vs 41%; relative risk 0.99 [0.67–1.44]; $P = 0.397$), length of stay (11.5 [8–15] vs 10.5 [8–16]; $P = 0.874$), time to first flatus (62 hours [40–76] vs 72 hours [48–96]; $P = 0.180$), wound infection (7 vs 14; $P = 0.085$), anastomotic leaks (2 vs 5; $P = 0.23$), or mortality (4.2% vs 5.7%; $P = 0.67$).

CONCLUSIONS: The results of our pragmatic study indicate that a perioperative hemodynamic protocol guided by a noninvasive cardiac output monitor was not associated with a decrease in the incidence of overall complications or length of stay in major abdominal surgery. (*Anesth Analg* 2014;119:579–87)

From the *Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; †Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, Spain; ‡Departments of Anesthesiology, Critical Care, and Pain Medicine, Carmel Lady Davis Medical Center and the Bruce Rappaport Faculty of Medicine, The Technion, Haifa, Israel; §Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital General, Ciudad Real, Spain; ||Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, Spain; ¶Department of Anesthesiology and Critical Care, Complejo Asistencial Universitario, León, Spain; and #Clinical Biostatistics Unit, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, CIBERESP, Madrid, Spain.

David Pestaña, PhD, is currently affiliated with Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, Spain.

Accepted for publication March 27, 2014.

Funding: The monitors and the electrode stickers required for the study were provided by Cheetah Medical. None of the investigators received any eco-

Copyright © 2014 International Anesthesia Research Society
DOI: 10.1213/ANE.0000000000000295

Fast-track surgery is a multimodal approach involving surgeons, anesthesiologists, nurses, and physical therapists that focuses on enhancing recovery and reducing morbidity by implementing evidence in different

nommic wages or compensation for the study or has any personal relationship or interest relevant to the subject matter of the manuscript.

The authors declare no conflicts of interest.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (www.anesthesia-analgia.org).

Reprints will not be available from the authors.

Address correspondence to David Pestaña, PhD, Servicio de Anestesia-Reanimación, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. de Colmenar Viejo km 9, 28034 Madrid, Spain. Address e-mail to david.pestana@salud.madrid.org; dpestanalag@hotmail.com

fields of perioperative care.¹ Many aspects of surgical care, including anesthesia, analgesia, reduction of surgical stress, temperature control, nutrition, minimally invasive surgery, and others, have shown to improve outcome¹ and are included in the Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) pathway. Perioperative fluid management, individualized goal-directed therapy (GDT), and cardiovascular optimization have received increased interest recently. The choice between liberal versus restrictive perioperative fluid therapy²⁻⁷ and the type of fluid used^{3,8} have been debated. Liberal and restrictive intravascular volume regimens are not well-defined, so patients can be assigned to different groups depending on the study design.⁶ The use of GDT for intravascular volume replacement has been proposed with inconclusive results.⁹⁻¹² Some studies have included the use of vasoactive drugs in the hemodynamic protocol mostly showing beneficial effects.¹³⁻²⁰ Cardiovascular optimization has been achieved using different hemodynamic goals.^{9-15,17-21} Most of these studies have been performed during the intraoperative period,^{9-12,15,17} and only a few have analyzed the immediate postoperative^{16,18} or perioperative (including surgery and the first postoperative 24 hours) periods.^{13,14,19,20} All these studies share the need for invasive monitoring: esophageal probe,^{9,11} arterial catheter,^{10,12,15-18} or a pulmonary artery catheter.^{13,14,19,20} Several meta-analyses have concluded that hemodynamic optimization improves outcome in high-risk surgical patients,^{8,22,23} and all forms of monitoring appear to be effective. However, most of the studies are single-center, unblinded, include a small number of patients, and the presence of significant heterogeneity and inconsistency limits the strength of the evidence. Besides, the lack of benefits observed in some studies including a large multicenter trial casts doubts on the generalization of this approach.^{1,14,16}

The NICOM™ (Cheetah Medical, Washington, DE) is a noninvasive cardiac output monitoring device based on chest bioimpedance that has been validated in clinical practice.^{24,25} The NICOM requires the connection of 4 double-electrode stickers symmetrically placed on the thorax. The upper electrode pair delivers a small alternating current, and the lower pair analyzes the variation in the frequency spectra of the delivered current (bioimpedance). The time delay between the applied current and the measured voltage ("phase shift") is correlated with cardiac stroke volume and allows the monitoring of cardiac output.

We analyzed in a randomized controlled trial whether a perioperative GDT based on noninvasive hemodynamic monitoring aiming at the optimization of arterial blood pressure and cardiac output is associated with a decrease in hospital length of stay (LOS) and the incidence of postoperative complications in major abdominal surgery patients requiring postoperative intensive care unit (ICU) admission compared with standard practice. Our secondary objectives were the time to peristalsis recovery (first flatus) and the incidence of wound infection, anastomotic leaks, and hospital mortality.

METHODS

This randomized, multicenter clinical trial (clinicaltrials.gov Identifier: NCT01217151) was conducted in 6 tertiary hospitals (5 in Spain and 1 in Israel) between January 2011 and

August 2012. During the study, none of the hospitals was following the ERAS pathway. The study was approved by the local ethics committee of each participating center, and all patients gave their signed informed consent. Patients were followed until hospital discharge (determined by a surgeon not involved in the study) or death.

Study Participants

Adult patients scheduled for open colorectal surgery, gastrectomy, or small bowel resection were eligible for the study. Patients were excluded if not requiring ICU admission or in case of laparoscopic or emergency surgery, abdominal procedures not related to the above mentioned, intra-abdominal infection, life expectancy <60 days, and disseminated malignancy. ICU admission was decided based on local standard protocols.

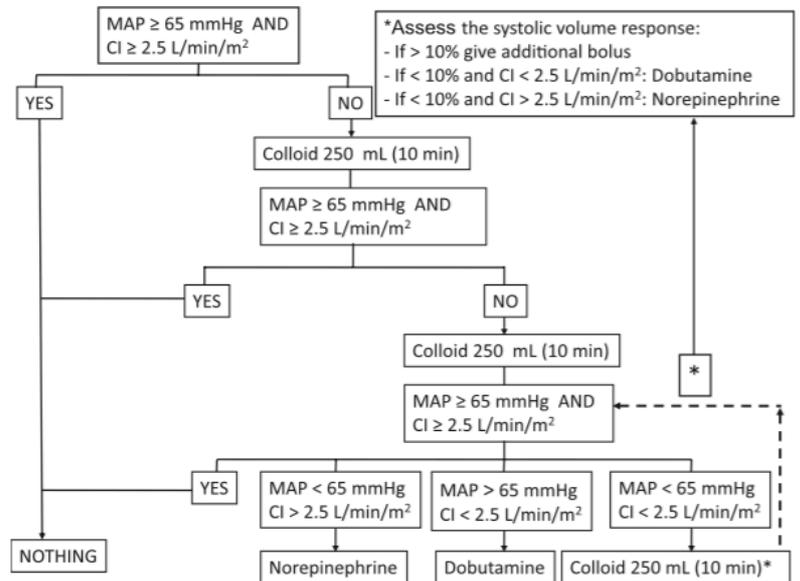
Study Design

Patients were screened for eligibility by a member of the research team. Patients meeting inclusion criteria were randomized (ratio 1:1, stratified by center) and assigned to GDT or control groups by computer-generated random sequence. The assignment of study groups was placed in serially numbered opaque envelopes. Patient characteristics and clinical data, including ASA physical status and the Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of Mortality and morbidity (P-POSSUM)²⁶ to adjust surgical risk, were recorded. The use of bowel clearance procedures and the amount of fluids administered in the 12-hour period before surgery were also registered.

In the control group, hemodynamic management was performed according to the institution's standard of care, using fluids and vasoactive drugs at the discretion of the anesthesiologist, and the ICU specialist. In the GDT group, hemodynamic management followed a protocol aiming at maintaining both a mean arterial blood pressure (MAP) ≥ 65 mm Hg and a cardiac index (CI) ≥ 2.5 L/min/m² (intra- and postoperatively; Fig. 1). Measurement of noninvasive cardiac output was initiated before the induction of anesthesia. For intravascular volume replacement, crystalloids (lactated Ringer's solution or saline 0.9%) were infused following standard procedures according to the anesthesiologist or ICU specialist. Both the MAP and the CI were assessed every 5 minutes, and volume boluses (250 mL colloid in 10 minutes, starch or gelatin following local practice) and/or vasoactive drugs (dobutamine, norepinephrine) were added as necessary to achieve the hemodynamic goals. The protocol was instituted after the induction of anesthesia and continued for 24 hours after ICU admission.

In all cases, the anesthetic procedure, including the placement of an epidural catheter, was decided by the responsible anesthesiologist. Packed red blood cells were administered at the discretion of the anesthesiologist (our perioperative care protocol only suggested to use a hemoglobin level of 7 g/dL as a threshold for healthy patients and 9 g/dL in patients with pulmonary or cardiac disease). Patients' lungs were ventilated (FiO₂ ≥ 0.5) with a tidal volume of 8 mL/kg (ideal body weight) and an initial respiratory rate of 12 breaths/min adjusted to achieve an end-tidal CO₂ between 30 and 40 mm Hg. Pain control was achieved

Figure 1. Goal-directed therapy protocol. MAP = mean arterial blood pressure (mm Hg). CI = cardiac index (L/min/m²).



according to local standard procedures: epidural catheter (if present) or patient-controlled analgesia devices with morphine (if included in local protocols).

Intraoperative data included the duration of the procedure, fluid input and output (diuresis, hemorrhage), the use of vasoactive drugs, and the occurrence of prespecified complications. Fluid balances were defined.

On admission to the ICU, MAP, heart rate, temperature, hemoglobin, and lactate were recorded. The duration of mechanical ventilation (MV, hours) and ICU stay (days) included the sum of all periods of MV and ICU stay during hospital admission.

Outcome

Hospital LOS was defined as the number of days from the day of surgery to hospital discharge or death. Discharge was decided by surgeons blinded to study group allocation. Morbidity was expressed as the sum of all prespecified complications. Renal failure was defined as at least a doubling of serum creatinine or oliguria (<500 mL/24 hours). Pulmonary edema or circulatory failure (sustained low cardiac output and hypotension) not related to infection was considered cardiac failure. Infections were defined according to standard criteria (see text, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/AA/A911>). Secondary variables included the time to first flatus (considering time zero the end of surgery), the presence of wound infection or anastomotic leaks, and any cause mortality.

Data were recorded on a case report file by the principal investigator at each center and included in a database created for this study. Data were obtained from the clinical files completed by the surgeons responsible of the patient (blinded to the study). Validation of the data (conformity between the case report file and the database, screening for internal coherence of recorded values, detection of abnormalities, and discrepancies according to the plan of controls previously prepared) was performed by the principal investigator.

Sample Size

Based on previous literature, we estimated that any complication may appear in 65% of cases (Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/AA/A912>), and we considered a reduction from 65% to 40% clinically relevant. Assuming a 2-sided type I error rate of 5% and a power of 80%, we calculated that a sample size of 140 patients would be required to detect a reduction in the proportion of patients developing complications from 65% in the control group to 40% in the GDT group (χ^2 test). With respect to hospital LOS, a sample size of 70 in each group would have an 80% power to detect a probability of 0.637 that an observation in group GDT was less than an observation in the control group using a Wilcoxon (Mann-Whitney) rank-sum test with a 0.05 two-sided significance level.²⁷

Statistical Analysis

Qualitative data are described as absolute and relative frequencies and quantitative data by mean \pm standard deviation (SD) or median (25th and 75th percentile). A Cochran and Mantel-Haenszel statistics test stratified by center was used to compare the GDT and control groups in terms of incidence of complications. For qualitative data, differences between groups were tested by the Pearson χ^2 test and for quantitative data by the Student *t* test or the Mann-Whitney rank-sum test if the distribution of the variable departed from normality. In the case of LOS, WMWodds was also calculated from the receiver operating characteristic model area under the curve.^{27,28} Adjusted regression models using predefined variables (P-POSSUM and fluid balance) were performed by interaction contrasts. Statistical significance was defined as a *P* value ≤ 0.05 . Statistical analysis was performed with the Stata 12 (StataCorp LP, College Station, TX).

RESULTS

One hundred forty-two patients (control 70, GDT 72) were included in the study between January 2011 and August 2012 (Fig. 2). No difference between groups was observed

Noninvasive Goal-Directed Therapy in Major Surgery

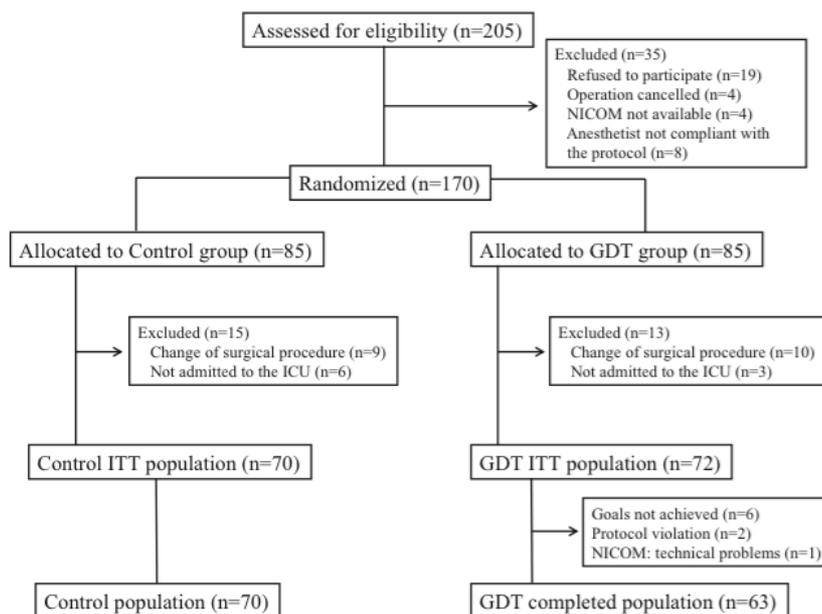


Figure 2. Flow of participants. GDT = Goal-directed therapy. ITT = Intention-to-treat.

in patient characteristics, comorbidity, bowel clearance, surgical procedure, or perioperative use of epidural catheters (Table 1). Nine patients in the GDT group did not complete

the protocol. In 1 case, it was due to technical problems with the NICOM after induction of anesthesia. In the remaining 8 cases, dobutamine was not used, despite being indicated

Table 1. Patient Characteristics, Type of Surgery, Preoperative Morbidity, and Perioperative Use of Epidural Catheter

	Control (n = 70)	GDT (n = 72)	P
Age	74 (64 to 79)	73.5 (63.5 to 80)	0.984
Weight	73 (63 to 83)	73.5 (62.5 to 82.5)	0.928
BMI	26 (24 to 30)	27 (24 to 30)	0.923
P-POSSUM	35 (28 to 58)	38 (26.5 to 58.5)	0.591
Preoperative hemoglobin (g/dL)	11.8 (10.6 to 13)	12.1 (11.3 to 13.7)	0.129
Gender (female)	30 (42.9)	32 (44.4)	0.849
Cancer	61 (87.1)	62 (86.1)	0.857
Renal insufficiency	6 (8.6)	11 (5.3)	0.218
Chronic obstructive pulmonary disease	14 (20)	15 (20.8)	0.902
Hypertension	39 (55.7)	45 (62.5)	0.411
Ischemic heart disease	10 (14.3)	16 (22.2)	0.221
Peripheral vascular disease	5 (7.1)	4 (5.6)	0.698
Congestive heart failure	7 (10)	7 (9.7)	0.956
Cerebrovascular disease	6 (8.6)	6 (8.3)	0.959
Arrhythmia	18 (25.7)	15 (20.8)	0.491
Diabetes mellitus	21 (30)	19 (26.4)	0.632
Liver cirrhosis	3 (4.3)	1 (1.4)	0.297
Previous abdominal surgery	36 (51.4)	39 (54.2)	0.744
Bowel clearance procedure	51 (72.9)	57 (79.2)	0.378
Surgical anastomosis	66 (94.3)	67 (93.1)	0.764
Colonic surgery	50 (71.4)	54 (75)	0.631
Abdominal perineal resection	3 (4.3)	2 (2.8)	0.626
Gastric surgery	11 (15.7)	11 (15.3)	0.943
Other surgical procedure	6 (8.6)	5 (6.9)	0.717
ASA physical status			
I	2 (2.9)	2 (2.8)	0.977
II	34 (48.6)	31 (43.1)	0.510
III	34 (48.6)	37 (51.4)	0.737
IV	0 (0)	2 (2.8)	0.160
No epidural	55 (78.6)	56 (77.8)	0.909
Lumbar epidural	14 (20)	13 (18.1)	0.768
Thoracic epidural	1 (1.4)	3 (4.2)	0.324

Quantitative data are expressed as median (25th–75th percentile). For qualitative data, percentages are expressed in brackets.

GDT = goal-directed therapy. BMI = body mass index. P-POSSUM = Portsmouth Physiological and Operative Severity Score for the enumeration of mortality and morbidity. ASA = American Society of Anesthesiologists physical status.

Table 2. Surgical Time and Perioperative Fluid Balances

	Control (n = 70)	GDT (n = 72)	P
Surgical time (min)	180 (135 to 240)	184.5 (132.5 to 240)	0.969
Vol 12-h presurgery (mL)	200 (0 to 300)	200 (0 to 500)	0.383
Vol 12-h presurgery (mL/kg/h)	0.2 (0 to 0.3)	0.2 (0 to 0.5)	0.336
Presurgical fluid deficit	-720 (-900 to -520)	-660 (-920 to -420)	0.416
Vol OR (mL)	2325 (1600 to 3000)	2500 (1625 to 3000)	0.462
Vol OR (mL/kg/h)	9.8 (8 to 12)	10 (8 to 14.5)	0.341
Diuresis OR (mL)	310 (200 to 500)	237.5 (150 to 540)	0.414
Diuresis OR (mL/kg/h)	1.2 (0.8 to 2.1)	1.2 (0.8 to 2)	0.605
Hemorrhage OR (mL)	250 (200 to 400)	300 (200 to 500)	0.220
Hemorrhage OR (mL/kg)	3 (2.1 to 5.6)	4 (2 to 7.1)	0.404
Packed red blood cells OR (units)	0 (0 to 0)	0 (0 to 1)	0.019
Fresh frozen plasma OR (units)	0 (0 to 0)	0 (0 to 0)	0.162
Colloid boluses	1 (0 to 2)	2 (1 to 3)	<0.001
Balance presurgery/OR (mL)	965 (480 to 1570)	1092.5 (432.5 to 1825)	0.460
Balance presurgery/OR (mL/kg)	13.3 (6.4 to 19.7)	15.7 (5.4 to 25.1)	0.461
Total balance (mL)	-312.5 (-850 to 35)	-262.5 (-867.5 to 360)	0.334
Total balance (mL/kg)	-4.3 (-12.2 to 0.4)	-3.6 (-13 to 4.8)	0.406
Vol ICU 24 h (mL)	3100 (2750 to 3800)	3200 (2650 to 3875)	0.757
Vol ICU 24 h (mL/kg)	42.1 (37.3 to 54.5)	41.3 (32.5 to 53.6)	0.656

Data are expressed as median (25th–75th percentile).

GDT = goal-directed therapy. Vol = volume infused. OR = operating room. ICU = intensive care unit. Presurgical fluid deficit = fluids administered 12 hours before surgery minus 1 mL/kg/h. Balance presurgery/OR = presurgical deficit + fluids infused in the OR (including boluses) minus diuresis minus hemorrhage. Total balance = balance presurgery/OR minus estimated intraoperative insensitive losses (6 mL/kg/h).

Table 3. Use of Vasoactive Drugs and Complications in the Intraoperative Period, Hemodynamic Variables, Temperature, Lactate, and Hemoglobin Obtained on Admission to the Operating Room (OR) or the Intensive Care Unit (ICU)

	Control (n = 70)	GDT (n = 72)	P
Dobutamine OR	1 (1.4)	18 (25)	<0.001
Noradrenaline OR	4 (5.7)	5 (6.9)	0.764
Ephedrine OR	22 (31.4)	25 (34.7)	0.677
Bowel perforation	1 (1.4)	1 (1.4)	0.984
Arrhythmia OR	2 (2.9)	2 (2.8)	0.977
Hemorrhage >10 mL/kg	4 (5.7)	6 (8.3)	0.542
MAP OR	96 ± 16	100 ± 15	0.084
HR OR	80 ± 12	75 ± 12	0.016
MAP ICU	91 ± 15	93 ± 14	0.353
HR ICU	79 ± 15	76 ± 14	0.181
Temperature ICU (°C)	35.4 ± 0.7	35.4 ± 0.7	0.883
Lactate ICU (mmol/L)*	1.2 (0.9 to 1.7)	1.2 (0.8 to 1.6)	0.526
Hemoglobin ICU (g/dL)*	10.7 (9.8 to 11.6)	10.9 (10 to 12.2)	0.287

For qualitative data, percentages are expressed in brackets. Quantitative data are expressed as mean ± SD except for (*), expressed as median (25th–75th percentile).

GDT = goal-directed therapy. MAP = mean arterial blood pressure. HR = heart rate.

(protocol violation, 2 cases), or the hemodynamic goals could not be reached during the intra- or postoperative periods, despite the use of dobutamine (6 cases).

Preoperative and Intraoperative Periods

Fluid administration in the perioperative period and estimated losses and balances are shown in Table 2. No differences were observed between groups, except in the number of colloid boluses (2.4 ± 1.8 [GDT] vs 1.3 ± 1.4 [control]; $P < 0.001$) and packed red blood cell units (0.6 ± 1.3 [GDT] vs 0.2 ± 0.6 [control]; $P = 0.019$). In the GDT group, dobutamine was used in 25% (18 of 72) of the cases versus 1.4% (1 of 70) in the control group ($P < 0.001$). No differences were observed concerning the use of other vasoactive drugs, intraoperative complications, hemodynamic variables, temperature, lactate, and hemoglobin obtained on admission to the operating room or the ICU, except a slight increase in

heart rate in the control group at operating room admission (Table 3).

Postoperative Period

ICU LOS and the duration of MV were similar in both groups (Table 4). Dobutamine was used in the first postoperative day in 19.4% (14 of 72) of the GDT patients versus none in the control group ($P < 0.001$).

Primary and Secondary Variables

No significant differences were observed in overall complications (40% GDT vs 41% in the control group; $P = 0.397$, relative risk 0.99 [0.67–1.44]), LOS (11.5 vs 10.5; $P = 0.874$; WMWodds 1.03 [0.70–1.52]), time to first flatus (62 vs 72 hours; $P = 0.180$), wound infection (7 vs 14; $P = 0.085$), anastomotic leaks (2 vs 5; $P = 0.23$), or mortality (4.2% vs 5.7%; $P = 0.67$). The incidence of postoperative complications was similar between groups, except for reoperation

Table 4. Postoperative Variables

	Control (n = 70)	GDT (n = 72)	P
ICU LOS (d)	1 (1 to 2)	1 (1 to 2)	0.6
Dobutamine first day	0	14 (19.4)	<0.001
Noradrenaline first day	6 (8.6)	6 (8.3)	0.959
Intraabdominal infection	10 (14.3)	6 (8.3)	0.262
Respiratory infection	4 (5.7)	2 (2.8)	0.384
Urine infection	6 (8.6)	3 (4.2)	0.281
Catheter infection	5 (7.1)	4 (5.6)	0.698
MV >24 h	5 (7.1)	4 (5.6)	0.698
Vasopressors	10 (14.3)	9 (12.5)	0.755
Acute myocardial infarction	0	0	—
Stroke	0	0	—
Arrhythmia not present preoperatively	3 (4.3)	2 (2.8)	0.626
Cardiac failure	1 (1.4)	2 (2.8)	0.576
Reoperation	11 (15.7)	4 (5.6)	0.049
Reoperation: suture failure	5 (7.1)	2 (2.8)	0.230
Reoperation: hemorrhage	6 (8.6)	1 (1.4)	0.048
Reoperation: evisceration	4 (5.7)	1 (1.4)	0.162
Paralytic ileus	3 (4.3)	2 (2.8)	0.626
Acute renal failure	9 (12.9)	8 (11.1)	0.749

Quantitative data are expressed as median (25th–75th percentile). For qualitative data, percentages are expressed in brackets. In 4 of 11 patients in the control group, the causes for reoperation were multiple.

GDT = goal-directed therapy; ICU = intensive care unit; LOS = length of stay; MV = mechanical ventilation.

Table 5. Study Variables

	Control	GDT	Risk ratio	P
Complications	29 (41)	29 (40)	0.99 (0.67 to 1.44)	0.397
No. complications per patient	0 (0 to 2)	0 (0 to 1)		0.467
Hospital LOS	10.5 (8 to 16)	11.5 (8 to 15)		0.874
Time to first flatus (h)	72 (48 to 96)	61.5 (40 to 76)		0.180
Wound infection	14 (20)	7 (9.7)	0.46 (0.19 to 1.13)	0.085
Anastomotic leak	5 (7.1)	2 (2.8)	0.43 (0.08 to 2.13)	0.230
Hospital mortality	4 (5.7)	3 (4.2)	0.72 (0.17 to 3.04)	0.670

Quantitative data are expressed as median (25th–75th percentile). For qualitative data, percentages are expressed in brackets.

GDT = goal-directed therapy; LOS = length of stay.

(11 of 70 [15.7%] in the control group versus 4 of 72 [5.6%] in the GDT group; $P = 0.049$). In 4 patients (control), the causes for reoperation were multiple. Three of these patients had hemorrhages associated with suture failure and/or evisceration. Despite an apparent reduction in all variables, there were no significant differences for any end point (Table 5). No detrimental effects (tachycardia, pulmonary edema) were attributed to the protocol in any case.

The interaction tests did not show any difference between categorized P-POSSUM (<30 vs 31–60 vs >60) or total fluid balance (≤ -10 vs -10 to $+10$ vs >10 mL/kg). Thus, neither the surgical risk nor fluid administration had a different effect in response to the hemodynamic protocol.

DISCUSSION

The implementation of a hemodynamic protocol based on continuous noninvasive monitoring of cardiac output in major abdominal surgery was not related to a reduction in overall complications. We have observed a reduction in reoperations in the treated group. No benefits were observed in LOS, peristalsis recovery, anastomotic leaks, or mortality. The current study adds to previous knowledge in 2 main aspects. First, it was a multicenter international study and the decision for hospital discharge was made by blinded surgeons; therefore, the results are more generalizable. Second, we

used a completely noninvasive monitoring technique to measure cardiac output.

Our findings are not as conclusive as a number of previous studies,^{9,10,13,15,17–21} and there are several possible explanations for this. The 2 main reasons are methodological and could not be predicted before the study. Although the incidence of surgical site infection and mortality was similar to previous large studies,^{29,30} the rate of complications was less than expected (41% vs 65%) and coincided with the aim of the study for the GDT group. This fact is probably related to the high ICU admission rate of scheduled surgical patients in Spanish hospitals³¹ that probably leads to the admittance of some low-risk patients due to the absence of intermediate care units. However, the post hoc analysis did not show a different effect of the hemodynamic protocol in the higher risk population (P-POSSUM >60) with respect to the lower risk patients, although post hoc observations should be considered cautiously. In addition, morbidity and hospital LOS showed a high interhospital variability, with a complication rate varying between 25% and 73% and median LOS between 7.5 and 16 days. Three surgical procedures were included in the analysis. Therefore, some degree of heterogeneity can be expected, but most of the cases (75%) were colonic interventions, equally distributed between groups. Laparoscopic procedures were excluded to improve the generalizability of the results. Previous studies, with fewer

participants and including more heterogeneous populations (vascular, pancreatic, and urologic procedures), have shown positive results.^{10,15,17-20} Because the hemodynamic protocol (GDT group) and anesthetic recommendations (all patients) were the same for all hospitals, we speculate that the “surgeon” factor in terms of skill (as shown by the great variability in the rate of complications across centers) and local protocols for hospital discharge probably plays a major role, especially in non-ERAS institutions. This variability accounts for the lack of significance, despite the apparent beneficial effects for some variables.

An inadequate GDT protocol focusing on MAP, CI, and stroke volume response might also have been the cause for the lack of benefits. A minimal perfusion pressure, represented by MAP, has to be provided. However, changes in MAP ($\text{MAP} = \text{cardiac output} \times \text{vascular resistance}$) do not accurately reflect changes in perfusion. Absolute values of cardiac output (a surrogate of perfusion) are also not easy to interpret, so we included in the protocol the change in stroke volume in response to fluid challenge after the initial 2 fluid challenges to overcome the preoperative fluid deficit and anesthetic-induced vasodilation. This approach is based on previous protocols associated with improved outcome.^{9,15,17} We also speculate that the targeted CI should be different during anesthesia and in the postoperative period. However, to our knowledge, this hypothesis has not been tested, although it deserves to be explored. An alternative approach could be the use of individual baseline CI (before anesthesia) as a reference, instead of a fixed value (2.5 L/min/m^2) that depends on the accuracy of the monitor and might be suboptimal in noncalibrated devices. This strategy might be easily performed with this noninvasive technology but, to our knowledge, has not been studied. Finally, the NICOM does not measure CI but makes an estimation based on chest bioactance. Other commonly accepted devices such as the esophageal Doppler or FloTrac also do not measure cardiac output. The change in stroke volume in response to fluid challenge was included in the protocol to overcome this potential inconvenience. A lack of reliability of the NICOM seems unlikely because this device has been validated in postsurgical patients. Using continuous thermodilution as a reference method, NICOM and Vigileo devices presented similar monitoring capabilities in cardiac surgery patients.²⁴ Similarly, in 1 study, NICOM was comparable with pulse contour analysis calibrated by thermodilution (PiCCO) during a recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure changes.²⁵ However, the authors of a recent study concluded that NICOM cannot predict fluid responsiveness in a medical ICU setting.³² The reliability of bioimpedance (based on the amplitude instead of the delay of the signal analyzed by bioactance) is influenced by peripheral vascular resistance³³ and changes in lung fluid.³⁴ Because bioactance is closely related to bioimpedance, the reason for their findings was probably related to the fact that most of their patients presented with septic shock and required vasopressors and MV (likely associated with increased lung fluid). This is not usually the case in scheduled surgery, but the role of NICOM in this setting requires further studies.

The major strength of the present study is the multicenter, international design and the blinding of the

surgeons that decided hospital discharge. Hemodynamic management in the control group followed standard practice, which implies that a high variability of fluid administration was expected among hospitals, and even within every institution, depending on the attending physician. This “uncontrolled” approach (effectiveness or pragmatic trial as opposed to efficacy or explanatory trial) mimicked real practice and was intended to obtain the maximal external validity for the study because, if the GDT approach improved outcome, its use could be generalized. However, obtaining positive results with such a study design is less likely than when 2 protocols are compared in a single-center study (high internal validity, but difficult to extrapolate to a general population). There are examples showing a lack of positive results in multicenter studies. Despite using a protocol that had shown improved outcome in a previous study,¹⁹ Sandham et al.¹⁴ found no benefit to therapy directed by pulmonary artery catheter over standard practice in high-risk surgical patients in a large multicenter study. Similarly, in contrast to previous studies, combined epidural and general anesthesia did not decrease morbidity in high-risk patients, except for a reduction in respiratory failure.³⁵ A review of hemodynamic monitoring found 7 of 8 multicenter studies to have negative results and nearly half of the 27 single-center studies to have a positive result.³⁶ Regarding LOS, had specific criteria for hospital discharge been indicated in the protocol, the surgeons making the decision might have been influenced by the criteria and changed their normal practice.

Although the mean number of complications per patient was lower in the GDT group (0.8 ± 1.4 vs 1.3 ± 2.2), the difference was not significant. The major benefit of the GDT approach was the potential reduction in the number of reoperations. The reason for these findings remains speculative. Hemodynamic optimization has been related to an improvement in perianastomotic microcirculation,²¹ which might reduce the incidence of suture failure and could improve healing of the abdominal wall. According to our results, GDT might be of value when combined with other recommendations related to improved outcome in the perioperative period such as the ERAS perioperative bundle. Similarly, in septic shock patients, the compliance with individual guidelines that had proved beneficial in randomized controlled trials was not associated with a significant improvement in outcome. However, survival was significantly related to the number of fulfilled therapeutic guidelines included in a sepsis bundle.³⁷ A Cochrane review focusing on the ERAS pathway observed that the compliance with, at least, 7 ERAS items (of 17) was associated with a reduction in overall complications and hospital LOS.³⁸ None of the hospitals included in our study followed the ERAS protocols. Although this fact might be seen as a limitation, it reflects worldwide common practice.

The theoretical benefits of GDT are related to fluid replacement and/or the use of vasoactive drugs. With respect to fluid management, experimental data render conflicting results. In anesthetized pigs, mixed venous oxygen saturation-guided colloid replacement improved the perianastomotic microcirculation.²¹ However, in a similar model, it was shown that flow autoregulation in the splanchnic bed maintains constant perfusion, despite variations

in circulating volume.³⁹ Similar to a previous study,¹⁷ we observed that crystalloid infusion and fluid balance were similar in both groups. There were differences in the number of colloid boluses and transfusion, but these were not clinically relevant. According to the post hoc analysis, positive perioperative fluid balance was not detrimental. The major difference was in the use of dobutamine, not associated with harmful effects, and we speculate if its administration to more patients could have improved the results.

CONCLUSIONS

The use of a hemodynamic protocol based on the data obtained from a noninvasive cardiac output monitor was associated with the increased use of dobutamine in scheduled major abdominal surgery. The amount of fluids and fluid balance were similar in both groups, except for slightly but significantly more colloid boluses and blood concentrates infused in the treated group. Both groups were comparable in baseline characteristics. In our pragmatic study, compliance with this protocol was not associated with a decrease in LOS or the number of overall postoperative complications, except for a potential reduction in the need for reoperation. A non-significant reduction in the time to first flatus was observed in the treated patients. According to our data, we consider that the implementation of a hemodynamic GDT in major surgery might be recommended but should be included in a perioperative bundle because it probably does not achieve the expected improvement per se in outcome according to previous single-center studies. The confirmation of major benefits related to GDT in abdominal surgery requires further assessment in larger multicenter trials. ■

DISCLOSURES

Name: David Pestaña, PhD.

Contribution: This author designed the study, was the local coordinator of the study, collected data, and drafted the manuscript.

Attestation: David Pestaña had full access to all the data in the study, takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, is the archival author, and approved the final manuscript.

Name: Elena Espinosa, PhD.

Contribution: This author was the local coordinator of the study, collected data and takes responsibility for the integrity of the data, and the accuracy of the data analysis.

Attestation: Elena Espinosa approved the final manuscript.

Name: Arieh Eden, MD.

Contribution: This author collected data and helped to draft the manuscript.

Attestation: Arieh Eden approved the final manuscript.

Name: Diana Nájera, MD.

Contribution: This author recruited patients, collected data, and helped to perform the informatics database.

Attestation: Diana Nájera approved the final manuscript.

Name: Luis Collar, MD.

Contribution: This author was the local coordinator of the study and collected data.

Attestation: Luis Collar approved the final manuscript.

Name: César Aldecoa, MD.

Contribution: This author was the local coordinator of the study and collected data.

Attestation: César Aldecoa approved the final manuscript.

Name: Eva Higuera, MD.

Contribution: This author was the local coordinator of the study and collected data.

Attestation: Eva Higuera approved the final manuscript.

Name: Soledad Escribano, MD.

Contribution: This author recruited patients and collected data.

Attestation: Soledad Escribano approved the final manuscript.

Name: Dmitri Bystritski, MD.

Contribution: This author recruited patients and collected data.

Attestation: Dmitri Bystritski approved the final manuscript.

Name: Javier Pascual, PhD.

Contribution: This author recruited patients and collected data.

Attestation: Javier Pascual approved the final manuscript.

Name: Pilar Fernández-Garijo, MD.

Contribution: This author recruited patients and collected data.

Attestation: Pilar Fernández-Garijo approved the final manuscript.

Name: Blanca de Prada, MD.

Contribution: This author recruited patients and collected data.

Attestation: Blanca de Prada approved the final manuscript.

Name: Alfonso Muriel.

Contribution: This author performed the independent statistical analysis.

Attestation: Alfonso Muriel approved the final manuscript.

Name: Reuven Pizov, MD.

Contribution: This author was the local coordinator of the study and helped to draft the manuscript.

Attestation: Reuven Pizov approved the final manuscript.

This manuscript was handled by: Maxime Cannesson, MD, PhD.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to Concepción Royo, Carmen Hernández-Gancedo, Araceli López-Tofiño, Alejandro Suárez, Jose Luis Rábago (Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain), David Domínguez, Teresa León (Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, Spain), Aurora Gil, Javier Redondo, Rosa Sarabia, Rubén Villazala (Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital General, Ciudad Real, Spain), David Almudi (Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid), and the surgical teams from the 6 hospitals involved in the study for their collaboration.

REFERENCES

1. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248:189-98
2. Soni N. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP): Cassandra's view. *Anaesthesia* 2009;64:235-8
3. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002;359:1812-8
4. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortso E, Ording H, Lindorff-Larsen K, Rasmussen MS, Lanng C, Wallin L; Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative regimens. a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641-8
5. Vermeulen H, Hofland J, Legemate DA, Ubbink DT. Intravenous fluid restriction after major abdominal surgery: a randomized blinded clinical trial. *Trials* 2009;10:50
6. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs. 'restrictive' perioperative fluid therapy—a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:843-51

7. Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, Weissman C, Einav S, Matot I. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 2005;103:25–32
8. Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, Myles PS, Ho KM. Perioperative fluid strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;114:640–51
9. Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, el-Moalem H, Robertson KM, Moretti E, Dwane P, Glass PS. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 2002;97:820–6
10. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO Jr, Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007;11:R100
11. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, Minto G. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012;108:53–62
12. Buettner M, Schummer W, Huettemann E, Schenke S, van Hout N, Sakka SG. Influence of systolic-pressure-variation-guided intraoperative fluid management on organ function and oxygen transport. *Br J Anaesth* 2008;101:194–9
13. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988;94:1176–86
14. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Knox L, Pineo GF, Doig CJ, Laporta DP, Viner S, Passerini L, Devitt H, Kirby A, Jacka M; Canadian Critical Care Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348:5–14
15. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, Pradl R, Stepan M. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010;14:R118
16. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R151
17. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Röhm KD, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010;14:R18
18. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care* 2005;9:R687–93
19. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, Borim AA, Polachini CA, Palchetti JC, Brienzi SL, de Oliveira GG. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2000;28:3396–404
20. Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, Yamamoto AE, de Oliveira NE, Serrano P, Sanches HS, Spegiolin MA, Queiroz MM, Christiano AC, Savieiro EF, Alvarez PA, Teixeira SP, Cunrath GS. Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients. *Crit Care* 2006;10:R72
21. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, Plock J, Sigurdsson GH, Kurz A, Hildebrand L. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 2009;110:496–504
22. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011;112:1392–402
23. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K; Optimisation Systematic Review Steering Group. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes after surgery: a Cochrane systematic review. *Br J Anaesth* 2013;111:535–48
24. Marqué S, Cariou A, Chiche JD, Squara P. Comparison between Flotrac-Vigileo and Bioreactance, a totally noninvasive method for cardiac output monitoring. *Crit Care* 2009;13:R73
25. Squara P, Rotcajg D, Denjean D, Estagnasie P, Brusset A. Comparison of monitoring performance of Bioreactance vs. pulse contour during lung recruitment maneuvers. *Crit Care* 2009;13:R125
26. Prytherch DR, Whiteley MS, Higgins B, Weaver PC, Prout WG, Powell SJ. POSSUM and Portsmouth POSSUM for predicting mortality. Physiological and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity. *Br J Surg* 1998;85:1217–20
27. Divine G, Norton HJ, Hunt R, Dienemann J. Statistical grand rounds: a review of analysis and sample size calculation considerations for Wilcoxon tests. *Anesth Analg* 2013;117:699–710
28. Dexter F. Wilcoxon-Mann-Whitney test used for data that are not normally distributed. *Anesth Analg* 2013;117:537–8
29. Pujol M, Limón E, López-Contreras J, Sallés M, Bella F, Gudíol F. Surveillance of surgical site infections in elective colorectal surgery. Results of the VINCat Program (2007–2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30(Suppl 3):20–5
30. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Variation in hospital mortality associated with inpatient surgery. *N Engl J Med* 2009;361:1368–75
31. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoefft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for the Trials groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059–65
32. Kupersztich-Hagege E, Teboul JL, Artigas A, Talbot A, Sabatier C, Richard C, Monnet X. Bioreactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013;111:961–6
33. Critchley LA, Peng ZY, Fok BS, James AE. The effect of peripheral resistance on impedance cardiography measurements in the anesthetized dog. *Anesth Analg* 2005;100:1708–12
34. Critchley LA, Calcroft RM, Tan PY, Kew J, Critchley JA. The effect of lung injury and excessive lung fluid, on impedance cardiac output measurements, in the critically ill. *Intensive Care Med* 2000;26:679–85
35. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, Collins KS; MASTER Anaesthesia Trial Study Group. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:1276–82
36. Ospina-Tascón GA, Cordioli RL, Vincent JL. What type of monitoring has been shown to improve outcomes in acutely ill patients? *Intensive Care Med* 2008;34:800–20
37. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, Ramos R, Pérez-Fernández E, Duque M, Martínez-Casanova E; REASEP Sepsis Study Group. Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010;69:1282–7
38. Spanjersberg WR, Reurings J, Keus F, van Laarhoven CHJM. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD007635
39. Hildebrand LB, Pestel G, Hager H, Ratnaraj J, Sigurdsson GH, Kurz A. Perioperative fluid management: comparison of high, medium and low fluid volume on tissue oxygen pressure in the small bowel and colon. *Eur J Anaesthesiol* 2007;24:927–33

Biston P, Aldecoa C, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Vincent JL, De Backer D.

Outcome of elderly patients with circulatory failure.

Intensive Care Med. 2014 Jan;40(1):50-6. Impact Factor 7,21

Biston P, Aldecoa C, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Vincent JL, De Backer D.

Outcome of elderly patients with circulatory failure.

Intensive Care Med. 2014 Jan;40(1):50-6.

ABSTRACT

PROPOSITO

La proporción de pacientes ancianos ingresados en la UCI está aumentando. Se conoce que las tasas de mortalidad aumentan con la edad, pero el impacto de la edad en los resultados después del shock circulatorio no han sido bien definidos.

METODOS

Se realizó un análisis secundario de los datos de un gran estudio aleatorizado que comparó los efectos de la dopamina y la norepinefrina en los resultados clínicos en la UCI. Los pacientes se dividieron en no ancianos (<75 años), edad anciana (75-84 años), y muy ancianos (≥85 años).

RESULTADOS

De los 1679 pacientes incluidos en el ensayo inicial, 1651 tenían disponibles datos de edad suficientes: 1157 (70%) eran no ancianos, 410 (25%) eran ancianos, y 84 (5%) eran muy ancianos. Hubo diferencias menores entre los grupos de edad en la puntuación APACHE II calculados sin el componente de edad (no ancianos, 17 ± 9 ; ancianos, 18 ± 9 ; muy ancianos, 19 ± 9 ; $p = 0,047$), pero los resultados del SOFA fueron similares (no anciano, 9 ± 4 ; anciano, 9 ± 3 ; muy anciano, 9 ± 3 ; $p = 0,76$). Las tasas de mortalidad fueron mayores en los pacientes ancianos y muy ancianos a los 28 días, al alta hospitalaria, y después de 6 y 12 meses. La mayoría de los pacientes muy ancianos habían muerto a los 6 (92%) y a los 12 meses (97%). Las tasas de mortalidad aumentaron con la edad en todos los tipos de shock. Utilizando el análisis multivariante, el riesgo de muerte fue mayor en los pacientes muy ancianos, en comparación con el no anciano (OR ajustada 0,33, 95% CI 0,2 a 0,56, $p < 0,001$).

CONCLUSIONES

El envejecimiento se asocia de forma independiente con mayores tasas de mortalidad en pacientes con insuficiencia circulatoria, cualquiera que sea la etiología. Tras 1 año después de la admisión, la mayoría de los pacientes de 85 años de edad y mayores estaban muertos.

Patrick Biston
Cesar Aldecoa
Jacques Devriendt
Christian Madl
Didier Choehrad
Jean-Louis Vincent
Daniel De Backer

Outcome of elderly patients with circulatory failure

Received: 23 June 2013
Accepted: 17 September 2013
Published online: 17 October 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2013

Take-home message: In patients with circulatory failure age is an independent factor associated with a poor outcome. At 1 year, most patients aged 85 year or older were dead.

Electronic supplementary material
The online version of this article (doi:10.1007/s00134-013-3121-7) contains supplementary material, which is available to authorized users.

P. Biston
Department of Intensive Care, CHU
Charleroi, Université Libre de Bruxelles,
Charleroi, Belgium

C. Aldecoa
Department of Intensive Care,
Rio Hortega University Hospital,
Universidad de Valladolid,
Valladolid, Spain

J. Devriendt
Department of Intensive Care, CHU
Brugmann, Université Libre de Bruxelles,
Brussels, Belgium

C. Madl
Department of Intensive Care, Medical
University of Vienna, Vienna, Austria

D. Choehrad
Department of Intensive Care, Centre
Hospitalier Etterbeek Ixelles, Brussels,
Belgium

J.-L. Vincent · D. De Backer (✉)
Department of Intensive Care, Erasme
University Hospital, Université Libre de
Bruxelles, Route de Lennik 808, 1070
Brussels, Belgium
e-mail: ddebacke@ulb.ac.be
Tel.: +32-25-553380
Fax: +32-25-554698

Abstract Purpose: The proportion of elderly patients admitted to the ICU is increasing. Mortality rates are known to increase with age but the impact of age on outcomes after circulatory shock has not been well defined.

Methods: We performed a secondary analysis of data from a large randomized trial comparing the effects of dopamine and norepinephrine on outcome in the ICU. Patients were separated into not old (<75 years), old (75–84 years), and very old (≥85 years). **Results:** Of the 1,679 patients included in the initial trial, 1,651 had sufficient age data available: 1,157 (70 %) were not old, 410 (25 %) were old, and 84 (5 %) were very old. There were minor differences among

the age groups in the APACHE II score calculated without the age component (not old, 17 ± 9 ; old, 18 ± 9 ; very old, 19 ± 9 ; $p = 0.047$), but SOFA scores were similar (not old, 9 ± 4 ; old, 9 ± 3 ; very old, 9 ± 3 ; $p = 0.76$). Mortality rates were higher in old and very old patients at 28 days, at hospital discharge, and after 6 and 12 months. Most very old patients were dead at 6 (92 %) and 12 months (97 %). Mortality rates increased with age in all types of shock. Using multivariable analysis, the risk of death was higher in very old patients as compared to not old (adjusted OR 0.33, 95 % CI 0.2–0.56, $p < 0.001$). **Conclusions:** Ageing is independently associated with higher mortality rates in patients with circulatory failure, whatever the etiology. By 1 year after admission, most patients 85 years of age and older were dead.

Keywords ICU · Old patients · Shock · Vasopressors

Introduction

As a consequence of changing demographics, more old and frail patients are admitted to the intensive care unit

(ICU) than previously [1]. The outcome of old (>75 years) and very old (≥85 years) patients admitted to the ICU is usually poorer for any diagnosis compared to younger patients [1–4]. These differences have been

described in specific populations, such as sepsis [5] or need for mechanical ventilation [6]. Older patients admitted to the ICU have high short-term mortality and long-term disability [7]. Nevertheless, although survival rates are lower in this population than in younger individuals, they are sufficiently high to justify ICU admission without generalized restriction of care [8]. In addition, long-term outcomes and quality of life of survivors are good enough to suggest that older patients may benefit from ICU admission [9] especially with the poor performance of the prognostic models in predicting mortality in old patients [10].

Circulatory failure is associated with a cascade of events that leads to a major increase in the risk of death in the general population [11]. Data regarding circulatory shock in elderly patients are scarce. In a large Austrian series of 17,126 patients older than 80 years, shock was present in only 3 % of ICU admissions [1]. Moreover, the few data that are available are conflicting. In patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction, Tomassini et al. [12] observed that age older than 75 years was associated with a 1.8 increased risk of death, whereas Lim et al. [13] failed to observe significant differences in 1-year survival. Many factors can contribute to these discrepancies, including associated comorbidities and the relatively small size of these studies. In other types of shock, and especially in septic shock, no data are available. The uncertain benefit of ICU care in this population increases the risk of a priori therapeutic limitations but also of futile interventions. It is thus important to better define the outcome of elderly patients with acute circulatory failure.

Older patients are frequently excluded from clinical trials [14, 15], but they are commonly treated in the ICU. Ageing is associated with important modifications in physiology [15] and pharmacokinetics. In addition, older patients may be more susceptible to adverse drug events [16] than younger patients. In the SOAP II clinical trial, which compared dopamine and norepinephrine in shock states [17] in 1,679 patients, age was not an exclusion criterion and many patients were older than 75 years. We used data from this trial to assess the influence of age on mortality in patients with circulatory shock [18]. We hypothesized that advanced age would be an independent factor associated with outcome. We also explored a possible interaction between age and the effect of the different vasopressor agents. The results were presented in part at ESICM LIVES 2011 [18].

Patients and methods

The overall study design has been published elsewhere [17]. The ethics committee at each participating center approved the trial, and all patients or relatives gave

informed consent. Briefly, between 19 December 2003 and 6 October 2007, all adult patients in whom a vasopressor agent was required for the treatment of shock were included in eight participating centers. Shock was defined as a mean arterial pressure (MAP) less than 70 mmHg or a systolic blood pressure less than 100 mmHg despite adequate fluid administration [at least 1,000 ml of crystalloids or 500 ml of colloids unless there was an increase in the central venous pressure (CVP)] associated with signs of tissue hypoperfusion, such as altered mental state, mottled skin, urine output of less than 0.5 ml per kilogram of body weight for 1 h, or a serum lactate level of greater than 2 mEq/l. If hypotension recurred within the 28-day follow-up, the trial-drug solution was resumed first and an open-label solution of norepinephrine was added if needed. Patients were included only once in the trial.

Patients were excluded if they were younger than 18 years of age; had already received a vasopressor agent (dopamine, norepinephrine, epinephrine, phenylephrine, or vasopressin) for more than 4 h during the current episode of shock; had a serious arrhythmia, such as rapid atrial fibrillation (>160 beats per minute) or ventricular tachycardia; or had been declared brain-dead. Of the 2011 patients screened, 1,679 patients were included. All patients were followed to day 28; hospital mortality was available for 1,629 patients (98.7 %), data on 6-month outcome for 1,516 patients (91.8 %), and data on 12-month outcome for 1,346 patients (81.5 %). Organ support-free days were computed as days alive without organ support up to day 28. Shock was separated into septic, cardiogenic, and other types of shock (including hypovolemic and anaphylactic).

To evaluate severity at baseline, we computed at the time of inclusion the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score [19] with and without the age component and also the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score [20].

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using IBM® SPSS® Statistics 19 for Windows. Age data were available in 1,651 patients so this represents the population included in the present analysis. To assess the influence of age on outcome, patients were retrospectively divided into not old (<75 years), old (75–84 years old), and very old (≥85 years). To account for imbalances in the numbers of subjects across the age groups, some analyses were repeated after dividing patients into quartiles of ages. The primary outcome was 28-day mortality and the secondary outcomes were ICU, hospital, 6-month, and 1-year mortality rates. The Kolmogorov–Smirnov test was used, and histograms and normal-quantile plots were examined to verify the normality assumption of continuous variables.

Difference testing among age groups was performed using analysis of variance, Kruskal–Wallis, Student's *t* test, Mann–Whitney test, χ^2 test, or Fisher exact test, as appropriate. The Bonferroni correction was made for multiple comparisons. Cumulative mortality throughout the first 28 days after randomization was characterized with the use of Kaplan–Meier curves, with the log-rank test used for the comparison between the age groups. Logistic regression analysis with primary outcome as the dependent variable was performed to determine the unadjusted mortality risk by age. To remove bias of confounding variables for the association between age and mortality, the propensity score of each age class was estimated using ordinal logistic regression. The variables introduced in the propensity score were identified by univariable regression and retained after treatment of collinearity. After checking that balance on all covariates that were used in the propensity model had been achieved, we introduced the propensity score into the logistic regression model [21, 22].

Data are presented as mean \pm SD or count (percentage), unless stated otherwise. All tests were two-sided and a *p* value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The main demographic data are summarized in Table 1. Of the 1,651 patients included, 1,157 (70.0 %) were not

old (<75 years), 410 (25 %) were old (75–84 years), and 84 (5 %) were very old (≥ 85 years). Old and very old patients had a higher incidence of diabetes, cardiopathy, chronic respiratory failure, and neurologic problems than not old patients, but were less likely to be immunosuppressed or to have cirrhosis or cancer. The presence of chronic renal failure was similar in the three age groups. Overall, disease severity was comparable in the three groups: although the APACHE II score was lower in the younger patients, increasing from 21 ± 9 in not old to 24 ± 9 in old and 25 ± 9 in very old patients ($p < 0.001$), this difference was blunted when age points were deleted from the score (17 ± 9 in not old, 18 ± 9 in old, and 19 ± 9 in very old, $p = 0.047$). SOFA scores were similar in the three groups.

The incidence of septic shock was comparable in the three age groups, but cardiogenic shock was more frequent and other types of shock less frequent in old and very old patients than in not old patients ($p < 0.001$). Very old patients were more frequently admitted for medical conditions.

On admission, more than 80 % of patients were being treated with mechanical ventilation (including 3 % with non-invasive mechanical ventilation) and 7 % with renal replacement therapy, with no differences according to age group (Table 2). Per protocol, all patients were treated with vasopressor agents. The doses of vasopressor agents on the first day of therapy were similar in the three groups, but dobutamine doses were higher in old and very old patients ($p = 0.013$). Similar observations were made for maximal doses of adrenergic agents ($p < 0.01$ for

Table 1 Main demographic data in the three patient groups

	Not old (<75 years) <i>n</i> = 1,157	Old (75–84 years) <i>n</i> = 410	Very old (≥ 85 years) <i>n</i> = 84	<i>p</i> value
SOFA score	9 \pm 3	9 \pm 3	9.0 \pm 3	0.76
Male	684 (60)	219 (53)	38 (46)	0.002
APACHE II	21 \pm 9	24 \pm 9	25 \pm 9	<0.001
APACHE II score (without age)	17 \pm 9	18 \pm 9	19 \pm 9	0.047
Septic shock	728 (63)	248 (61)	52 (62)	0.68
Cardiogenic shock	165 (14)	85 (20)	28 (33)	<0.001
Other types of shock	264 (23)	77 (19)	4 (5)	<0.001
Emergency surgery	199 (17)	47 (12)	5 (6)	<0.001
Scheduled surgery	225 (19)	85 (21)	14 (17)	<0.001
Medical admission	733 (63)	278 (68)	65 (77)	<0.001
Shock on ICU admission	975 (83)	324 (79)	67 (80)	0.49
Cancer	266 (23)	76 (19)	14 (16)	<0.001
Diabetes	336 (29)	144 (35)	32 (38)	0.045
Cardiopathy	506 (43)	272 (66)	62 (74)	<0.001
Chronic respiratory failure	328 (28)	164 (40)	30 (36)	<0.001
Immunosuppression	293 (25)	62 (15)	8 (10)	<0.001
Chronic renal failure	218 (19)	88 (21)	18 (21)	0.14
Neurologic problem	198 (17)	104 (25)	26 (31)	<0.0001
Cirrhosis	162 (14)	16 (4)	3 (4)	<0.001

Values are expressed as mean \pm SD for continuous data or number (%). *p* values are given by χ^2 test for dichotomic and one-way analysis of variance (ANOVA) for continuous variables

Table 2 Therapeutic interventions and complications by study group

	Not old (<75 years) n = 1,157	Old (75–84 years) n = 410	Very old (≥85 years) n = 84	p value
Mechanical ventilation	925 (80)	328 (87)	66 (79)	0.078
Renal support	91 (8)	30 (7)	2 (2)	0.078
No therapeutic limitation				
At admission	940 (81)	344 (83)	65 (77)	0.455
At time of death	593 (51)	169 (41)	31 (36)	<0.001
Cause of death				
Shock	221 (20)	99 (24)	22 (26)	0.79
Withdrawal	248 (21)	111 (27)	23 (27)	0.90
Anoxic lesions	55 (5)	16 (4)	2 (2)	0.16
Dobutamine support	163 (14)	101 (24)	21 (25)	<0.001
Myocardial infarction	21 (2)	16 (4)	6 (7)	<0.001
Cardiac arrhythmia ^a	194 (17)	91 (22)	22 (26)	<0.001

Values are expressed as number (%). p values are given by χ^2 test

^a More than 85 % of arrhythmias were supraventricular in each group

maximal dose of dobutamine). Very old patients had fewer organ support-free days than not old patients (Electronic Supplementary Material Table S1) but these differences were driven by differences in mortality. In survivors, there were no differences among groups in organ support-free days but ICU length of stay was significantly shorter in the very old (Electronic Supplementary Material Table S1).

Mortality rates at 28 days (Fig. 1), at hospital discharge, and at 6 and 12 months (Table 3) increased with age. Most of the very old patients were dead at 6 (92 %) or 12 months (97 %). The two patients alive at 1 year had no organ dysfunction other than shock during their ICU stay, had regained autonomy, and were still alive 3 years after the event. Mortality rates increased with age also when patients were grouped by quartiles of ages and according to the type of shock (Electronic Supplementary Material Table S2 and Fig. S1). Of note, the Kaplan–Meier survival curves separated very early on, with a rapid decrease in survival already evident at 48 h after randomization in the very old patients (Fig. 2).

The percentages of patients with decisions to limit therapy on admission were similar in the three groups (Table 2). However, at the time of death only 36 % of the very old patients remained on full treatment code (versus 51 % for the not old and 41 % for the old patients, $p < 0.001$). Interestingly, the causes of death were similar in the three groups, although myocardial infarction and cardiac arrhythmias were more commonly diagnosed in the oldest patients.

To remove bias of confounding variables for the association between age and mortality, the propensity score of each age class was estimated using ordinal logistic regression (Table 4). The following variables were retained after treatment of colinearity: gender, type of shock, and type of admission. After adjustment for a potential covariate, very old patients still had a

significantly increased mortality as compared to not old (adjusted OR 0.33, 95 % CI 0.2–0.56, $p < 0.001$).

There was no significant interaction between age and vasopressor agent on outcome ($p = 0.193$).

Discussion

This study is the first to report on the outcomes of elderly patients in a large population of patients with circulatory failure. Mortality rates increased substantially with age, regardless of the type of shock, raising serious ethical questions about ICU admission in these patients. In particular, patients 85 years of age and older had 28-day mortality rates of 75 % and only exceptionally survived to 1 year (2 %). Our study also provides important information on the epidemiology of shock (outcome, type of shock, organ support) in old and very old patients.

As expected, old and especially very old patients more often had cardiogenic shock than younger patients. Interestingly this increase in the incidence of cardiogenic shock mirrored a marked decrease in hypovolemic and obstructive types of shock, because the incidence of septic shock was similar in the three groups. The prevalence of female patients also increased with age [1], although it is difficult to define to what extent this contributed to the difference in outcome. Although some epidemiologic studies have suggested that females may have less access to care and a higher risk of death for certain diseases [23], after admission, sex does not seem to be a major prognostic factor [24].

The persistent association between age and hospital mortality after adjustment for comorbidities is in accordance with some reports not focusing on patients with circulatory failure [25], but, as expected, the survival rate of patients in circulatory failure was far lower than that of

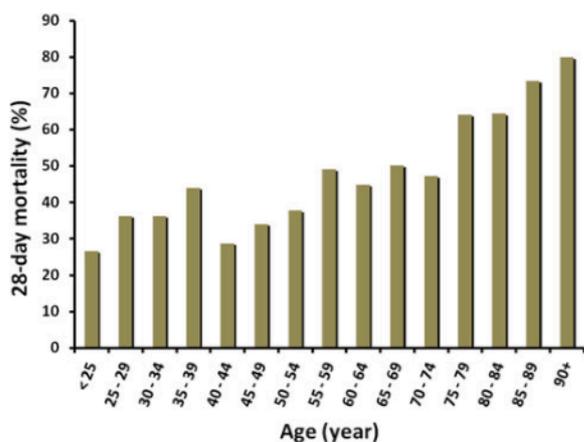


Fig. 1 Twenty-eight day mortality as a function of age

Table 3 Survival rate as a function of time after inclusion in the three age groups

	Not old (<75 years) n = 1,157	Old (75–84 years) n = 410	Very old (≥85 years) n = 84	p value
ICU discharge	667 (58)	164 (40)	28 (33)	<0.001
28 days	649 (56)	146 (36)	21 (25)	<0.001
Hospital discharge	546 (48)	121 (30)	19 (23)	<0.001
6-month survival	439 (41)	80 (21)	6 (8)	<0.001
12-month survival	311 (34)	57 (16)	2 (3)	<0.001

Unadjusted values, expressed as n (%). p values are given by unadjusted χ^2

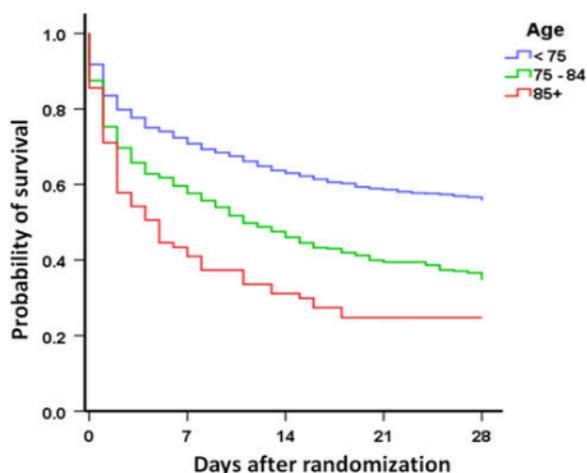


Fig. 2 Kaplan–Meier curves for 28-day survival. p value by log-rank test <0.001

Table 4 Multivariable analysis using logistic regression analysis to assess differences in mortality rate between the different age groups

	Unadjusted		Adjusted	
	OR (95 % CI)	p value	OR (95 % CI)	p value
≥85 (very old)	Reference			
<75 (not old)	0.26 (0.16–0.44)	<0.001	0.33 (0.2–0.56)	<0.001
75–84 (old)	0.61 (0.36–1.04)	0.07	0.7 (0.4–1.2)	0.2

Data are expressed as odds ratio (OR) with 95 % confidence interval (CI). The following variables were retained after treatment of colinearity to construct the propensity score: gender, type of shock, and type of admission

general ICU patients. However, other studies have reported no association between age and survival in the ICU [26–29]. Small sample sizes and patient selection may contribute to these differences.

The very poor late survival is challenging. At 1 year, only 2 of the 84 very old patients treated with vasopressors were still alive. In contrast to our expectations, these were not patients who developed complications after elective surgery but rather patients admitted with septic shock. Of note too, these patients suffered from urinary sepsis, which is known to be associated with better outcomes than sepsis from other sources [30] and had isolated circulatory failure. This suggests that ICU admission for shock is beneficial for few very old patients, and perhaps of most value for those with minimal associated comorbidities or organ dysfunction.

Our study has some limitations. First although our database was large, the number of very old patients was limited. Nevertheless, this is one of the largest series of patients with circulatory failure older than 85 years. Second, we did not calculate specific geriatric assessment scores, such as the Katz [31], SHERPA [32], or Charlson [33] indexes, which are frequently used in geriatric populations to describe patient state at admission and evaluate the risk associated with both chronic and acute pathology. Third, physicians and families may be more prone to limit care in these very old patients than in younger patients, and this may contribute to the poor prognosis. However, there were no differences in limitation of care at admission according to age. In addition, the proportion of patients in each age group included after shock development in the ICU was similar. During initial shock therapy, all patient groups received a similar intensity of therapy with vasopressor agents administered at similar doses and similar use of mechanical ventilation or renal replacement therapy; dobutamine was even used more frequently in very old patients. Nevertheless, the increased incidence of limitations in therapy at the time of death and the early time at which death occurred in old patients suggest that physicians and/or their families rapidly realized the futility of continuing care when evolution was not rapidly favorable.

One may suggest that the patients included in this trial were highly selected, because they were taking part in an

interventional trial. This is probably not the case, because our interventional trial was characterized by a low exclusion rate. Nevertheless, we cannot exclude that many of the old patients may have been denied institution of vasopressor agents and were, therefore, not even screened. If anything, however, this strengthens our findings, because old patients in shock who were deemed to have the best chance of a favorable outcome nevertheless had very low survival rates.

Our findings have strong ethical implications, because there is an increasing demand for ICU admission of older patients [34–36]. This trend is costly, and the financial constraints must be taken into account. Very elderly patients and their families should be informed of the relatively poor prognosis when these patients present with circulatory failure requiring vasopressor agents, with very few patients alive at 1 year. Patients who did survive had good quality of life a few years after the event, which supports the concept of the ICU test [37], but realistic

expectations of limited chances of middle-term survival must be kept in mind. The data from the ICE-CUBE database [7, 38] suggest that admission of very old patients to the ICU is indeed associated with a higher mortality.

Our observations also have important implications for research. Patients older than 75 years are sometimes excluded from interventional trials [39]. In our trial, we observed no interaction between age and vasopressor agent, suggesting that the results of the trial also applied to the elderly patients. This observation also implies that the results of the trial were not biased by inclusion of old patients.

In conclusion, this large database of patients with circulatory failure highlights the poor outcomes of elderly patients with circulatory shock: ageing was independently associated with increased mortality and long-term survival was infrequent.

Conflicts of interest None related to this study.

References

- Ihara GC, Lehberger J, Hochrieser H, Bauer P, Schumtz R, Metnitz B, Metnitz P (2012) Development of demographics and outcome of very old critically ill patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 38:620–626
- Roch A, Wiramus S, Pauly V, Forel JM, Guervilly C, Gannier M, Papazian L (2011) Long-term outcome in medical patients aged 80 or over following admission to an intensive care unit. *Crit Care* 15:R36
- Fuchs L, Chronaki CE, Park S, Novack V, Baumfeld Y, Scott D, McLennan S et al (2012) ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients. *Intensive Care Med* 38:1654–1661
- Lerolle N, Trinquart L, Bornstain C, Tadić JM, Imbert A, Diehl JL, Fagon JY, Guérot E (2010) Increased intensity of treatment and decreased mortality in elderly patients in an intensive care unit over a decade. *Crit Care Med* 38:59–64
- Nasa P, Juneja D, Singh O, Dang R, Arora V (2011) Severe sepsis and its impact on outcome in elderly and very elderly patients admitted in intensive care unit. *J Intensive Care Med* 27:179–183
- Barnato AE, Albert SM, Angus DC, Lave JR, Degenholtz HB (2011) Disability among elderly survivors of mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 183:1037–1042
- Nguyen Y-L, Angus DC, Boumendil A, Guidet B (2011) The challenge of admitting the very elderly to intensive care. *Ann Intensive Care* 1:29
- de Rooij SEJ, Govers AC, Korevaar JC, Giesbers AW, Levi M, de Jonge E (2008) Cognitive, functional, and quality-of-life outcomes of patients aged 80 and older who survived at least 1 year after planned or unplanned surgery or medical intensive care treatment. *J Am Geriatr Soc* 56:816–822
- Sprung CL, Artigas A, Kesecioglu J, Pezzi A, Wiis J, Pirracchio R, Baras M, Edbrooke DL, Pesenti A, Bakker J, Hargreaves C, Gurman G, Cohen SL, Lippert A, Payen D, Corbella D, Iapichino G (2012) The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units. Part II: intensive care benefit for the elderly. *Crit Care Med* 40:132–138
- Minne L, Ludikhuizen J, de Jonge E, de Rooij S, Abu-Hanna A (2011) Prognostic models for predicting mortality in elderly ICU patients: a systematic review. *Intensive Care Med* 37:1258–1268
- Sakr Y, Reinhart K, Vincent J, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, De Backer D, Payen D (2006) Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the sepsis occurrence in acutely ill patients (SOAP) study. *Crit Care Med* 34:589–597
- Tomassini F, Gagnor A, Migliardi A, Tizzani E, Infantino V, Giolitto S, Conte MR, Lanza GA, Gnani R, Varbella F (2011) Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the elderly: predictors of long-term survival. *Catheter Cardiovasc Interv* 78:505–511
- Lim HS, Andrianopoulos N, Yan BP, Lim CC, Brennan AL, Reid CM, Freeman M, Charter K, Black A, New G, Ajani AE, Duffy SJ, Melbourne Interventional Group (2009) Survival of elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JACC Cardiovasc Interv* 2:146–152
- Gurwitz JH, Goldberg RJ (2011) Age-based exclusions from cardiovascular clinical trials: implications for elderly individuals (and for all of us): comment on “the persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure”. *Arch Intern Med* 171:557–558
- Marik PE (2006) Management of the critically ill geriatric patient. *Crit Care Med* 34:S176–S182
- Corsonello A, Pranno L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F (2009) Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drugs Aging* 26(Suppl 1): 31–39

17. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL, SOAPII Investigators (2010) Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 362:779–789
18. Biston P, Aldecoa C, Devriendt J, Vincent JL, De Backer D (2011) Outcome of elderly patients with circulatory failure. *Intensive Care Med* 37(1(S)):186 (abstract)
19. Wong DT, Knaus WA (1991) Predicting outcome in critical care: the current status of the APACHE prognostic scoring system. *Can J Anaesth* 38:374–383
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707–711
21. Rubin DB (1997) Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Ann Intern Med* 127:757–763
22. Rubin DB (2008) For objective causal inference, design trumps analysis. *Ann Appl Stat* 2:808–840
23. Collins SD, Ahmad S, Waksman R (2010) Percutaneous revascularization in women with coronary artery disease: we've come so far, yet have so far to go. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:436–444
24. Nachtigall I, Tafelski S, Rothbart A, Kaufner L, Schmidt M, Tamarkin A, Kartachov M, Zebedies D, Trefzer T, Wernecke KD, Spies C (2011) Gender-related outcome difference is related to course of sepsis on mixed ICUs: a prospective, observational clinical study. *Crit Care* 15:R151
25. Nathanson BH, Higgins TL, Brennan MJ, Kramer A, Stark M, Teres D (2011) Do elderly patients fare well in the ICU? *Chest* 139:825–831
26. Rodríguez-Regañón I, Colomer I, Frutos-Vivar F, Manzarbeitia J, Rodríguez-Mañas L, Esteban A (2006) Outcome of older critically ill patients: a matched cohort study. *Gerontology* 52:169–173
27. Wu AW, Rubin HR, Rosen MJ (1990) Are elderly people less responsive to intensive care? *J Am Geriatr Soc* 38:621–627
28. Fedullo AJ, Swinburne AJ (1983) Relationship of patient ages to cost and survival in a medical ICU. *Crit Care Med* 11:155–159
29. Chelluri L, Pinsky MR, Donahoe MP, Grenvik A (1993) Long-term outcome of critically ill elderly patients requiring intensive care. *JAMA* 269:3119–3123
30. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, EPIC II Group of Investigators (2009) International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323–2329
31. Katz S, Down TD, Cash HR, Grotz RC (1970) Progress in the development of the index of ADL. *Gerontologist* 10:20–30
32. Cornette P, Swine C, Malhomme B, Gillet JB, Meert P, D'Hoore W (2006) Early evaluation of the risk of functional decline following hospitalization of older patients: development of a predictive tool. *Eur J Publ Health* 16:203–208
33. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40:373–383
34. Bagshaw SM, Webb SA, Delaney A, George C, Pilcher D, Hart GK, Bellomo R (2009) Very old patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multi-centre cohort analysis. *Crit Care* 13:R45
35. Wunsch H, Angus DC, Harrison DA, Collange O, Fowler R, Hoste EA, de Keizer NF, Kersten A, Linde-Zwirble WT, Sandiumenge A, Rowan KM (2008) Variation in critical care services across North America and Western Europe. *Crit Care Med* 36:2787–2793
36. Blot S, Cankurtaran M, Petrovic M, Vandijck D, Lizy C, Decruyenaere J, Danneels C, Vandewoude K, Piette A, Vershraegen G, Van Den Noortgate N, Peleman R, Vogelaers D (2009) Epidemiology and outcome of nosocomial bloodstream infection in elderly critically ill patients: a comparison between middle-aged, old, and very old patients. *Crit Care Med* 37:1634–1641
37. Curtis JR, Vincent JL (2010) Ethics and end-of-life care for adults in the intensive care unit. *Lancet* 376(9749):1347–1353. doi: [10.1016/S0140-6736\(10\)60143-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60143-2)
38. Boumendil A, Latouche A, Guidet B for the ICE-CUB Study Group (2011) On the benefit of intensive care for very old patients. *Arch Intern Med* 171:1116–1117
39. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G, Clarfield AM, Crome P, Hertogh C, Lesauskaite V, Prada GI, Szczerbinska K, Topinkova E, Sinclair-Cohen J, Edbrooke D, Mills GH (2011) The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med* 171:550–556

6.CONCLUSIONES

- a) No hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los pacientes con shock que fueron tratados con dopamina como agente vasopresor de primera eleccion y los que fueron tratados con norepinefrina, sin embargo el uso de dopamina se asoció con un mayor número de eventos adversos.
- b) En los pacientes con shock séptico, la administración de dopamina se asocia con una mayor mortalidad y una mayor incidencia de eventos arrítmicos en comparación con la administración de norepinefrina.
- c) En la práctica actual la utilizacion y la evaluación del *Fluid Challenge* en pacientes críticos es altamente variable. La predicción de la respuesta a fluidos no se utiliza de manera rutinaria, los límites de seguridad se usan muy poco, y no siempre se tiene en cuenta la información de los *Fluid Challenges* fallidos anteriores.
- d) La aplicación de un protocolo hemodinámico perioperatorio, guiado por un monitor no invasivo de gasto cardiaco no se asoció con una disminución en la incidencia de complicaciones generales o duración de la estancia en la cirugía abdominal mayor.
- e) La aplicación de un protocolo hemodinámico perioperatorio, guiado por un monitor no invasivo de gasto cardiaco en la cirugía abdominal mayor, no se asoció con una disminución en el tiempo de recuperación intestinal, infección de la herida, fuga anastomotica o mortalidad.
- f) El envejecimiento se asocia de forma independiente con mayores tasas de mortalidad en pacientes con insuficiencia circulatoria, cualquiera que sea la etiología. No se observaron interacciones entre la edad y los agentes vasopresores.

- a) Although the rate of death did not differ significantly between the group of patients treated with dopamine and the group treated with norepinephrine, this study raises serious concerns about the safety of dopamine therapy, since dopamine, as compared with norepinephrine, was associated with more arrhythmias and with an increased rate of death in the subgroup of patients with cardiogenic shock.
- b) in patients with septic shock, dopamine administration is associated with greater mortality and a higher incidence of arrhythmic events compared to norepinephrine administration
- c) The current practice and evaluation of FC in critically ill patients are highly variable. Prediction of fluid responsiveness is not used routinely, safety limits are rarely used, and information from previous failed FCs is not always taken into account.
- d) A perioperative hemodynamic protocol guided by a noninvasive cardiac output monitor was not associated with a decrease in the incidence of overall complications or length of stay in major abdominal surgery.
- e) The application of a GDT perioperative hemodynamic protocol guided by a non-invasive cardiac output monitor in major abdominal surgery was not associated with a decrease in bowel recovery time, wound infection, anastomotic leak or mortality.
- f) Ageing is independently associated with higher mortality rates in patients with circulatory failure, whatever the etiology. There was no significant interaction between age and vasopressor agent on outcome

7.BIBLIOGRAFIA

1. Fink MP. Shock: An overview. In: Rippe JM, Iwing RS, Fink MP, Cera FB, editors. *Intensive Care Medicine*. 3^o ed. Boston: Little Brown and Co; 1996. p. 1857-77.
2. Cannon WB, Fraser J, Cowell E. The preventative treatment of wound shock. *JAMA* 1918;3.
3. García-Barreno P. Shock hemorrágico. *Rev Acad Cienc Exact Fís Nat (Esp)* 2009; 103:39.
4. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973; 178:117-22.
5. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, *et al*. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007; 33:575-90.
6. Strehlow MC. Early identification of shock in critically ill patients. *Emerg Med Clin North Am* 2010; 28:57-66, vii.
7. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369:1726-34.
8. Levy JH. Treating shock--old drugs, new ideas. *N Engl J Med* 2010; 362:841-3.
9. Moranville MP, Mieux KD, Santayana EM. Evaluation and management of shock States: hypovolemic, distributive, and cardiogenic shock. *J Pharm Pract* 2011; 24:44-60.
10. Vallet B, Tavernier B, Lund N. Assessment of tissue oxygenation in the critically-ill. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:221-9.
11. Vincent JL. The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply. *Intensive Care Med* 1990; 16 Suppl 2:S145-8.
12. Pinsky MR. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. *Chest* 2007; 132:2020-9.
13. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729-32.
14. Partrick DA, Bensard DD, Janik JS, Karrer FM. Is hypotension a reliable indicator of blood loss from traumatic injury in children? *Am J Surg* 2002; 184:555-9; discussion 9-60.
15. Ruokonen E, Takala J, Uusaro A. Effect of vasoactive treatment on the relationship between mixed venous and regional oxygen saturation. *Crit Care Med* 1991; 19:1365-9.
16. Pinsky MR, Vincent JL. Let us use the pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 2005; 33:1119-22.
17. 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.
18. Inigo J, Sendra JM, Diaz R, Bouza C, Sarria-Santamera A. [Epidemiology and costs of severe sepsis in Madrid. A hospital discharge study]. *Med Intensiva* 2006; 30:197-203.
19. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, *et al*. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302:2323-9.
20. Trauma ACoSCo, Morgan L. Advanced Trauma Life Support Program for Doctors: ATLS. American College of Surgeons; 1997.
21. Carroll GC, Snyder JV. Hyperdynamic severe intravascular sepsis depends on fluid administration in cynomolgus monkey. *Am J Physiol* 1982; 243:R131-41.

22. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345:588-95.
23. Marik PE. Early management of severe sepsis: concepts and controversies. *Chest* 2014; 145:1407-18.
24. Vincent JL. Cardiovascular alterations in septic shock. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl A:9-15.
25. Yegneswaran B, Kostis JB, Pitchumoni CS. Cardiovascular manifestations of acute pancreatitis. *J Crit Care* 2011; 26:225 e11-8.
26. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, Sakr Y, Vincent JL. Microvascular alterations in patients with acute severe heart failure and cardiogenic shock. *Am Heart J* 2004; 147:91-9.
27. Jhanji S, Vivian-Smith A, Lucena-Amaro S, Watson D, Hinds CJ, Pearse RM. Haemodynamic optimisation improves tissue microvascular flow and oxygenation after major surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R151.
28. De Backer D, Donadello K, Taccone FS, Ospina-Tascon G, Salgado D, Vincent JL. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:27.
29. Secor D, Li F, Ellis CG, Sharpe MD, Gross PL, Wilson JX, *et al.* Impaired microvascular perfusion in sepsis requires activated coagulation and P-selectin-mediated platelet adhesion in capillaries. *Intensive Care Med* 2010; 36:1928-34.
30. Filbin MR, Hou PC, Massey M, Barche A, Kao E, Bracey A, *et al.* The microcirculation is preserved in emergency department low-acuity sepsis patients without hypotension. *Acad Emerg Med* 2014; 21:154-62.
31. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, *et al.* Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med* 2013; 41:791-9.
32. Nau GJ, Richmond JF, Schlesinger A, Jennings EG, Lander ES, Young RA. Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:1503-8.
33. Leentjens J, Kox M, van der Hoeven JG, Netea MG, Pickkers P. Immunotherapy for the adjunctive treatment of sepsis: from immunosuppression to immunostimulation. Time for a paradigm change? *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:1287-93.
34. Rittirsch D, Flierl MA, Ward PA. Harmful molecular mechanisms in sepsis. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:776-87.
35. Skrupky LP, Kerby PW, Hotchkiss RS. Advances in the management of sepsis and the understanding of key immunologic defects. *Anesthesiology* 2011; 115:1349-62.
36. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, *et al.* Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 2011; 306:2594-605.
37. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:260-8.
38. Cooper HA, Panza JA. Cardiogenic shock. *Cardiol Clin* 2013; 31:567-80, viii.
39. Spodick DH. Acute cardiac tamponade. *N Engl J Med* 2003; 349:684-90.
40. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, *et al.* The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36:222-31.
41. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:609-34.

42. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-55.
43. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29:530-8.
44. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.
45. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013; 369:2063.
46. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010; 14:R15.
47. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, *et al.* C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest* 2003; 123:2043-9.
48. Muller B, White JC, Nylen ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:396-404.
49. Mann EA, Wood GL, Wade CE. Use of procalcitonin for the detection of sepsis in the critically ill burn patient: a systematic review of the literature. *Burns* 2011; 37:549-58.
50. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2013; 50:23-36.
51. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med* 2011; 171:1322-31.
52. Calandra T, Cohen J, International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICUCC. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2005; 33:1538-48.
53. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36:309-32.
54. Dark PM, Dean P, Warhurst G. Bench-to-bedside review: the promise of rapid infection diagnosis during sepsis using polymerase chain reaction-based pathogen detection. *Crit Care* 2009; 13:217.
55. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, Group ES. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30:580-8.
56. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, *et al.* Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-71.
57. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
58. Angus DC. The search for effective therapy for sepsis: back to the drawing board? *JAMA* 2011; 306:2614-5.
59. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, Suffredini AF, O'Grady NP, Banks SM, *et al.* Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668-78.

60. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, *et al.* Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 2010; 38:1045-53.
61. Westphal GA, Koenig A, Caldeira Filho M, Feijo J, de Oliveira LT, Nunes F, *et al.* Reduced mortality after the implementation of a protocol for the early detection of severe sepsis. *J Crit Care* 2011; 26:76-81.
62. Kox M, Pickkers P. "Less is more" in critically ill patients: not too intensive. *JAMA Intern Med* 2013; 173:1369-72.
63. Hilton AK, Bellomo R. A critique of fluid bolus resuscitation in severe sepsis. *Crit Care* 2012; 16:302.
64. Pierrakos C, Velissaris D, Scolletta S, Heenen S, De Backer D, Vincent JL. Can changes in arterial pressure be used to detect changes in cardiac index during fluid challenge in patients with septic shock? *Intensive Care Med* 2012; 38:422-8.
65. Rehberg S, Yamamoto Y, Sousse L, Bartha E, Jonkam C, Hasselbach AK, *et al.* Selective V(1a) agonism attenuates vascular dysfunction and fluid accumulation in ovine severe sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303:H1245-54.
66. Scicluna JK, Mansart A, Ross JJ, Reilly CS, Brown NJ, Brookes ZL. Lipopolysaccharide alters vasodilation to atrial natriuretic peptide via nitric oxide and endothelin-1: time-dependent effects. *Eur J Pharmacol* 2009; 621:67-70.
67. Zhang Z, Zhang Z, Xue Y, Xu X, Ni H. Prognostic value of B-type natriuretic peptide (BNP) and its potential role in guiding fluid therapy in critically ill septic patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20:86.
68. Bruegger D, Schwartz L, Chappell D, Jacob M, Rehm M, Vogeser M, *et al.* Release of atrial natriuretic peptide precedes shedding of the endothelial glycocalyx equally in patients undergoing on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Basic Res Cardiol* 2011; 106:1111-21.
69. Jacob M, Chappell D. Reappraising Starling: the physiology of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:282-9.
70. Bark BP, Persson J, Grande PO. Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5% albumin, 6% HES 130/0.4, 4% gelatin, and 0.9% NaCl in the septic rat. *Crit Care Med* 2013; 41:857-66.
71. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, Anguel N, Osman D, Richard C, *et al.* Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41:472-80.
72. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259-65.
73. Micek ST, McEvoy C, McKenzie M, Hampton N, Doherty JA, Kollef MH. Fluid balance and cardiac function in septic shock as predictors of hospital mortality. *Crit Care* 2013; 17:R246.
74. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, Engoru C, Olupot-Olupot P, Akech SO, *et al.* Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2483-95.
75. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1.
76. Marik PE. Noninvasive cardiac output monitors: a state-of the-art review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27:121-34.

77. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308:1566-72.
78. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, Minkovich L, Tait G, Beattie WS. Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. *Anesth Analg* 2013; 117:412-21.
79. Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, Scherer LA, Duan M, Schermer CR, *et al.* Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte. *Ann Surg* 2012; 255:821-9.
80. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, *et al.* Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124-34.
81. Jacob M, Paul O, Mehringer L, Chappell D, Rehm M, Welsch U, *et al.* Albumin augmentation improves condition of guinea pig hearts after 4 hr of cold ischemia. *Transplantation* 2009; 87:956-65.
82. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, *et al.* Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1412-21.
83. Investigators SS, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, *et al.* Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011; 37:86-96.
84. Kozar RA, Peng Z, Zhang R, Holcomb JB, Pati S, Park P, *et al.* Plasma restoration of endothelial glycocalyx in a rodent model of hemorrhagic shock. *Anesth Analg* 2011; 112:1289-95.
85. Jhanji S, Stirling S, Patel N, Hinds CJ, Pearse RM. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1961-6.
86. Georger JF, Hamzaoui O, Chaari A, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Restoring arterial pressure with norepinephrine improves muscle tissue oxygenation assessed by near-infrared spectroscopy in severely hypotensive septic patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1882-9.
87. Persichini R, Silva S, Teboul JL, Jozwiak M, Chemla D, Richard C, *et al.* Effects of norepinephrine on mean systemic pressure and venous return in human septic shock. *Crit Care Med* 2012; 40:3146-53.
88. Monnet X, Jabot J, Maizel J, Richard C, Teboul JL. Norepinephrine increases cardiac preload and reduces preload dependency assessed by passive leg raising in septic shock patients. *Crit Care Med* 2011; 39:689-94.
89. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, *et al.* Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care* 2010; 14:R142.
90. Abid O, Akca S, Haji-Michael P, Vincent JL. Strong vasopressor support may be futile in the intensive care unit patient with multiple organ failure. *Crit Care Med* 2000; 28:947-9.
91. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139-43.
92. Bailey AR, Burchett KR. Effect of low-dose dopamine on serum concentrations of prolactin in critically ill patients. *Br J Anaesth* 1997; 78:97-9.

93. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994; 22:1747-53.
94. Bergquist J, Josefsson E, Tarkowski A, Ekman R, Ewing A. Measurements of catecholamine-mediated apoptosis of immunocompetent cells by capillary electrophoresis. *Electrophoresis* 1997; 18:1760-6.
95. Josefsson E, Bergquist J, Ekman R, Tarkowski A. Catecholamines are synthesized by mouse lymphocytes and regulate function of these cells by induction of apoptosis. *Immunology* 1996; 88:140-6.
96. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, *et al.* Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676-84.
97. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, *et al.* A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226-34.
98. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hebert PC, Cooper DJ, *et al.* Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877-87.
99. Morelli A, Ertmer C, Lange M, Dunser M, Rehberg S, Van Aken H, *et al.* Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494-503.
100. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, Lange M, Orecchioni A, Cecchini V, *et al.* Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130.
101. 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.
102. Jellema WT, Groeneveld AB, Wesseling KH, Thijs LG, Westerhof N, van Lieshout JJ. Heterogeneity and prediction of hemodynamic responses to dobutamine in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2392-8.
103. Bouferrache K, Amiel JB, Chimot L, Caille V, Charron C, Vignon P, *et al.* Initial resuscitation guided by the Surviving Sepsis Campaign recommendations and early echocardiographic assessment of hemodynamics in intensive care unit septic patients: a pilot study. *Crit Care Med* 2012; 40:2821-7.
104. Leone M, Michel F, Martin C. Simaticomiméticos: farmacología e indicaciones terapéuticas en reanimación. In: Mansson E, editor. *Enciclopedia Medico Quirurgica de Anestesiologia* 2008. p. E-36-365-A-10.
105. Pierrakos C, Velissaris D, Franchi F, Muzzi L, Karanikolas M, Scolletta S. Levosimendan in critical illness: a literature review. *J Clin Med Res* 2014; 6:75-85.
106. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, Oriani A, Frau G, De Luca M, *et al.* Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2015.
107. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, *et al.* Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752-61.
108. Matejovic M, Trager K, De Backer D. Noradrenaline and the kidney: foe, friend, or both? *Intensive Care Med* 2005; 31:1476-8.
109. Lehman LW, Saeed M, Talmor D, Mark R, Malhotra A. Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Crit Care Med* 2013; 41:34-40.

110. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki LM, Pettila V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066-71.
111. Dunser MW, Ruokonen E, Pettila V, Ulmer H, Torgersen C, Schmittinger CA, *et al.* Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009; 13:R181.
112. Howell MD, Donnino M, Clardy P, Talmor D, Shapiro NI. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:1892-9.
113. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, *et al.* High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370:1583-93.
114. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, *et al.* Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36:949-55.
115. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, *et al.* Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care* 2011; 15:229.
116. Vincent JL. Understanding cardiac output. *Crit Care* 2008; 12:174.
117. Blasco V, Leone M, Textoris J, Visintini P, Albanese J, Martin C. [Venous oximetry: physiology and therapeutic implications]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2008; 27:74-82.
118. Marx G, Reinhart K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:263-8.
119. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med* 2015; 41:1549-60.
120. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, *et al.* Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360:219-23.
121. Velissaris D, Pierrakos C, Scolletta S, De Backer D, Vincent JL. High mixed venous oxygen saturation levels do not exclude fluid responsiveness in critically ill septic patients. *Crit Care* 2011; 15:R177.
122. Vallee F, Vallet B, Mathe O, Parraguette J, Mari A, Silva S, *et al.* Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34:2218-25.
123. Textoris J, Fouche L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, *et al.* High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care* 2011; 15:R176.
124. Cecconi M, Arulkumaran N, Kilic J, Ebn C, Rhodes A. Update on hemodynamic monitoring and management in septic patients. *Minerva Anestesiol* 2014; 80:701-11.
125. Soliman HM, Vincent JL. Prognostic value of admission serum lactate concentrations in intensive care unit patients. *Acta Clin Belg* 2010; 65:176-81.
126. Vincent JL, Dufaye P, Berre J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med* 1983; 11:449-51.
127. Marty P, Roquilly A, Vallee F, Luzi A, Ferre F, Fourcade O, *et al.* Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Ann Intensive Care* 2013; 3:3.
128. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, *et al.* Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739-46.
129. De Backer D, Hollenberg S, Boerma C, Goedhart P, Buchele G, Ospina-Tascon G, *et al.* How to evaluate the microcirculation: report of a round table conference. *Crit Care* 2007; 11:R101.

130. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1825-31.
131. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98-104.
132. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock* 2010; 33:387-91.
133. Gomez H, Torres A, Polanco P, Kim HK, Zenker S, Puyana JC, *et al.* Use of non-invasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O(2) saturation response. *Intensive Care Med* 2008; 34:1600-7.
134. Creteur J, Carollo T, Soldati G, Buchele G, De Backer D, Vincent JL. The prognostic value of muscle StO₂ in septic patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:1549-56.
135. Correa TD, Vuda M, Blaser AR, Takala J, Djafarzadeh S, Dunser MW, *et al.* Effect of treatment delay on disease severity and need for resuscitation in porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med* 2012; 40:2841-9.
136. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest* 1992; 102:208-15.
137. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988; 16:1117-20.
138. Marik PE, Desai H. Goal directed fluid therapy. *Curr Pharm Des* 2012; 18:6215-24.
139. Benes J, Pradl R, Chyrta I. Perioperative hemodynamic optimization: A way to individual goals. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2012*: Springer Berlin Heidelberg; 2012. p. 357–67.
140. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 2006; 26:551-7.
141. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, *et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32.
142. 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.
143. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564-75.
144. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008; 134:172-8.
145. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, *et al.* Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:134-8.
146. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:290-5.
147. Muller L, Toumi M, Bousquet PJ, Riu-Poulenc B, Louart G, Candela D, *et al.* An increase in aortic blood flow after an infusion of 100 ml colloid over 1 minute can predict fluid responsiveness: the mini-fluid challenge study. *Anesthesiology* 2011; 115:541-7.

148. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642-7.
149. Pinsky MR. Heart lung interactions during mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:256-60.
150. Cavallaro F, Sandroni C, Marano C, La Torre G, Mannocci A, De Waure C, *et al.* Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010; 36:1475-83.
151. Osman D, Ridet C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, *et al.* Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64-8.
152. Gurgel ST, do Nascimento P, Jr. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg* 2011; 112:1384-91.
153. Cecconi M, Corredor C, Arulkumaran N, Abuella G, Ball J, Grounds RM, *et al.* Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care* 2013; 17:209.
154. Aya HD, Cecconi M, Hamilton M, Rhodes A. Goal-directed therapy in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2013; 110:510-7.
155. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK. Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Crit Care* 2011; 15:214.
156. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, *et al.* Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care* 2010; 14:R118.
157. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, Divella M, Costa MG, Rhodes A, *et al.* Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care* 2011; 15:R132.
158. Vincent JL. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2012. Springer Berlin Heidelberg; 2012.
159. Futier E, Robin E, Jabaudon M, Guerin R, Petit A, Bazin J-E, *et al.* Central venous O₂ saturation and venous-to-arterial CO₂ difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery. *Critical Care* 2010; 14:R193.
160. Nemeth M, Demeter G, Kaszaki J, Erces D, Oveges N, Frei N. Venous-arterial CO₂gap (DCO₂) can be complementary of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as target end points during fluid resuscitation. *Intensive Care Med* 2012:S0030.
161. Tánczos K, Németh M, Molnar Z. The Hemodynamic Puzzle: Solving the Impossible? Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2012: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
162. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000-8.
163. Cuschieri J, Rivers EP, Donnino MW, Katilius M, Jacobsen G, Nguyen HB, *et al.* Central venous-arterial carbon dioxide difference as an indicator of cardiac index. *Intensive Care Med* 2005; 31:818-22.
164. Vallet B, Pinsky MR, Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! *Intensive Care Med* 2013; 39:1653-5.
165. Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315:153-6.

166. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO₂ difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 2000; 89:1317-21.
167. Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72:597-604.
168. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, Weil MH. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1990; 18:585-9.
169. Kocsi S, Demeter G, Erces D, Nagy E, Kaszaki J, Molnar Z. Central Venous-to-Arterial CO₂ Gap Is a Useful Parameter in Monitoring Hypovolemia-Caused Altered Oxygen Balance: Animal Study. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013:583598.
170. van Beest PA, van Ingen J, Boerma EC, Holman ND, Groen H, Koopmans M, *et al.* No agreement of mixed venous and central venous saturation in sepsis, independent of sepsis origin. *Crit Care* 2010; 14:R219.
171. Rivers E. Mixed vs central venous oxygen saturation may be not numerically equal, but both are still clinically useful. *Chest* 2006; 129:507-8.
172. Pope JV, Jones AE, Gaieski DF, Arnold RC, Trzeciak S, Shapiro NI, *et al.* Multicenter study of central venous oxygen saturation (ScvO₂) as a predictor of mortality in patients with sepsis. *Ann Emerg Med* 2010; 55:40-6 e1.
173. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999; 27:1369-77.
174. Merigalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004; 8:R60-5.
175. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, *et al.* Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1637-42.
176. Sakr Y, Reinhart K, Vincent JL, Sprung CL, Moreno R, Ranieri VM, *et al.* Does dopamine administration in shock influence outcome? Results of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Study. *Crit Care Med* 2006; 34:589-97.
177. Bertorello AM, Sznajder JJ. The dopamine paradox in lung and kidney epithelia: sharing the same target but operating different signaling networks. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33:432-7.
178. Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24:1580-90.
179. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1999; 27:639-60.
180. Martin C, Viviani X, Leone M, Thirion X. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758-65.
181. Boulain T, Runge I, Bercault N, Benzekri-Lefevre D, Wolf M, Fleury C. Dopamine therapy in septic shock: detrimental effect on survival? *J Crit Care* 2009; 24:575-82.
182. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659-67.
183. Mullner M, Urbanek B, Havel C, Losert H, Waechter F, Gamper G. Vasopressors for shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003709.
184. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, Singla S, Elpern E, Lateef O, *et al.* Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375-80.

185. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 2012; 27:172-8.
186. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013; 369:2462-3.
187. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, *et al.* Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795-815.
188. Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest* 2014; 146:908-15.
189. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12:R74.
190. Vaara ST, Korhonen AM, Kaukonen KM, Nisula S, Inkinen O, Hoppu S, *et al.* Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012; 16:R197.
191. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333-7.
192. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, *et al.* Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380:1059-65.
193. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, *et al.* Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg* 2005; 242:326-41; discussion 41-3.
194. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008; 248:189-98.
195. Cannesson M, Pestel G, Ricks C, Hoeft A, Perel A. Hemodynamic monitoring and management in patients undergoing high risk surgery: a survey among North American and European anesthesiologists. *Crit Care* 2011; 15:R197.
196. Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO, Jr., Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care* 2007; 11:R100.
197. Challand C, Struthers R, Sneyd JR, Erasmus PD, Mellor N, Hosie KB, *et al.* Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery. *Br J Anaesth* 2012; 108:53-62.
198. Lobo SM, Lobo FR, Polachini CA, Patini DS, Yamamoto AE, de Oliveira NE, *et al.* Prospective, randomized trial comparing fluids and dobutamine optimization of oxygen delivery in high-risk surgical patients [ISRCTN42445141]. *Crit Care* 2006; 10:R72.
199. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, Rohm KD, Suttner S. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R18.
200. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg* 2011; 112:1392-402.
201. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, *et al.* Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD004082.

202. Bangash MN, Patel NS, Benetti E, Collino M, Hinds CJ, Thiemermann C, *et al.* Dopexamine can attenuate the inflammatory response and protect against organ injury in the absence of significant effects on hemodynamics or regional microvascular flow. *Crit Care* 2013; 17:R57.
203. Roch A, Wiramus S, Pauly V, Forel JM, Guervilly C, Gainnier M, *et al.* Long-term outcome in medical patients aged 80 or over following admission to an intensive care unit. *Crit Care* 2011; 15:R36.
204. Fuchs L, Chronaki CE, Park S, Novack V, Baumfeld Y, Scott D, *et al.* ICU admission characteristics and mortality rates among elderly and very elderly patients. *Intensive Care Med* 2012; 38:1654-61.
205. Nguyen YL, Angus DC, Boumendil A, Guidet B. The challenge of admitting the very elderly to intensive care. *Ann Intensive Care* 2011; 1:29.
206. Ihra GC, Lehberger J, Hochrieser H, Bauer P, Schmutz R, Metnitz B, *et al.* Development of demographics and outcome of very old critically ill patients admitted to intensive care units. *Intensive Care Med* 2012; 38:620-6.
207. Tomassini F, Gagnor A, Migliardi A, Tizzani E, Infantino V, Giolitto S, *et al.* Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in the elderly: predictors of long-term survival. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 78:505-11.
208. Lim HS, Farouque O, Andrianopoulos N, Yan BP, Lim CC, Brennan AL, *et al.* Survival of elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2:146-52.
209. Gurwitz JH, Goldberg RJ. Age-based exclusions from cardiovascular clinical trials: implications for elderly individuals (and for all of us): comment on "the persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure". *Arch Intern Med* 2011; 171:557-8.
210. Marik PE. Management of the critically ill geriatric patient. *Crit Care Med* 2006; 34:S176-82.
211. Corsonello A, Pranno L, Garasto S, Fabietti P, Bustacchini S, Lattanzio F. Potentially inappropriate medication in elderly hospitalized patients. *Drugs Aging* 2009; 26 Suppl 1:31-9.
212. National Institute for Health and Clinical Excellence. CardioQ-ODM Oesophageal Doppler Monitor. March 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13312/52624/52624.pdf>. Accessed May 5, 2014.