



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR
EN EL PACIENTE CRÍTICO MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA**

ANA ROSA OCHAGAVÍA CALVO

DIRECTORES DE LA TESIS DOCTORAL

Dr. ANTONI ARTIGAS RAVENTÓS

Dr. JEAN-LOUIS TEBOUL

TUTOR ACADÉMICO

Dr. FERRAN SEGURA PORTA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

UNIVERSITAT AUTÓNOMA DE BARCELONA

AÑO 2017

Los Doctores **ANTONI ARTIGAS RAVENTÓS, JEAN-LOUIS TEBOUL Y FERRAN SEGURA PORTA**, certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada: "**EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA FUNCIÓN CARDIOVASCULAR EN EL PACIENTE CRÍTICO MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA**", ha sido realizada bajo nuestra dirección y supervisión.

Una vez redactada la presente tesis, la consideramos apta para ser presentada y defendida ante el Tribunal que en su día se designe, por lo que firmamos para que conste a efectos oportunos:

Dr. Antoni Artigas Raventós

Dr. Jean-Louis Teboul

Dr. Ferran Segura Porta

*A mi familia, siempre tan cerca a pesar de la distancia.
En especial a Marta y Miguel. Ellos saben lo que significan para mi*

AGRADECIMIENTOS

A los Drs. Antoni Artigas, Jean-Louis Teboul y Ferran Segura por su apoyo y su dedicación en la elaboración de esta tesis doctoral.

En especial al Dr. Antoni Artigas por confiar en mi y darme la oportunidad de formar parte del Servicio de Medicina Intensiva de la Corporación Sanitaria Parc Taulí donde se aúnan la excelencia asistencial, la calidad docente e investigadora y el afán de superación constante. En este Servicio he podido crecer como persona y como profesional. Espero poder continuar su labor de dirigir este Servicio con su misma responsabilidad e ilusión.

Al Dr. Teboul, siempre dispuesto a enseñar y contagiar su entusiasmo por el “mundo de la hemodinámica”.

A todo el personal del Área de Críticos de la Corporación Sanitaria Parc Taulí por su profesionalidad y su dedicación al cuidado del paciente crítico. Gracias por todo el apoyo que siempre me dáis. Prometo que dedicaré todo mi esfuerzo para estar a la altura que os merecéis.

A todos los pacientes que han estado ingresados con nosotros en el Área de Críticos y a sus familias. Esta tesis es, en definitiva, por y para ellos.

Al Dr. Paco Baigorri, mi maestro. Gracias por acompañarme en los primeros pasos hacia el conocimiento del apasionante mundo de la función cardiovascular y por enseñarme tantas otras cosas. Gracias por tu amistad y tu apoyo incondicional.

Al Dr. Jordi Vallés, el médico por excelencia. Ejemplo de profesionalidad y compromiso. Gracias por estar siempre ahí.

Al Dr. Lluís Blanch, por su entusiasmo y su vitalidad. Por saber abrir nuestras mentes hacia retos y aventuras innovadores.

A Carmen Martín, compañera en el difícil reto de conseguir que el Área de Críticos sea un equipo de personas y profesionales.

A Gemma Gomà, por su apoyo y comprensión durante los buenos y malos momentos desde mis inicios en el Taulí. Por hacer fácil la simbiosis entre el ámbito asistencial y la investigación.

A la Dra. Cristina Carod, por darme la oportunidad de asumir un nuevo reto profesional y por todo el tiempo compartido en estos años tan difíciles.

A todo el personal del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General de Catalunya. Nunca os agradeceré lo bastante todo lo que me distéis y enseñastéis. Gracias por vuestro ejemplo de profesionalidad, integridad y trabajo en equipo.

A los profesionales del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona, en especial a los Drs. María Bodí y Santiago Alonso, por cinco años de residencia inolvidables. Estáis siempre conmigo.

A mis amigos. Es casi imposible agradecer a todas las personas que te acompañan a lo largo de la vida. Quiero destacar a algunas de las que me han acompañado en este viaje vital. A Juana y M^ª Pilar C, comenzamos el viaje juntas y seguimos en el camino. A Pedro,

abandonaste el viaje demasiado pronto pero seguirás siempre con nosotros. Ana A, Pilar L, Sara, iniciamos el camino de la Medicina juntas en Pamplona. Luisa y Maite, cogimos el tren en Pamplona y llegamos a las UCIs de Barcelona (y aquí estamos). Previa parada en Tarragona, ¡gracias Inma H!. A Pilar y Fina, esta tesis no sería lo mismo sin vosotras ¡gracias!. Eli, Óscar GE, Maripaz, gracias por vuestra amistad y vuestra alegría de vivir. A Óscar H y Rosa, compañeros de todos los viajes, aventuras y caminos, mi "otra" familia.

En especial a Inma Martín por su dedicación, su apoyo discreto, su amistad y cariño constantes. Gracias por estar siempre, sin ti no sería posible, ya lo sabes.

Esta tesis es para ti.

ABREVIATURAS

A: pico de velocidad en la diástole tardía del flujo mitral

a': pico de velocidad en la diástole tardía del anillo mitral

ATDV: área telediastólica del ventrículo izquierdo

ATDVi: área telediastólica del ventrículo izquierdo indexada

CAP: catéter de arteria pulmonar

cIVC-st: índice de colapsabilidad de la vena cava inferior durante una inspiración profunda estandarizada

deltaVCId: diferencia del diámetro de la vena cava inferior con la respiración

DTSVI: diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo

DO₂: transporte de oxígeno

E: pico de velocidad en la diástole precoz del flujo mitral

e': pico de velocidad en la diástole precoz del anillo mitral

Ea: elastancia arterial

Ees: elastancia telesistólica

EtCO₂: pCO₂ al final de la espiración

ETT: ecocardiografía transtorácica

ETE: ecocardiografía transesofágica

EVLW: agua extravascular pulmonar

FAC: cambio de área fraccional

FC: frecuencia cardíaca

FE: fracción de eyección

FEG: fracción de eyección global

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

GC: gasto cardíaco

GC_{eco}: gasto cardíaco obtenido con ecocardiografía

GC_{td}: gasto cardíaco obtenido con termodilución

GTCIC y RCP: Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)

IC: índice cardíaco

IC_{eco}: índice cardíaco obtenido con ecocardiografía

IC_{td}: índice cardíaco obtenido con termodilución

IFC: índice de función cardíaca

IPP: índice de permeabilidad pulmonar

ITV: integral velocidad-tiempo

ITVAo: integral velocidad-tiempo aórtico

LVS*W*: *left ventricular stroke work*

LVS*Wi*: *left ventricular stroke work index*

MEP: maniobra de elevación pasiva de las piernas

PA: presión arterial

PAD: presión arterial diastólica

PAM: presión arterial media

PAS: presión arterial sistólica

PAP: presión arterial pulmonar

PAPs: presión arterial pulmonar sistólica

PEEP: presión positiva al final de la espiración

POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar

PP: presión de pulso

PVC: presión venosa central

RVS: resistencias vasculares sistémicas

RVS*i*: resistencias vasculares sistémicas indexadas

Sa: pico de velocidad sistólico del anillo mitral

SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo

SvO₂: Saturación venosa mixta de oxígeno

SvcO₂: Saturación venosa central de oxígeno

TAPSE: *tricuspid anular plane systolic excursion*

TSVI: tracto de salida del ventrículo izquierdo

UCI: unidad de cuidados intensivos

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VO₂: consumo de oxígeno

VPP: variación de la presión de pulso

VS: volumen sistólico

VS_{eco}: volumen sistólico estimado con ecocardiografía

VS_{td}: volumen sistólico estimado con termodilución

VS_i: volumen sistólico indexado

VS_i_{eco}: volumen sistólico obtenido con ecocardiografía indexado

VS_i_{td}: volumen sistólico obtenido con termodilución indexado

VSP: variación sistólica de presión

VSIT: volumen sanguíneo intratorácico

VTD: volumen telediastólico

VTDG: volumen telediastólico global

VTDG: volumen telediastólico global indexado

VVS: variación volumen sistólico

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
A. Reanimación y monitorización hemodinámica en el <i>shock</i>	
B. Dispositivos de monitorización hemodinámica disponibles	
C. Monitorización hemodinámica básica inicial. Monitorización hemodinámica continua. ¿Cuándo y con qué?	
D. ¿Cuál es el papel de la ecocardiografía en la reanimación hemodinámica?	
E. Aspectos relevantes de la monitorización hemodinámica en el paciente crítico	
- Estimación de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen	
- Disfunción miocárdica asociada a la sepsis	
F. Justificación de los estudios de la tesis doctoral	
2. ESTUDIO 1: “ PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR A VOLUMEN EN PACIENTES CRÍTICOS CON ACTIVIDAD RESPIRATORIA ESPONTÁNEA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA”	72
- Hipótesis y objetivos	
- Material y métodos	
- Resultados	
- Discusión	
- Conclusiones	
3. ESTUDIO 2: “EVALUACIÓN HEMODINÁMICA Y ECOCARDIOGRÁFICA DE LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR A DOBUTAMINA EN LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA ASOCIADA AL <i>SHOCK</i> SÉPTICO”	95
- Material y métodos	
- Resultados	
- Discusión	
- Conclusiones	
- Hipótesis y objetivos	

4. CONCLUSIONES GENERALES	118
5. ANEXOS	119
6. BIBLIOGRAFÍA	123

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de la función cardiovascular constituye un aspecto fundamental del cuidado del paciente crítico. La monitorización hemodinámica nos permite obtener información acerca de la fisiopatología cardiocirculatoria que nos ayudará a realizar el diagnóstico y a guiar la terapéutica en el *shock*. En última instancia, la monitorización hemodinámica constituye una herramienta diagnóstica que podría ayudar a mejorar el pronóstico de nuestros pacientes. Sin embargo, ningún sistema de monitorización puede influir en el pronóstico por sí mismo (1), siendo necesario que se cumplan estas tres condiciones si queremos obtener un beneficio clínico en la reanimación del paciente crítico (2):

- Los datos del sistema de monitorización deben ser lo suficientemente exactos para ser capaces de influir en la toma de decisiones terapéuticas
- Los datos obtenidos deben ser relevantes para el paciente
- El tratamiento instaurado, según el resultados de estos datos, mejora el pronóstico

El catéter de arteria pulmonar (CAP) ha sido la técnica más utilizada desde su introducción hace más de cuarenta años. Aunque su papel en el conocimiento más profundo de la función cardiovascular es indiscutible, su uso ha descendido debido a la controversia acerca de sus indicaciones y sus limitaciones. Por este motivo, se ha intensificado la búsqueda de nuevos métodos de monitorización hemodinámica (3).

Actualmente, el desarrollo tecnológico nos proporciona numerosos sistemas que exploran los aspectos más importantes de la hemodinámica (precarga, función ventricular, objetivos de la reanimación hemodinámica, etc.). Estos sistemas, al igual que el CAP, poseen ventajas y limitaciones que es necesario conocer antes de su aplicación en la práctica clínica (1, 4, 5). La ecocardiografía, aunque no es propiamente

un sistema de monitorización continua, ofrece información anatómica y funcional que puede ser enormemente útil en la valoración hemodinámica del paciente crítico (6–8).

A. REANIMACIÓN Y MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA EN EL *SHOCK*

En el paciente crítico, hablaremos de *shock*, o insuficiencia cardiovascular, cuando tengamos evidencia de hipoperfusión tisular. La incapacidad para mantener la adecuada perfusión de los tejidos va a provocar un incremento en la extracción de oxígeno a nivel microcirculatorio, así como el inicio de las vías anaerobias a fin de mantener la respiración celular. Así, en nuestra práctica clínica, hablaremos de situación de *shock* cuando detectemos una disminución de las saturaciones venosas de oxígeno y/o una elevación del lactato plasmático, independientemente de la presencia o no de hipotensión arterial (3, 9).

Los cuatro tipos de *shock* según la clasificación clásica son el *shock* hipovolémico (secundario a una disminución del retorno venoso debido a una pérdida de volumen circulante), el *shock* cardiogénico (producido por un fallo de bomba del corazón secundario a un déficit de contractilidad o a una arritmia grave), el *shock* obstructivo (secundario a un mecanismo obstructivo debido a un tromboembolismo pulmonar, un neumotórax a tensión o un taponamiento cardíaco) y el *shock* distributivo (ocasionado por una pérdida de tono vascular que conduce a una mala distribución del flujo como ocurre en la sepsis, la anafilaxia y el daño medular).

Hasta 1/3 de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presenta una situación de *shock* (10). La etiología más frecuente es, según el estudio SOAP II (11), el *shock* séptico (62%) seguido por el *shock* cardiogénico (17%) y el *shock* hipovolémico (16%).

Los diferentes tipos de *shock* difieren en la causa primaria que los origina y en los tratamientos específicos de la enfermedad de base. Existen, además, diferencias en las estrategias de reanimación y en el tipo de monitorización requerido según el origen del *shock*. Sin embargo, actualmente se conoce que todos los tipos de *shock* comparten mecanismos fisiopatológicos (mecanismos inflamatorios, alteraciones de la microcirculación, etc.) (12–14), algunos tratamientos (vasopresores, líquidos) y el objetivo final de la reanimación hemodinámica del *shock*.

El objetivo final del proceso de reanimación hemodinámica en el *shock* es la restauración del aporte de oxígeno a los tejidos de acuerdo a sus necesidades metabólicas (3, 9, 15). Además de la normalización de las variables metabólicas: lactato plasmático y las saturaciones venosas, tanto central (SvCO₂) como mixta (SvO₂), las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP (GTCIC y RCP) de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y las guías internacionales (3, 9) recomiendan mantener unos niveles mínimos de presión arterial media (PAM), con el fin de mantener una presión de perfusión mínima a los tejidos.

Por lo tanto, podemos concretar el proceso de reanimación en dos pasos primordiales:

- conseguir una presión de perfusión idónea
- restauración del equilibrio aporte/consumo de oxígeno

Para conseguir estos objetivos, disponemos de diversos parámetros (gasto cardíaco (GC), índices de precarga, estimadores de la dependencia de precarga, índices de contractilidad, etc.) obtenidos mediante diferentes sistemas de monitorización hemodinámica, que nos sirven como herramienta para la guía del proceso de reanimación (Fig. 1). La corrección del estado de hipoperfusión tisular debería

conseguirse cuanto antes, puesto que la duración del insulto va a condicionar el mayor desarrollo de fracaso orgánico, con consecuencias directas sobre el pronóstico del individuo.

B. DISPOSITIVOS DE MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA DISPONIBLES

Los dispositivos de monitorización hemodinámica pueden ser clasificados en función del grado de invasividad. Según esta clasificación, disponemos de sistemas invasivos (CAP), semi-invasivos (termodilución transpulmonar, litiodilución, análisis del contorno de la onda de pulso, Doppler esofágico, etc.) y no invasivos (ecografía, biorreactancia, tecnología Doppler, etc.) (3–5, 9, 16) (Fig 2).

SISTEMAS INVASIVOS

CAP: La introducción del catéter de arteria pulmonar por Swan y Ganz en 1970 revolucionó la monitorización de la Medicina Intensiva (17, 18). El catéter de Swan-Ganz ha permitido profundizar en el conocimiento de la función cardiovascular del paciente crítico, al proporcionar el cálculo del GC por termodilución así como parámetros hemodinámicos relevantes como son la presión de arteria pulmonar (PAP), la presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) y parámetros de transporte y consumo de oxígeno (DO_2 y VO_2).

El GC obtenido por termodilución con el CAP es considerado el método "*gold standard*" para la estimación del GC. La mayoría de los métodos de estimación del GC han sido evaluados mediante la comparación con los datos obtenidos por termodilución con el CAP a pesar de que esta técnica tiene sus limitaciones y podría no ser el comparador de elección. En casos de insuficiencia tricuspídea grave, debido al retorno de trazador a la aurícula que atenúa el cambio de temperatura, el valor de GC puede verse subestimado.

Este hallazgo podría ser importante ya que la incidencia de insuficiencia tricuspídea es del 15% en la población general y mayor del 70% en pacientes ancianos (4, 19, 20). Por otro lado, desde su introducción se han efectuado modificaciones que aún han ampliado más la información ofrecida por el mismo pudiendo obtenerse la fracción de eyección (FE) y los volúmenes del ventrículo derecho y el GC continuos, además de ofrecer la posibilidad de incorporar electrocatéteres en aurícula y ventrículo derechos.

Las limitaciones, las indicaciones y la utilidad del CAP son todavía motivo de controversia a pesar de su extensa utilización (4, 5, 18). Esto es debido, en gran parte, al escaso conocimiento de las bases de la cateterización de la arteria pulmonar, a los errores en la interpretación de los datos y a la aplicación de terapéuticas inapropiadas en respuesta a los datos obtenidos. En la actualidad, la utilización del CAP ha descendido notablemente debido a su invasividad y al debate sobre sus posibles complicaciones e indicaciones. La nueva tecnología disponible en la práctica clínica ha permitido disponer de nuevos sistemas de monitorización menos invasivos que proporcionan información útil y fiable para la reanimación del paciente crítico (16, 21).

SISTEMAS SEMI-INVASIVOS

TERMODILUCIÓN TRANSPULMONAR Y LITIODILUCIÓN: La termodilución transpulmonar es una variante del método de termodilución en la cual la inyección del bolus de suero se realiza a través de un catéter venoso central y el cambio de temperatura es detectado por un sensor situado en una vía arterial (femoral o axilar), en lugar de la arteria pulmonar, obteniéndose el GC mediante una ecuación modificada de la de Stewart-Hamilton.

La termodilución transpulmonar ha sido validada en diferentes poblaciones de pacientes críticos, incluyendo pacientes sépticos (4, 5, 22, 23). En múltiples estudios experimentales y clínicos se ha observado una excelente correlación con la termodilución con CAP (24). Puesto que el GC es medido sobre una duración más larga que la termodilución con CAP, está menos afectado por las variaciones respiratorias. La mayor distancia entre el sitio de inyección y el termistor puede teóricamente incrementar la pérdida de indicador y los efectos de la recirculación. Sin embargo, el 96-97% del indicador es recuperado en la aorta. La pérdida de indicador durante la termodilución transpulmonar puede incrementarse cuando el agua extravascular pulmonar (*extravascular lung water*, EVLW) está elevada, por lo que se precisaría aumentar la cantidad de inyección. A pesar de todo, la cantidad de EVLW no tiene influencia significativa en la precisión de la estimación del GC (25).

El uso de la termodilución transpulmonar podría estar discutido en casos de importantes variaciones térmicas a nivel corporal, uso de sistemas de depuración extracorpórea (aunque existen datos recientes que apoyan su utilización en estas situaciones), aneurismas de aorta y en presencia de *shunts* intracardíacos (5).

Además de la estimación del GC, la termodilución transpulmonar permite obtener estimadores de precarga como el volumen telediastólico global (VTDG) y el volumen sanguíneo intratorácico (VSIT). Además, permite calcular EVLW y el índice de permeabilidad pulmonar (IPP), marcador de la permeabilidad alveolo-capilar. El EVLW y el IPP son marcadores de gravedad en el síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) (26, 27).

La termodilución transpulmonar también proporciona índices estimadores de la contractilidad como son el índice de función cardíaca (IFC) y la fracción de eyección global (FEG). Combes et al. (28) encontraron una correlación significativa entre estos índices y el cambio de área fraccional del ventrículo izquierdo (FAC) determinada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en una población de pacientes críticos. Además, estos autores observaron que un $IFC > 4 \text{ min}^{-1}$ y una $FEG > 18\%$ estimaba una $FAC \geq 40\%$ (sensibilidad 86 y 88%, especificidad 88 y 79%, respectivamente). Recientemente, se ha publicado un estudio (29) cuyo objetivo consistió en evaluar si los índices derivados de la termodilución eran buenos estimadores de contractilidad mediante el análisis de su respuesta a la estimulación inotrópica y al aporte de volumen. Los resultados principales obtenidos fueron que el IFC no fue alterado por la administración de volumen, mientras que la infusión de dobutamina incrementó significativamente en un $29 \pm 22\%$ el valor basal del IFC, lo que indicaría que este parámetro puede ser un buen estimador de contractilidad. Se obtuvieron resultados similares con la FEG. Asimismo, se encontró una correlación significativa entre el IFC y la FEVI ($r: 0,67, p < 0,0001$), así como entre la FEG y la FEVI ($r: 0,63, p = 0,0001$). Un valor de $IFC \leq 4,1 \text{ min}^{-1}$ estimó una FEVI del 45% con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 67%, mientras que un $IFC \leq 3,2 \text{ min}^{-1}$ estimó una FEVI $< 35\%$ con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 88%. Los autores del estudio concluyeron que el IFC debería servir para alertar al clínico sobre la probable presencia de alteración de la contractilidad del ventrículo izquierdo y, en consecuencia, debería realizarse una ecocardiografía para evaluar la función ventricular. Además, el IFC podría ser una herramienta útil para evaluar los efectos hemodinámicos de dobutamina.

La litiodilución es una técnica basada en la utilización del cloruro de litio como trazador para el cálculo del GC. Para su calibración, se inyecta un bolus de cloruro de litio en una vía venosa central o periférica y un electrodo situado en una vía arterial detecta la concentración de litio en sangre arterial, calculando el GC usando el área bajo la curva de concentración-tiempo. Su uso está contraindicado en pacientes en tratamiento con litio, con el uso de relajantes musculares no despolarizantes y en casos de *shunts* intracardiacos. Se ha demostrado también su utilidad en diferentes estudios realizados en la UCI y en el ámbito quirúrgico (4, 5, 30). La litiodilución proporciona menos variables hemodinámicas adicionales que el CAP y la termodilución transpulmonar, lo que supone una limitación en pacientes complejos.

ANÁLISIS DEL CONTORNO DE LA ONDA DE PULSO: Muchos dispositivos ofrecen la posibilidad de obtener el GC de forma continua basado en el análisis del contorno de la onda de pulso arterial. Los principales dispositivos disponibles en el mercado son: PiCCO® y ProAQT® (Pulsion), PulseCO® (LiDCO), Modelflow® (TNO/BMI), Most Care® (Vygon) y FloTrac®/Vigileo (Edwards Lifesciences). Difieren en la forma de transformar la información proporcionada por la morfología de la presión arterial en el volumen sistólico (VS) latido a latido, en los algoritmos utilizados por cada uno de ellos, en el modo de calibración (ya que algunos necesitan calibración externa y otros no), en el lugar de canalización arterial, en los parámetros analizados y en la exactitud con la que determinan el GC (3, 16, 31–34). La mayor parte de ellos proporcionan al mismo tiempo información continua de múltiples variables de precarga, poscarga y contractilidad y permiten también el cálculo de la variación de la presión de pulso (VPP) o la variación del volumen sistólico (VVS), utilizados para dirigir la terapia con líquidos y analizar la respuesta a la misma. La mayor relevancia de estos dispositivos es que permiten

obtener el GC de manera poco invasiva y continua. Además, existen protocolos de reanimación basados en parámetros hemodinámicos obtenidos con estos sistemas que han demostrado disminuir la morbilidad del paciente postquirúrgico y crítico (33, 35, 36). Su principal desventaja reside en que pierden precisión y fiabilidad en situaciones con cambios importantes de volemia y cambio de tono vascular, de especial importancia en los sistemas sin calibración externa (36, 37).

DOPPLER ESOFÁGICO: El Doppler esofágico calcula el flujo sanguíneo en aorta descendente, el diámetro aórtico y permite calcular el VS y el GC, asumiendo que el flujo sanguíneo en aorta descendente es el 70% del flujo sanguíneo sistémico. El diámetro aórtico puede ser medido (eco modo M) o estimado de datos morfológicos. El Doppler esofágico puede evaluar los cambios en la precarga cardíaca con el tiempo de flujo corregido por la frecuencia cardíaca (FC) y los cambios en la contractilidad mediante el tiempo medio de aceleración y el pico de velocidad sistólica del flujo sanguíneo aórtico (38). Las limitaciones de esta técnica incluyen la dependencia del operador y la poca tolerancia de la sonda en pacientes no ventilados (4, 5, 39). Hay que destacar que este sistema ha demostrado ser útil para la optimización de líquidos en pacientes quirúrgicos de alto riesgo (menor estancia hospitalaria y número de complicaciones postoperatorias) (40).

SISTEMAS NO INVASIVOS

Entre los sistemas no invasivos destacan la biorreactancia, el Doppler transtorácico y la ecocardiografía.

BIORREACTANCIA: La biorreactancia, utilizada por el sistema NICOM® (Cheetah Medical) está basada en el análisis del cambio de fase que se produce en la onda eléctrica de alta

frecuencia que es emitida al tórax por los cambios en el volumen sanguíneo. Las principales limitaciones de esta técnica son la disminución de su fiabilidad con el sobrepeso de los pacientes, la presencia de un incremento del volumen intratorácico (edema pulmonar, derrame pleural) y las arritmias cardíacas. Esta técnica permite estimar el GC en tiempo real. Existen resultados prometedores en pacientes de cirugía cardíaca (41), pero dos estudios recientes en pacientes críticos han encontrado una pobre correlación entre el GC obtenido por termodilución y por biorreactancia (42, 43).

DOPPLER TRANSTORÁCICO: El Doppler transtorácico consiste en la aplicación de una sonda Doppler ciega sobre diferentes áreas torácicas que nos permitan medir el flujo a diferentes niveles del sistema cardiovascular. Esta técnica posee una rápida curva de aprendizaje, sin necesidad de calibración, pero presenta la limitación de ser operador dependiente. El sistema más utilizado y con mayor número de publicaciones que lo respalden es el monitor USCOM® (Pty Ltd). A pesar de sus supuestas ventajas, la literatura respecto a su uso comparativo con el CAP en cuidados intensivos es escasa (4, 5, 44).

La ecocardiografía permite obtener el GC de forma no invasiva (ecocardiografía transtorácica, ETT) o mínimamente invasiva (ETE) y ofrece además una amplia información hemodinámica. A pesar de sus múltiples aplicaciones y la rápida extensión de su utilización en la UCI, es preciso adquirir un entrenamiento adecuado para poder garantizar la calidad y fiabilidad de las medidas (6, 7, 45).

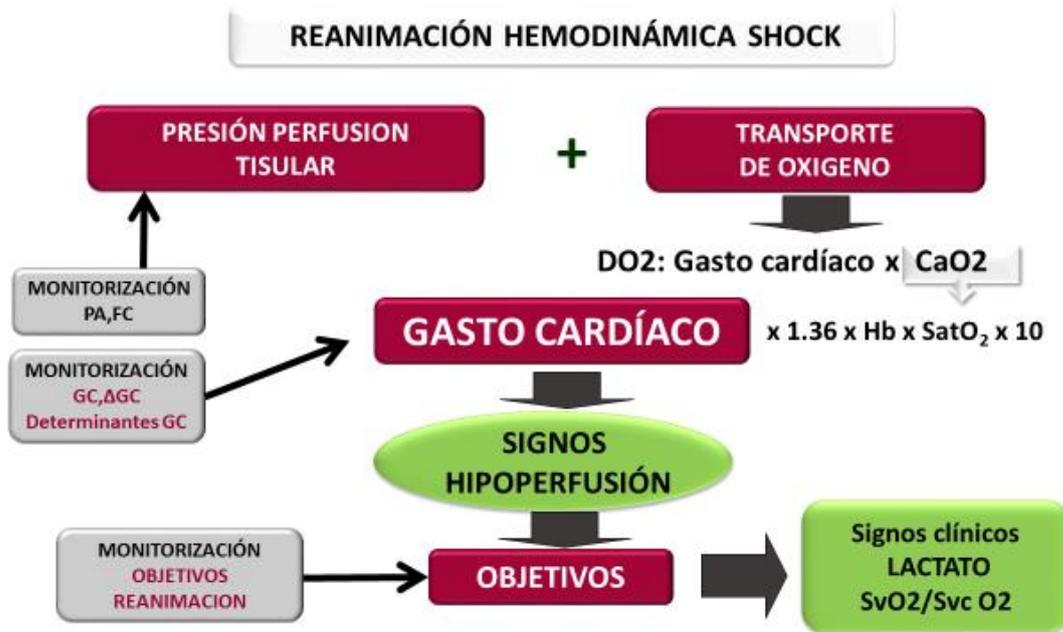


Fig. 1. Esquema de la reanimación hemodinámica en el *shock*

CaO₂: contenido arterial de oxígeno, DO₂: transporte de oxígeno, FC: frecuencia cardíaca, GC: gasto cardíaco, SatO₂: saturación arterial de oxígeno, SvO₂: saturación venosa mixta de oxígeno, SvcO₂: saturación venosa central de oxígeno

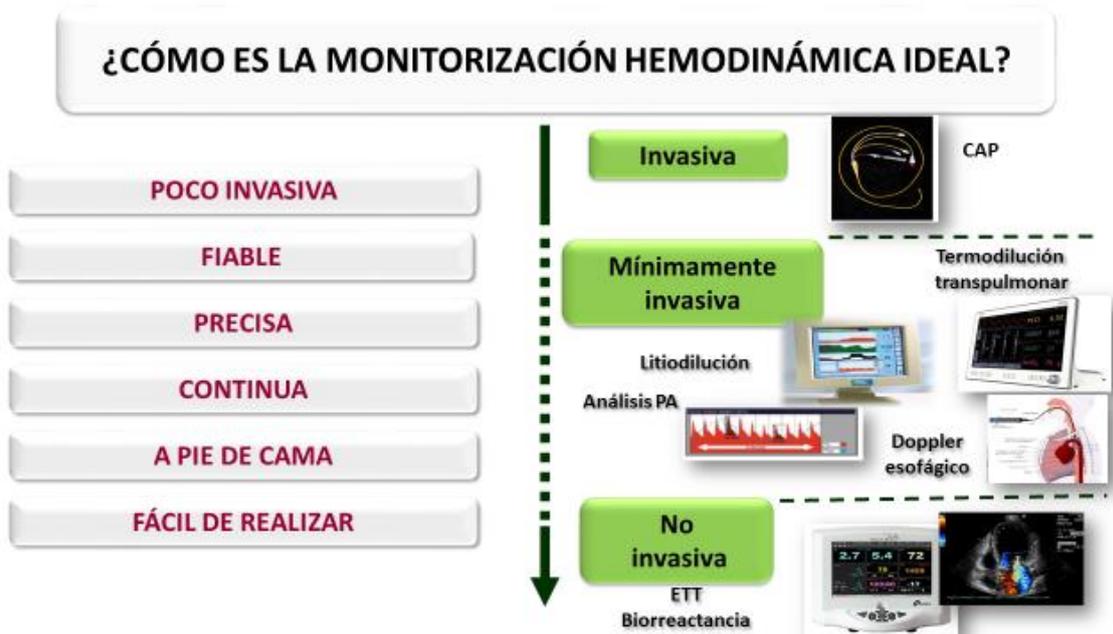


Fig. 2. Características de la monitorización hemodinámica ideal. Dispositivos de monitorización hemodinámica disponibles

C. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA BÁSICA INICIAL. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA CONTINUA. ¿CUÁNDO Y CON QUÉ?

La monitorización hemodinámica pretende ser el soporte y la guía de todo el proceso de optimización del aporte de O₂ a los tejidos, basándose en la premisa de que la detección, el conocimiento y la comprensión de las alteraciones fisiopatológicas de los procesos de la enfermedad crítica deberían traducirse en un mejor tratamiento y una mayor recuperación del paciente.

En el proceso de monitorización hemodinámica, podemos obtener variables de dos categorías fundamentales: (a) las que podrán definirse como *objetivos* del proceso de reanimación y (b) las que consideraremos *herramientas* de evaluación hemodinámica, potencialmente útiles en la toma de decisiones. Las primeras serían la PAM, el lactato y las saturaciones venosas de oxígeno (3, 9, 15). Ejemplo de las segundas serían todas las variables que exploran la dependencia de precarga, como la VPP y la VVS (46). La combinación de estos dos tipos de variables nos permite crear algoritmos o sistematizar la actuación en el proceso de reanimación hemodinámica, con la intención final de obtener una mayor y más rápida recuperación, como demostraron Rivers et al. en su protocolo de *early goal-directed therapy* (EGDT) (47). Finalmente, tal y como ocurre con todos los algoritmos, la buena comprensión de las bases fisiopatológicas que lo sustentan, así como las limitaciones e inconvenientes de las variables usadas, permitirá al clínico un mejor manejo del proceso de reanimación hemodinámica.

MONITORIZACIÓN BÁSICA INICIAL

La atención inicial al paciente en situación de *shock* comprende una anamnesis y una exploración física adecuadas, junto con la monitorización electrocardiográfica (ECG y FC)

y pulsioximétrica (SpO₂), no sólo para orientar la posibilidad de existencia de la situación de insuficiencia cardiovascular, sino como complementos necesarios en el diagnóstico del cuadro clínico.

En cuanto a la monitorización hemodinámica básica inicial de un paciente con patología aguda potencialmente crítica, ésta vendrá determinada por la propia definición de *shock* (15). Así pues, será fundamental la medición de la presión arterial (PA) y de, al menos, una variable que nos informe del estado de oxigenación global de los tejidos, como el láctico sérico o la saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂). Diversos trabajos han demostrado que el tiempo de hipotensión en las primeras horas de *shock* tiene un efecto acumulativo en el desarrollo de fracasos orgánicos (48), lo que argumentaría la necesidad de una medición frecuente y precisa de la PA. Paralelamente, la medición de la PA mediante sistemas no invasivos pierde precisión en las situaciones de *shock*. Por lo tanto, parecería razonable abogar por la medición invasiva y continua de la PA en el paciente crítico. De todas formas, la monitorización de la PA podría ser no invasiva en fases iniciales durante su estancia en planta de hospitalización o en urgencias.

La detección clínica de la situación de hipoperfusión tisular (con o sin hipotensión arterial) va a conllevar la necesidad de realizar intervenciones dirigidas a mejorar el DO₂. En este proceso de reversión de la disoxia, o reanimación hemodinámica, el primer paso siempre comprende la necesidad de optimizar la volemia. Por todo ello, además de las mencionadas variables *objetivo*, será recomendable monitorizar de inicio algún parámetro de estimación de la dependencia de precarga que nos ayude a tomar decisiones en la resucitación inicial. Sin embargo, las posibilidades de las que disponemos en el momento inicial de la monitorización son limitadas

fundamentalmente si el paciente no está ingresado en una UCI. Además de una anamnesis y una exploración clínica que sugieran hipovolemia, la medición de la presión venosa central (PVC) mediante la inserción de un catéter venoso con extremo distal en la aurícula derecha (AD) o vena cava superior va a ser el principal parámetro que nos pueda aportar información sobre el estado de volemia a pesar de su limitado poder predictivo de la respuesta al aporte de volumen. Más que un parámetro específico sobre el estado de la volemia, o de dependencia de precarga, podríamos entender la PVC como un marcador de mínima volemia circulante. Además, si disponemos de un catéter arterial invasivo, podríamos utilizar la VPP como estimador de respuesta al aporte de volumen en pacientes ventilados mecánicamente y en ritmo sinusal.

La ecocardiografía tiene actualmente un papel relevante en el diagnóstico y el manejo terapéutico de los pacientes con inestabilidad hemodinámica como se comentará en otro apartado con mayor profundidad (6, 49).

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA CONTINUA ¿CUÁNDO Y CON QUÉ?

Generalmente, un manejo inicial adecuado basado en los datos obtenidos de la historia clínica, la exploración física y de una monitorización básica podría ser suficiente para la obtención de un desenlace favorable. Sin embargo, en algunos pacientes, a pesar de una reanimación inicial adecuada, podría producirse una situación de *shock* persistente o pueden aparecer nuevas complicaciones relacionadas con el proceso inicial o con las intervenciones terapéuticas adoptadas. En aquellos pacientes con insuficiente respuesta a las medidas aplicadas durante las primeras 3-6 h o en pacientes con fracasos orgánicos y/o comorbilidades susceptibles de interferir o empeorar durante la reanimación en los cuales podríamos precisar un mayor conocimiento de la fisiopatología del proceso, nos plantearemos un mayor grado de monitorización hemodinámica continua que nos

permita optimizar nuestras intervenciones, cuantificar sus efectos y evitar complicaciones derivadas de los tratamientos aplicados (1, 4, 5, 16, 21, 50).

La monitorización hemodinámica continua debería proporcionarnos información acerca del GC y sus determinantes: precarga/dependencia de precarga, contractilidad y poscarga. Así pues, junto a la monitorización de las variables *objetivo*, ya sean la PAM y saturaciones venosas de O₂ y/o el aclaramiento de lactato, un proceso de reanimación intensivo requerirá de las tecnologías que permitan evaluar de forma continua estos parámetros para conseguir su correcta adecuación. La monitorización de las variables *objetivo* seguirá siendo fundamental, puesto que son las que marcarán el final del proceso de reanimación. Será necesaria la medición de estas variables de forma repetida, después de las intervenciones terapéuticas, hasta su normalización mantenida en el tiempo.

Además de factores propios del paciente, en el momento de escoger qué sistema de monitorización vamos a utilizar, deberemos tener en cuenta otros factores, como son las tecnologías disponibles en nuestro centro, la experiencia del equipo con cada sistema, el lugar donde se va a llevar a cabo la monitorización y el proceso de reanimación (urgencias, UCI, quirófano, etc.) así como el coste-efectividad del tipo de monitorización.

El sistema de monitorización hemodinámica ideal debería ser simple, seguro, relativamente versátil, fácil de usar, operador-independiente, coste-efectivo, fiable, preciso y debería proporcionar variables relevantes que nos aporten información capaz de dirigir la terapia (3, 21, 50). En la actualidad, ningún sistema disponible cumple todas

estas condiciones. Unos principios que pueden ayudarnos a elegir el sistema de monitorización hemodinámica continua son los siguientes:

- La monitorización ha demostrado ser particularmente útil en las fases precoces de la reanimación hemodinámica y es menos útil cuando el fallo orgánico está establecido
- Aunque es preferible un sistema menos invasivo, no siempre es posible debido a que en situaciones complejas necesitamos una información completa, precisa y fiable que no siempre proporcionan los sistemas menos invasivos

Los sistemas no invasivos podrían usarse en planta de hospitalización o servicios de urgencias para confirmar un diagnóstico preliminar, ver la evolución en pacientes de menos riesgo o para monitorización previa al ingreso en la UCI. Su uso no está recomendado, por el momento, para el paciente más crítico. En general, a mayor gravedad y complejidad del paciente, mayor necesidad de tratamiento intensivo y precisión en las medidas realizadas, premisas que van ligadas, en la actualidad, a mayor invasividad en los sistemas utilizados (50)

- Es importante la monitorización de los cambios hemodinámicos en períodos cortos de tiempo (p.ej.: administración de volumen o fármacos inotrópicos). Además, la monitorización continua de las variables hemodinámicas y la estimación del GC latido a latido puede ser de mayor utilidad (1)

La comparabilidad de las técnicas utilizadas para el seguimiento de los cambios y las tendencias del GC puede ser más relevante en la práctica clínica que el grado de concordancia de los valores absolutos (siempre que valores "altos" y "bajos" puedan separarse) (1, 21, 50)

- El CAP puede ser útil para el manejo de condiciones circulatorias complejas en las que se considera de especial importancia el conocimiento de la PAP, POAP y parámetros de oxigenación tisular (p.ej. fallo derecho e izquierdo agudo, hipertensión pulmonar, *weaning* difícil, pacientes sometidos a cirugía cardíaca o pendientes de trasplante cardíaco) (1, 50, 51)
- Las técnicas de dilución transpulmonar que determinan los volúmenes intratorácicos y el EVLW se pueden considerar de elección para guiar el manejo hemodinámico y la aplicación de ventilación mecánica en pacientes con SDRA. En estos casos, el CAP podría también ser utilizado (4).
- Los sistemas que obtienen el GC mediante el análisis de la onda de pulso estarían indicados en el área quirúrgica, en situaciones de *shock* séptico o en otros escenarios clínicos sin complicaciones graves respiratorias. Los dispositivos sin calibración externa pierden fiabilidad si se producen alteraciones importantes del tono vascular, como ocurre en la sepsis (4, 50)

D. ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN LA REANIMACIÓN HEMODINÁMICA?

La ecocardiografía constituye una herramienta útil en la evaluación de la función cardiovascular del paciente crítico debido a que nos proporciona imágenes en tiempo real, a pie de cama y de una manera no invasiva (ETT) o mínimamente invasiva (ETE). La información obtenida por el examen ecocardiográfico es interpretada e inmediatamente integrada en la valoración global del paciente. La principal indicación de la ecocardiografía en UCI es el estudio de la función cardiocirculatoria en el *shock* puesto que nos permite obtener información acerca de su etiología y puede ser de gran utilidad como guía y monitorización del tratamiento instaurado (6, 49). Otras indicaciones

frecuentes de la ecocardiografía en la UCI son la valoración de la interacción corazón-pulmón, la evaluación de la endocarditis, la disección aórtica o el estudio de hipoxemia inexplicada. Las guías cardiológicas americanas sobre el uso de la ecocardiografía consideran que esta técnica tiene una indicación A (uso apropiado: el test es generalmente aceptable y es un procedimiento razonable para esa indicación) en situaciones de hipotensión o inestabilidad hemodinámica (52). Las guías europeas publicadas en 2016 sobre la insuficiencia cardíaca aguda y crónica recomiendan la realización inmediata de una ecocardiografía en pacientes inestables con fallo cardíaco agudo (recomendación IC) (53).

A pesar de que no existen estudios aleatorizados que analicen el impacto en el tratamiento y en el pronóstico de la ecocardiografía en el paciente crítico, varios estudios realizados en la UCI han encontrado que la información obtenida por ETE o ETT conduce a cambios en el manejo terapéutico y diagnóstico en el 30-60% de los pacientes (54-57). Esta técnica proporciona además información anatómica del corazón y grandes vasos y, de esta manera, permite descartar anomalías estructurales como valvulopatías y la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo que no pueden ser detectadas mediante otro tipo de monitorización hemodinámica. La mayoría de pacientes críticos pueden ser estudiados satisfactoriamente con ETT como consecuencia de los avances tecnológicos aplicados para mejorar la calidad de los ultrasonidos (segundo armónico, adquisición digital, etc.). El porcentaje de fracaso en la obtención de una buena imagen ecocardiográfica con ETT ha descendido hasta un 10-15%. La ETE es preferible en situaciones en las que puede existir dificultad para la adquisición de imágenes óptimas como pueden ser la aplicación de ventilación mecánica con presión positiva, la presencia de edemas y la obesidad entre otras. Además, la ETE debería

considerarse de elección en las siguientes situaciones: disección aórtica, endocarditis, trombos intracavitarios, estudio de aorta torácica y de prótesis valvulares (7, 54)

La ecografía es una técnica operador-dependiente que requiere personal experimentado en la realización de los exámenes ecocardiográficos. Este hecho podría conllevar una limitación importante en su utilización práctica ya que una interpretación errónea generaría graves confusiones diagnósticas y terapéuticas. Sin embargo, varios estudios han mostrado que intensivistas con un aprendizaje adecuado pueden realizar con seguridad y fiabilidad exámenes ecocardiográficos (45, 54, 58).

La incorporación creciente de la ecografía en la UCI ha provocado que numerosas Sociedades Nacionales de cuidados intensivos en todo el mundo estén impulsando el aprendizaje de esta técnica, proponiéndose una formación básica en ecocardiografía para todos los intensivistas dirigida a objetivos (“*goal-directed*”), es decir, enfocada a resolver cuestiones específicas de la Medicina Crítica y, por otro lado, una formación avanzada que deberían lograr solo intensivistas con un interés específico en profundizar en el conocimiento de la ecocardiografía. Se han publicado las declaraciones conjuntas de las sociedades americana y francesa acerca de las competencias en ultrasonografía en UCI (7). En estas recomendaciones se recogen las habilidades y competencias requeridas para los diferentes niveles de conocimiento en ecocardiografía y en otras técnicas de ultrasonidos en UCI como son la ecografía torácica, abdominal y vascular. En 2016, se publicaron las guías referentes al uso apropiado de la ultrasonografía general y cardíaca en el paciente crítico (59). Asimismo, la *European Society of Intensive Care Medicine* junto a representantes de otras Sociedades han propuesto unos requerimientos de formación estándar en ecografía (45). Para adquirir los

conocimientos del nivel básico de ecocardiografía del paciente crítico, los expertos internacionales han recomendado una formación teórica dentro de un curso de 10 horas y al menos 30 estudios con ETT en situaciones críticas supervisados a pie de cama. Los expertos también recomiendan que esta formación en ecocardiografía básica del paciente crítico sea incluida en el *curriculum* de todos los intensivistas (45, 60).

En referencia al nivel básico, se enfatiza la necesidad de que el examen ecocardiográfico sea cualitativo, dinámico y dirigido a objetivos. El interés recae fundamentalmente en la evaluación con imagen en 2D y se prioriza la especificidad frente a la sensibilidad, puesto que los hallazgos definitivos conllevan un cambio terapéutico inmediato y los hallazgos no concluyentes requieren una consulta a un experto (7). El examen ecocardiográfico debería incluir la evaluación básica de la función ventricular izquierda y del ventrículo derecho, así como la valoración del taponamiento cardíaco, la estimación de la respuesta a volumen y la regurgitación valvular masiva. La evaluación estaría dirigida a contestar un número limitado de cuestiones específicas de las situaciones de inestabilidad hemodinámica (¿la función del ventrículo izquierdo es normal?, ¿el ventrículo derecho está dilatado?, ¿cómo es la función del ventrículo derecho?, ¿existen signos ecocardiográficos de taponamiento cardíaco?, ¿hay signos de hipovolemia grave?, ¿existe una valvulopatía severa?)(Tabla 1, Fig 3). La información más completa y detallada formaría parte de un nivel avanzado de ecocardiografía (7, 49). Las competencias de este nivel avanzado en la UCI hacen énfasis en el conocimiento específico de aspectos relacionados con la valoración hemodinámica del paciente crítico como son los índices predictores de la respuesta a volumen, las presiones de llenado, el GC y el impacto de la ventilación mecánica en la función del ventriculo derecho.

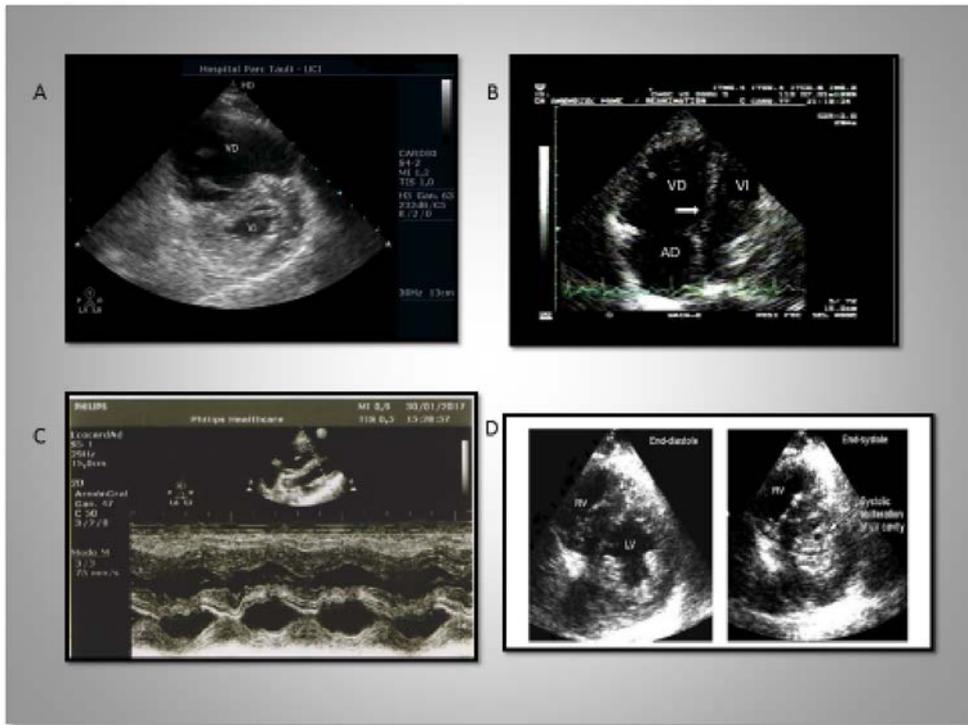


Fig. 3. A: imagen en el plano paraesternal corto característica del *cor pulmonale* agudo: dilatación del VD y del VI en forma de D. B: imagen en el plano apical 4 cámaras que muestra una dilatación grave del VD con movimiento paradójico septal en otro paciente con *cor pulmonale* agudo. C: imagen en el plano subcostal en modo M característica de hipovolemia grave: fenómeno de *Kissing walls*. D: imagen en el plano paraesternal corto de obliteración del ventrículo izquierdo en sístole, sugestivo de hipovolemia grave VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, AD: aurícula derecha

Tabla 1. Competencias en ecocardiografía básica

 CHEST Consensus Statement American College of Chest Physicians/ La Société de Réanimation de Langue Française Statement on Competence in Critical Care Ultrasonography		COMPETENCIAS EN ECOCARDIOGRAFÍA BÁSICA STUACIONES CLÍNICAS
CLÍNICA	DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS	
Hipovolemia grave	Ventrículos pequeños, hiperdinámicos, VCI pequeña	
Fallo VI	Disfunción sistólica global VI, presencia de anomalías segmentarias contractilidad que sugieran isquemia	
Fallo VD	Cor pulmonale agudo, dilatación aislado que sugiera infarto VD, estado VCI	
Taponamiento	Detectar líquido pericárdico, diferenciar derrame pleural, colapso diastólico de AD y/o VD	
Insuficiencia valvular masiva	Tamaño de cavidades (normal en aguda), valorar función ventricular, Doppler color.	
Parada cardiaca	Valorar taponamiento, <i>cor pulmonale</i> agudo, disfunción VI global o regional.	
Cuidados postresucitación	Detectar isquemia	

Mayo et al. CHEST 2009; 135:1050-1060

Competencias en ecocardiografía básica según las recomendaciones internacionales publicadas por Mayo et al (Chest 2009).

AD: aurícula derecha, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, VCI: vena cava inferior

La ecocardiografía básica debería realizarse en la fase de valoración inicial del *shock* puesto que permite detectar de manera rápida los cuadros característicos causantes de *shock*: fallo ventricular izquierdo grave, fallo ventricular derecho generalmente secundario a tromboembolismo pulmonar, taponamiento cardíaco, insuficiencia valvular masiva e hipovolemia. En este momento de la evaluación, antes de instaurar cualquier terapéutica (médica o quirúrgica), la rentabilidad diagnóstica es máxima. Posteriormente, debería realizarse un examen ecocardiográfico más completo ante la presencia de una insuficiente respuesta terapéutica o si se necesita profundizar en la fisiopatología del proceso (3). La realización de exámenes ecocardiográficos, de manera discontinua pero repetida, contribuye a profundizar en la valoración hemodinámica, así como a evaluar y guiar el tratamiento. Esta exploración más exhaustiva requiere un

conocimiento de ecocardiografía avanzada que pueda garantizar una información fiable, detallada y más profunda sobre aspectos de función cardiovascular relevantes en el manejo hemodinámico del paciente crítico. En 2014, se publicaron los estándares de formación en ecocardiografía avanzada del paciente crítico (*expert round table on echocardiography in ICU*) (61).

El último consenso internacional sobre el *shock* y la monitorización hemodinámica (*Task force of the European Society of Intensive Care Medicine*) recomienda la ecocardiografía como la modalidad preferida en la evaluación inicial del tipo de *shock* frente a tecnologías más invasivas (9). Asimismo, el GTCIC y RCP de la SEMICYUC publicó las siguientes recomendaciones sobre el papel de la ecocardiografía en el proceso de reanimación hemodinámica (3):

1. En la fase inicial de evaluación del *shock*, la ecocardiografía básica es una herramienta extremadamente útil para obtener información sobre su etiología y puede ser de gran ayuda como guía y monitorización del tratamiento instaurado (L1; B)
2. En las situaciones de *shock* en las que haya una insuficiente respuesta terapéutica o se necesite profundizar en la fisiopatología del proceso, debería realizarse una ecocardiografía de nivel avanzado (L1; B)

Por otro lado, la ultrasonografía general es también una herramienta muy útil en la valoración global del paciente en *shock* y puede ayudar a identificar un origen no cardiogénico del estado de inestabilidad hemodinámica. Evidentemente, la información obtenida por ecografía siempre debe ir ligada a otros elementos de la valoración clínica del paciente crítico como son la historia y el examen clínicos, las pruebas de imagen y de

laboratorio así como la información obtenida con otros sistemas de monitorización hemodinámica (Fig. 4)(6-8, 49).

Los parámetros más relevantes para la evaluación de la función cardiovascular y reanimación hemodinámica del paciente crítico obtenidos con ecocardiografía avanzada se enumeran a continuación:

- **FUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA:** La evaluación de la función ventricular izquierda es una de las indicaciones más importantes de realización de un estudio ecocardiográfico en la UCI debido a que la disfunción ventricular izquierda es común en los pacientes críticos. Las causas más frecuentes de alteración de la función ventricular izquierda en UCI son la cardiopatía isquémica y la disfunción miocárdica secundaria a la sepsis. El parámetro ecocardiográfico de referencia para la evaluación de la función ventricular es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), a pesar de su dependencia de las condiciones de carga. De los diferentes métodos posibles para la medición de la FEVI por ecocardiografía bidimensional, se considera de elección el método de Simpson (Fig. 5). Este se basa en asumir el volumen del ventrículo izquierdo como una serie de elipses apiladas sobre la longitud del mismo, usando mediciones en planos ortogonales para determinar los volúmenes sistólicos y diastólicos. Los planos estándares son el apical de cuatro cámaras (4 C) y dos cámaras (2 C), teniendo especial cuidado en no incluir los músculos papilares en el trazado por planimetría de las cavidades, usando una compleja fórmula, incluida en el *software* de medición de los equipos. De esta manera se calcula el volumen telesistólico (VTS) y telediastólico (VTD), siendo la FE la derivada de aplicar la

fórmula: $FEVI = (VTD-VTS)/VTD$. Sus principales limitaciones son la dificultad de delimitar en muchas ocasiones el borde endocárdico y el establecer un plano sagital apical a nivel del ápex verdadero (de menor grosor que el circundante), donde es muy frecuente obtener un apical de dos cámaras tangencial y no ortogonal al apical de cuatro cámaras. Estos métodos analizan la FEVI de modo global, pero también puede analizarse la función sistólica segmentaria, de forma que en presencia de isquemia miocárdica se produce una disminución de la contractilidad de los segmentos ventriculares implicados, que se puede apreciar mediante ecocardiografía como una reducción de la movilidad y del engrosamiento sistólico de los mismos (hipoquinesia) o si se prolonga la isquemia quedan abolidos el engrosamiento y la movilidad (aquinesia) (6).

Además, la ecocardiografía permite disponer de otros parámetros que son menos dependientes de las condiciones de carga como son el dP/dt max y el índice de Tei. El dP/dt max es uno de los índices estimadores de contractilidad utilizados clásicamente en laboratorios de experimentación animal por su independencia de la poscarga. Actualmente, las técnicas de ecografía nos permiten obtenerlo a pie de cama. El dP/dt obtiene su valor máximo antes de la apertura de la válvula aórtica, es decir, al final del período isovolumétrico por lo que se limita la influencia de la poscarga. La determinación del dP/dt requiere la presencia de insuficiencia mitral para medir el tiempo necesario del jet de regurgitación para incrementar su velocidad de 1 a 3 m/s (N: 1.200 mm Hg/s). Este índice es utilizado en la valoración pronóstica en la población de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuando su valor es menor de 600 mm Hg/s. Otro estimador de contractilidad es el índice de Tei. Este índice es relativamente

independiente de la precarga y la poscarga (tiempo contracción isovolumétrica + tiempo de relajación isovolumétrica/tiempo de eyección, N: 0,30- 0,38) y precisa situar el volumen de muestra del ecógrafo en el ventrículo izquierdo entre la válvula mitral y aórtica (apical cinco cámaras) para obtener el flujo de eyección aórtico y el flujo de llenado mitral (62).

El Doppler tisular permite obtener la velocidad del tejido miocárdico. La colocación de la muestra de Doppler pulsado, generalmente en la porción lateral o medial del anillo mitral o en la porción basal del ventrículo, en plano apical de cuatro cámaras, permite cuantificar las velocidades máximas de esta zona del miocardio en las fases del ciclo cardiaco. La onda sistólica (Sa) es un parámetro menos dependiente de las condiciones de carga que se está incorporando progresivamente en la práctica clínica para la evaluación de la contractilidad en el paciente cardiológico y crítico (6).

La función diastólica también puede ser evaluada con ecocardiografía mediante el análisis de las velocidades del flujo de llenado mitral (onda E y onda A) obtenidas con Doppler pulsado y las velocidades diastólicas (onda e' y onda a') determinadas mediante el Doppler tisular.

- **FUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA:** La disfunción ventricular derecha es común en los pacientes críticos aunque su importancia ha sido subestimada. El *cor pulmonale* agudo es observado como complicación del tromboembolismo pulmonar y del SDRA. En esta última situación, el *cor pulmonale* agudo puede también ser desencadenado por aplicación de ventilación mecánica y presión positiva al final de la espiración (PEEP) (63–66). Los hallazgos ecocardiográficos característicos del *cor pulmonale* agudo son la discinesia septal (sobrecarga

sistólica de presión), la dilatación ventricular (sobrecarga diastólica), la hipertensión arterial pulmonar y las alteraciones de la función diastólica del ventrículo izquierdo (63, 64, 67, 68).

1. *DISCINESIA SEPTAL*: la sobrecarga sistólica provoca que la contracción ventricular derecha se prolongue durante la relajación del ventrículo izquierdo, lo que invierte el gradiente transeptal de presión. En consecuencia, se observa una discinesia septal característica: aplanamiento o movimiento septal paradójico al final de la sístole del ventrículo izquierdo. Esta discinesia septal puede persistir durante la diástole si existe sobrecarga diastólica del ventrículo derecho.

2. *DILATACIÓN VENTRÍCULO DERECHO*: La sobrecarga diastólica ocasiona dilatación ventricular siendo importante calcular la *ratio entre las áreas telediastólicas* del ventrículo derecho e izquierdo para determinar la gravedad del cuadro clínico (apical cuatro cámaras).

Se considera normal una ratio inferior a 0,6. Una ratio comprendida entre 0,6 y 1 comporta una dilatación moderada del ventrículo derecho que no debe considerarse como patológica si no se acompaña de discinesia septal. Finalmente, una ratio superior a 1 se considera una dilatación grave.

3. *HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR*: se observa habitualmente una moderada elevación de la presión de arteria pulmonar. La medida del pico de velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea, si está presente, permite el cálculo del gradiente de presión ($\Delta P = 4 v^2$, ecuación de Bernoulli) y, en consecuencia, se puede estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs = Presión de aurícula derecha + ΔP). Por otro lado, el análisis del perfil Doppler

de velocidad de la arteria pulmonar permite reconocer la existencia de una hipertensión arterial pulmonar que modifica ese perfil: la presencia de un tiempo de aceleración acortado (< 100 ms) y un pico precoz de velocidad reflejan hipertensión pulmonar.

4. *ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO:*

toda modificación rápida de las dimensiones de un ventrículo se acompaña de una modificación inversa del tamaño del otro ventrículo a causa del fenómeno de interdependencia de los dos ventrículos, separados por el septo interventricular. En el curso de un *cor pulmonale* agudo, la dilatación del ventrículo derecho produce desplazamiento del septo y reduce el tamaño del ventrículo izquierdo. Este fenómeno produce una alteración del llenado del ventrículo izquierdo evidenciándose un perfil anómalo del flujo mitral (onda A más prominente que la onda E, ratio E/A < 1).

Otro parámetro útil para la valoración de la función sistólica del ventrículo derecho es el *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE). Este parámetro se mide fácilmente con el modo M y representa la distancia que se desplaza el anillo tricúspideo desde el final de la diástole hasta el final de la sístole. En el plano apical cuatro cámaras se sitúa el cursor del modo M en el borde libre del anillo tricúspide, midiéndose su desplazamiento sistólico. No está influido por la FC pero sí por la precarga y la poscarga. Es un método fácil de obtener para valorar la contractilidad ventricular derecha. Valores inferiores a 15 mm se consideran patológicos y con valor pronóstico (6).

- PARÁMETROS HEMODINÁMICOS:

GC: se considera un estimador de la función cardíaca global, resultado del producto de la FC por el VS. Según la hidrodinámica clásica, el volumen que atraviesa una determinada sección se puede calcular mediante el producto del área de dicha zona (A, cm²) por la integral de la velocidad respecto al tiempo del flujo que la atraviesa (ITV, cm), que representa la distancia sistólica que recorre la sangre durante el período de tiempo medido: VS = Área x ITV. El área que se utiliza más frecuentemente en la práctica clínica para este propósito es la del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI). El diámetro del TSVI (DTSVI) se mide a nivel de la inserción de los velos valvulares, que en la mayoría de los casos se visualiza correctamente en el plano paraesternal longitudinal de ventrículo izquierdo en ETT y/o plano esofágico medio de dos cámaras en ETE asumiendo una geometría circular.

$$\text{Área} = \pi \times (\text{DTSVI}/2)^2 = 0,785 \times \text{DTSVI}^2$$

En el plano apical de cinco cámaras, mediante Doppler pulsado se obtiene el espectro de la velocidad de flujo a nivel aórtico (TSVI). La ITV del TSVI (ITVAo) se realiza colocando el volumen de muestra proximal al área valvular. Los valores normales oscilan entre 18-23 cm. La principal limitación viene dada por los errores en la medición del DTSVI, considerando además que el error se magnifica al elevar dicha medición al cuadrado. Sin embargo, puesto que el área subaórtica no cambia en el tiempo, es suficiente con la observación de los cambios de la ITVAo para evaluar los cambios en el VS originados por el tratamiento (6, 9).

PRESIONES DE LLENADO VENTRICULAR: la POAP puede ser estimada mediante el análisis de las velocidades del flujo transmitral con Doppler pulsado y las

velocidades obtenidas por Doppler tisular en el anillo mitral medial o lateral. La ratio E/A se ha propuesto como estimador de la POAP pero está afectado por la función diastólica. La ratio E/e' es considerada como uno de los mejores estimadores de las presiones de llenado. Estos parámetros solo proporcionan una estimación semicuantitativa de la POAP. Aunque una E/e' < 8 es un buen predictor de POAP baja y una E/e' > 15 de POAP alta, un valor entre 8 y 15 no permite estimar con exactitud la POAP (6, 69, 70) (Fig 6).

RESPUESTA AL APORTE DE VOLUMEN: la ecocardiografía proporciona parámetros estáticos y dinámicos predictores de la respuesta al aporte de volumen que son tratados en el siguiente apartado.

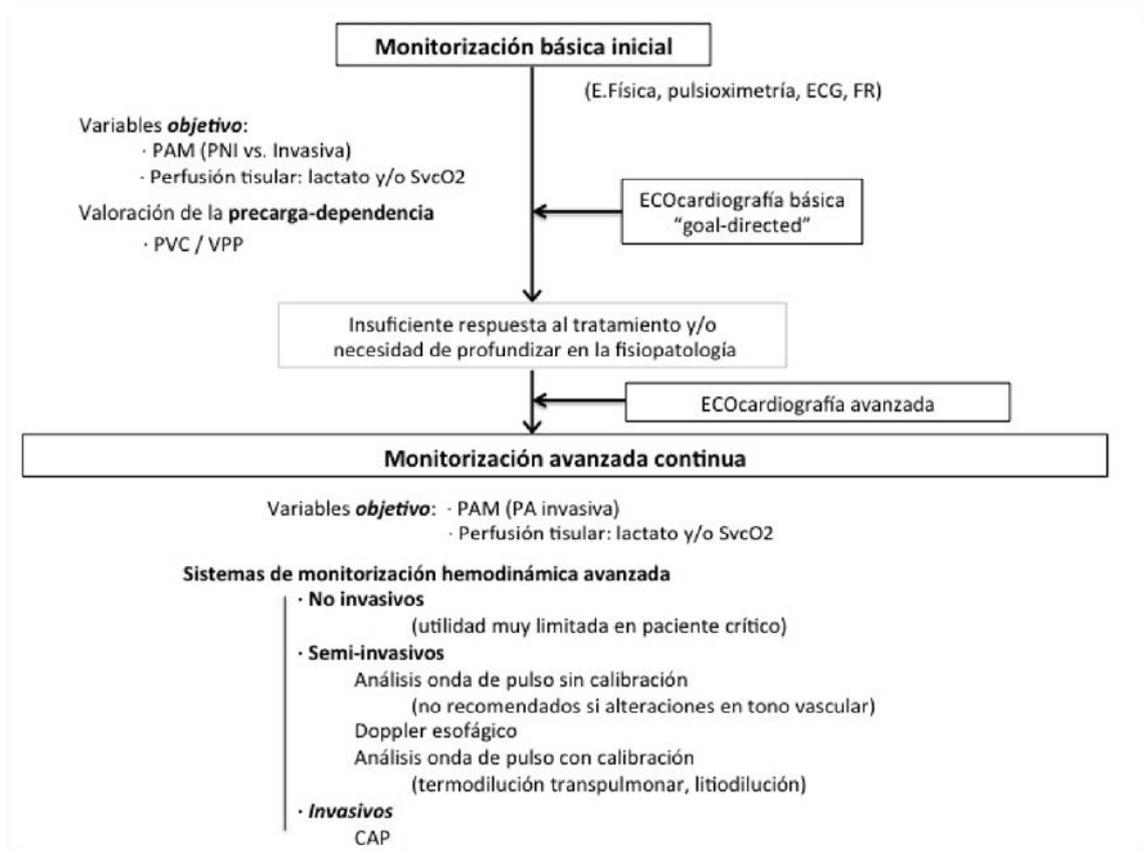


Fig. 4. Algoritmo de evaluación de la función cardiovascular y monitorización hemodinámica en las situaciones de shock

ECG: electrocardiograma, FR: frecuencia respiratoria, VPP: variación de presión de pulso, PAM: presión arterial media, PNI: presión no invasiva, ScvO₂: saturación venosa central de oxígeno, PVC: presión venosa central, PA: presión arterial, CAP: catéter de arteria pulmonar

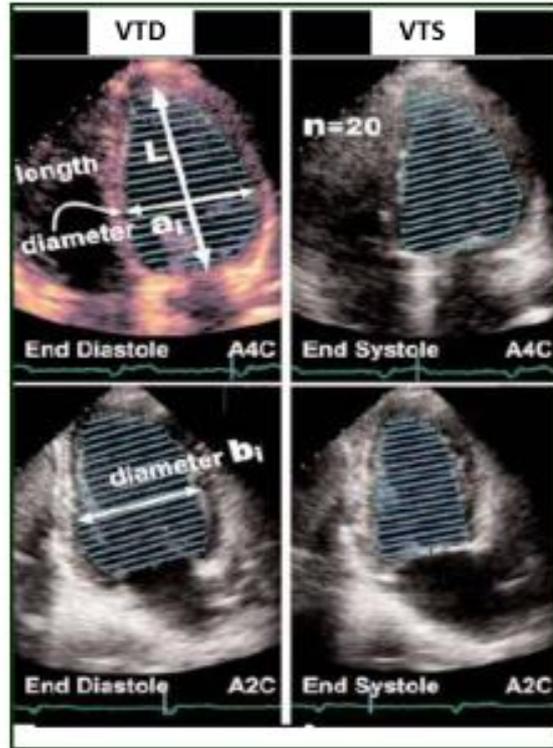
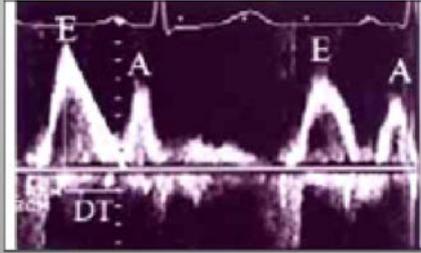


Fig. 5. Método de Simpson biplano (plano de cuatro cámaras y plano de dos cámaras) para calcular la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
VTD: volumen telediastólico, VTS: volumen telesistólico

Estimación de la POAP mediante ecocardiografía

Doppler mitral



E/e' , E/A

Doppler tisular

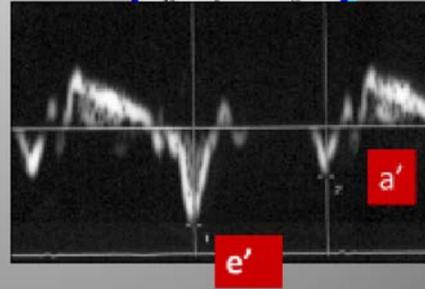
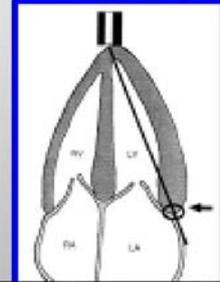


Fig. 6. Estimación de la presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) mediante ecocardiografía. La ratio E/A (determinada con Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral) y la ratio E/e' (determinada con Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral y Doppler tisular a nivel del anillo mitral)

E. ASPECTOS RELEVANTES DE LA MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA EN EL PACIENTE CRÍTICO

ESTIMACIÓN DE LA PRECARGA Y LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL APORTE DE VOLUMEN

El aporte de volumen constituye la terapia de primera línea en la mayoría de las situaciones de inestabilidad hemodinámica a pesar de que sólo el 50% de los pacientes ingresados en la UCI responden al aporte de líquidos incrementando su VS y su GC (46, 71, 72). Datos publicados sugieren que una reanimación precoz y “agresiva” con aporte de volumen puede limitar o revertir la hipoxia tisular, la progresión a fallo orgánico y pueden mejorar el pronóstico (47). Sin embargo, la reposición volémica puede producir edema pulmonar, edema cerebral así como hipertensión intraabdominal. Por otro lado, se ha encontrado una clara asociación entre el balance hídrico acumulado y la mortalidad en los pacientes críticos (73, 74). Además, en los pacientes con SDRA, la excesiva administración de líquidos también puede prolongar los días de ventilación mecánica. En esta población de pacientes, se ha demostrado recientemente que la cantidad de EVLW, es decir, el volumen de edema pulmonar, es un factor pronóstico independiente de mortalidad (27).

Los hallazgos descritos enfatizan la importancia de que los parámetros hemodinámicos propuestos para decidir la administración de volumen puedan identificar a los pacientes que se beneficiarán del aporte de volumen incrementando su VS (paciente respondedor) y, al mismo tiempo, identifiquen a aquellos pacientes no respondedores para evitar un tratamiento inútil y potencialmente perjudicial.

En el proceso de reanimación hemodinámica de los pacientes críticos, deberemos buscar una adecuación de la administración de líquidos para prevenir tanto el flujo sanguíneo tisular inadecuado como una sobrecarga hídrica. El objetivo final del aporte de volumen en la reanimación hemodinámica de los pacientes con evidencia de hipoperfusión tisular consiste en incrementar el GC y, en consecuencia, incrementar el aporte de oxígeno a los tejidos.

RECUERDO FISIOLÓGICO: CONCEPTO DE VOLEMIA, PRECARGA Y DEPENDENCIA DE PRECARGA

Volemia: es el volumen sanguíneo total del organismo. El valor normal de volemia es de 65-75 ml/kg. La volemia solo puede ser evaluada mediante técnicas de dilución de un indicador que permanece en el sector intravascular por lo que no son utilizables en la práctica clínica.

Precarga: la precarga es uno de los determinantes principales del GC. Clásicamente se define como el grado de estiramiento máximo o tensión de las fibras miocárdicas antes de la contracción ventricular y viene determinada por la longitud media de los sarcómeros al final de la diástole. En la clínica, esta definición es poco práctica y difícilmente aplicable, siendo sustituida con frecuencia por medidas más accesibles de llenado ventricular como las dimensiones ventriculares (diámetro, superficie, volumen) o bien las presiones intracardíacas.

Dependencia de precarga: Según la ley de Frank-Starling, existe una relación positiva entre la precarga y el VS, de manera que, cuanto mayor es la precarga ventricular (y, por lo tanto, el grado de estiramiento de sus fibras miocárdicas), mayor será el VS. Sin embargo, esta relación no es lineal, sino curvilínea. La representación gráfica de este

comportamiento se denomina curva de Frank-Starling o curva de función ventricular y comprende dos zonas: una primera zona denominada de *dependencia de precarga* (porción ascendente) en la que un aumento de precarga originará un incremento significativo del VS (reserva de precarga) y una segunda zona de *independencia de precarga* (porción plana de la curva) donde un aumento de la precarga no aumentará el VS de manera significativa.

La reserva de precarga de un ventrículo será mayor si el ventrículo trabaja en la porción ascendente de la curva de función ventricular. Es importante destacar que ambos ventrículos deben operar en la zona de dependencia de precarga de la curva de Frank-Starling para que se produzca un aumento del VS significativo. En caso contrario, cualquier medida dirigida a incrementar la precarga, como la administración de volumen, ocasionará tan solo un aumento de las presiones de llenado (3, 46).

PARÁMETROS PREDICTORES DE LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL APORTE DE VOLUMEN

Parámetros estáticos

Los parámetros tradicionalmente utilizados para decidir la administración de volumen son los estimadores de precarga denominados parámetros estáticos: las presiones de llenado (PVC y POAP), los volúmenes y las áreas (el VTDG, el volumen telediastólico del ventrículo derecho y el ATDVI).

Sin embargo, el fracaso de estos parámetros para predecir la respuesta a volumen se ha puesto de manifiesto en multitud de estudios clínicos y meta-análisis (38, 46, 75–77). No se ha encontrado una diferencia significativa en los valores basales de PVC o POAP en pacientes respondedores y no respondedores al aporte de volumen. Otros estimadores

de precarga como el ATDVI obtenida mediante ecocardiografía o los volúmenes obtenidos con CAP o PiCCO® tampoco han demostrado ser buenos predictores de la respuesta cardiovascular a la administración de volumen.

A pesar de toda la evidencia actual sobre el pobre valor predictivo de los parámetros estáticos, la PVC y POAP continúan empleándose en la práctica diaria como herramienta habitual a la hora de decidir cuándo administrar volumen, especialmente la PVC. El estudio FENICE (78), estudio observacional multicéntrico e internacional, ha puesto en evidencia que los parámetros estáticos son utilizados como parámetros de respuesta a volumen en 1/3 de los pacientes ingresados en las UCIs participantes en el estudio. De manera llamativa, un registro alemán demostró que más del 92% de intensivistas y anestesiólogos utilizan la PVC para monitorizar la reanimación de los pacientes postoperados de cirugía cardíaca (79).

Las razones que explican que los parámetros estáticos no sean estimadores fiables de la respuesta al volumen incluyen consideraciones técnicas de medición y la posibilidad de una estimación inadecuada de las presiones transmurales por efecto de la PEEP, la hipertensión abdominal o la alteración de la distensibilidad ventricular. Además desde un punto de vista puramente fisiológico, el conocimiento de un valor concreto de precarga no permite conocer la reserva de precarga de un ventrículo debido a que la curva de Frank-Starling o curva de función ventricular es curvilínea (parte ascendente: dependencia de precarga y parte plana: independencia de precarga) y, por otro lado, a que no existe una única curva de función ventricular sino una familia de curvas que relacionan la precarga y el VS en función de los cambios en la poscarga o la función contráctil. Por este motivo, para un valor determinado de precarga, el incremento del

VS dependerá de la parte de la curva de Frank-Starling en la que trabajan ambos ventrículos (46, 80, 81) (Fig. 7). Esto es válido incluso para valores relativamente bajos de los parámetros estáticos, incluyendo la PVC (82, 83).

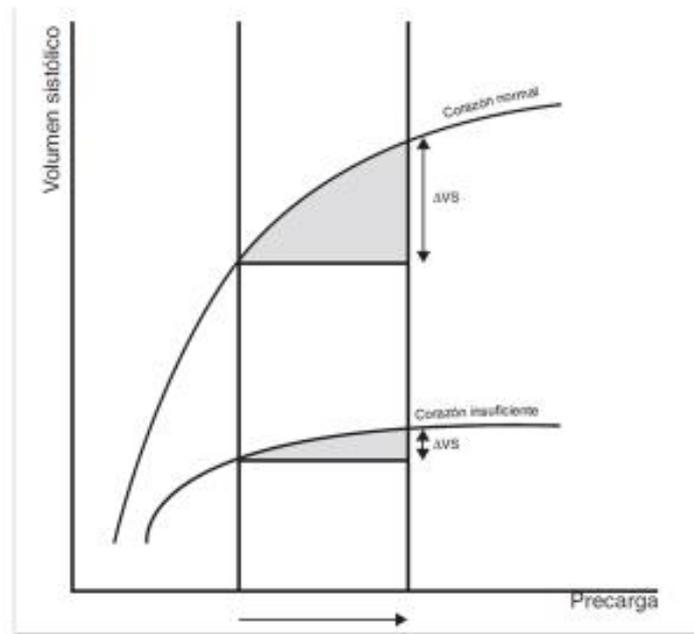


Fig. 7. Curva de función ventricular (Frank- Starling). Se muestran la diferente magnitud del cambio del VS ante un incremento de la precarga dependiendo de la curva de función ventricular

VS: volumen sistólico

Parámetros dinámicos

Recientemente, se ha propuesto la utilización de parámetros dinámicos basados en una evaluación hemodinámica “funcional”. El principio de este método consiste en inducir un cambio reversible y transitorio en la precarga cardíaca y observar los efectos producidos en el VS o en el GC. Los parámetros dinámicos más ampliamente estudiados en pacientes sometidos a ventilación mecánica son los obtenidos del análisis de los

cambios en el VS y la PA durante un ciclo respiratorio mecánico, basándose en la interacción corazón-pulmón (46, 71, 72, 77, 81, 83–87).

Se ha propuesto que estos parámetros pueden utilizarse para la evaluación de la respuesta al aporte de volumen debido a que el efecto hemodinámico principal del aumento de la presión intratorácica es el descenso transitorio del llenado del ventrículo derecho por disminución del retorno venoso, lo que origina un descenso de la eyección ventricular derecha (favorecido, a su vez, por un aumento de la poscarga del ventrículo derecho) y, consecuentemente, un descenso de la precarga izquierda (tras 2-3 latidos debido al tiempo de tránsito de flujo pulmonar) y del VS del ventrículo izquierdo. La magnitud de los cambios respiratorios del VS dependerá de la posición de ambos ventrículos en la curva de función ventricular. Así, cuando ambos ventrículos operan en la parte ascendente de la curva (zona de dependencia de precarga), un cambio en la precarga inducida por la presión positiva intratorácica originará un cambio significativo en el VS y en la presión de pulso (PP) (ya que ésta es directamente proporcional al VS) (Fig. 8).

Los parámetros dinámicos derivados del análisis de la presión arterial que se han propuesto para la evaluación de la respuesta al aporte de volumen son los siguientes (Fig. 9):

- La variación respiratoria de la presión arterial sistólica (VSP) o de su componente d_{down} (PAS en pausa telespiratoria – PAS mínima)
- La variación de la presión de pulso (VPP): $PP_{máxima} - PP_{mínima} / \{(PP_{máxima} + PP_{mínima}) / 2\} \times 100$, siendo PP: presión arterial sistólica – presión arterial diastólica

El VSP es más simple pero más multifactorial. La VPP no está afectada por las variaciones de la presión extramural aórtica y su capacidad predictiva es superior a la de VSP y *ddown*. Estos dos últimos parámetros son menos utilizados en la práctica clínica actual

Los valores con mayor sensibilidad y mayor especificidad (puntos de corte) que permiten predecir si el aporte de volumen tendrá una respuesta positiva (incremento del GC o VS $\geq 15\%$) son:

VSP: 10 mm Hg, *ddown*: 5 mm Hg, VPP: 12-13%

Además, los nuevos sistemas de monitorización hemodinámicos permiten obtener la variación del volumen sistólico (VVS: $VS_{\text{máximo}} - VS_{\text{mínimo}} / \{(VS_{\text{máximo}} + VS_{\text{mínimo}}) / 2\} \times 100$) de manera semi-invasiva mediante el análisis de la onda de pulso arterial.

Se ha encontrado en múltiples estudios que un valor de VPP $\geq 13\%$ y de VVS $\geq 10\%$ predicen la respuesta al aporte de volumen con alta sensibilidad y especificidad en distintas poblaciones de pacientes críticos (46, 86, 87). Además, se ha demostrado reiteradamente que los parámetros dinámicos son mejores predictores que los parámetros estáticos. En este sentido, una revisión sistemática (29 estudios y 685 pacientes incluidos) sobre la capacidad predictiva de parámetros dinámicos derivados de la curva de presión arterial mostró que las áreas bajo la curva ROC para la VPP y la VVS fueron 0,94 y 0,84 respectivamente mientras que las áreas de los parámetros estáticos fueron 0,55 para la PVC, 0,56 para el VTDG indexado y 0,64 para el ATDVI (85). Un meta-análisis más reciente (22 estudios y 807 pacientes incluidos) ha demostrado

que una VPP $\geq 12\%$ predice la respuesta al aporte de volumen con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 89% (88).

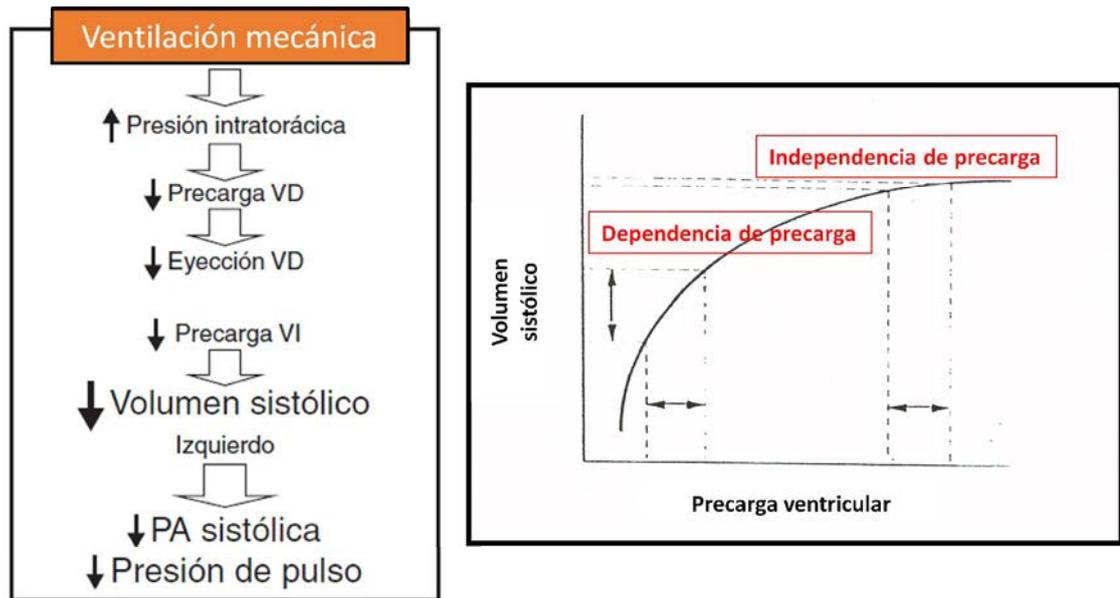


Fig. 8. Efectos hemodinámicos principales de la aplicación de ventilación mecánica
PA: presión arterial, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo

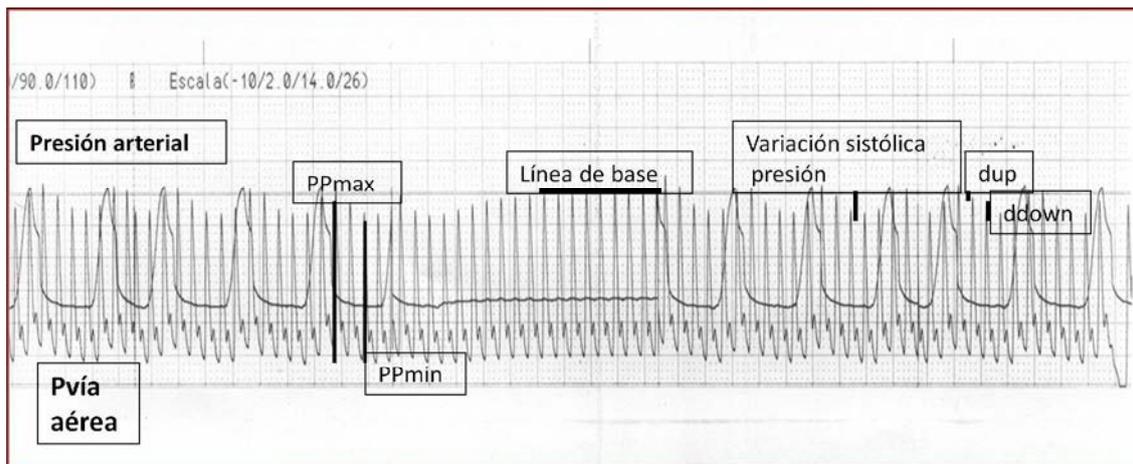


Fig 9. El gráfico muestra los cambios cíclicos en la presión arterial (PA) originados por la ventilación mecánica. La diferencia entre el valor máximo y mínimo de PA sistólica se denomina variación sistólica de presión (VSP). El valor de PA sistólica durante una pausa espiratoria (línea de base) es tomado como referencia para dividir la VSP en dos componentes: *dup* y *ddown*. *Dup* es la diferencia entre el valor máximo y el valor de referencia de PA (refleja el aumento inspiratorio de PA por incremento precoz de precarga ventricular izquierda). *Ddown* es la diferencia entre el valor de referencia y el valor mínimo de PA (refleja la disminución de PA por descenso de precarga ventricular izquierda en periodo espiratorio). La variación de presión de pulso (VPP) se calcula con la fórmula: $(PP \text{ máxima} - PP \text{ mínima}) / \{(PP \text{ máxima} + PP \text{ mínima}) / 2\} \times 100$, siendo PP: presión de pulso: presión arterial sistólica – presión arterial diastólica

Otros métodos basados en el mismo concepto fisiológico como la variación de la velocidad del flujo aórtico mediante Doppler esofágico y la variación del pico de velocidad o de la integral velocidad-tiempo del flujo aórtico determinado con ecocardiografía también son útiles en la predicción de la respuesta al volumen. Incluso se han explorado métodos no invasivos como el análisis de la amplitud de la señal pletismográfica de la pulsioximetría y el índice de variabilidad pletismográfica (89, 90).

Asimismo, otros índices basados en la interacción corazón-pulmón como la variación de la vena cava superior e inferior han sido también propuestos como predictores de la respuesta al aporte de volumen en pacientes ventilados mecánicamente (91–93). La base de esta propuesta es que los cambios en la presión intratorácica inducidos por la

ventilación mecánica podrían originar variaciones en la vena cava en la porción más proximal al corazón cuando el volumen sanguíneo central es bajo. La variación del diámetro de la vena cava inferior medido por ETT predice la respuesta al aporte de volumen con una precisión razonable (Fig. 10). La “distensibilidad” de la vena cava superior también puede utilizarse en la predicción de la respuesta a volumen, pero se precisa una ETE. Según un estudio reciente, la capacidad predictiva de las variaciones respiratorias de la vena cava superior es mejor que la capacidad de la vena cava inferior (94).

Los índices basados en la variación de las venas cavas han sido menos estudiados que la VPP o el VVS. Los puntos de corte utilizados en los diferentes estudios varían del 12% al 40% (la utilización de diferentes fórmulas para realizar el cálculo de la variación respiratoria de las venas cavas puede influir en esta alta variabilidad). Un meta-análisis publicado en 2014 que incluye 8 estudios, evidenció una sensibilidad global solo del 76% y una especificidad global del 86% en la predicción de la respuesta a volumen (95).

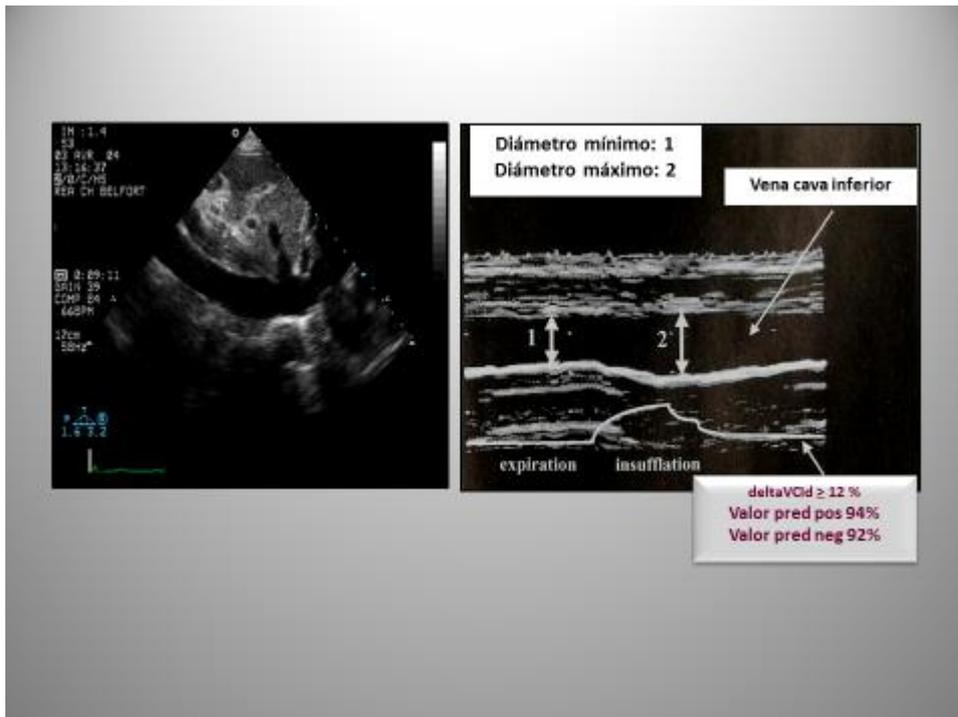


Fig. 10. Imágenes de la vena cava inferior obtenidas con ecocardiografía transtorácica en el plano subcostal. Imágenes en 2D y modo M

deltaVCId: diferencia del diámetro de la vena cava inferior con la respiración = $[(\text{diámetro máximo} - \text{diámetro mínimo}) / \text{media}] \times 100$

A pesar de la utilidad indiscutible de estos parámetros dinámicos en la evaluación de la respuesta al volumen, es importante conocer sus limitaciones para utilizarlos con fiabilidad y de manera segura en los pacientes críticos:

- La limitación más importante es que los pacientes deben estar en ventilación mecánica controlada, sin que exista además actividad respiratoria espontánea por parte del paciente, ya que la presión originada durante la respiración espontánea se solaparía al efecto del respirador, dificultando su interpretación.
- El valor predictivo de las variaciones respiratorias de la vena cava inferior en la población con actividad respiratoria espontánea ha sido motivo de debate puesto que se han encontrado hallazgos contradictorios. Varios estudios y meta-análisis han encontrado un bajo valor predictivo de la respuesta a volumen para

la variación del diámetro de la vena cava inferior (96, 97). Por el contrario, también se ha evidenciado que las variaciones respiratorias de gran amplitud pueden poseer un alto valor predictivo en la población de pacientes con respiración espontánea (98)

Muy recientemente, se ha publicado un estudio unicéntrico que incluye 90 pacientes sépticos no intubados en el que fue evaluado el valor predictivo del índice de colapsabilidad de la vena cava inferior durante una inspiración profunda estandarizada (cIVC-st) (99). Estos autores encontraron que un cIVC-st $\geq 48\%$ predijo un incremento del VSi de un 10% o más tras el aporte de volumen. Estos prometedores resultados tendrán que ser confirmados antes de su aplicación en la práctica clínica

- Estos parámetros no son fiables en presencia de arritmias cardíacas o extrasistolia frecuente. El análisis de las venas cavas podría utilizarse en estos casos, pero hay pocos estudios confirmatorios (83)
- El valor predictivo de la VPP en pacientes con SDRA, ventilados con estrategia protectora, es menor. Esta estrategia ventilatoria utiliza volúmenes corrientes bajos que originan variaciones pequeñas de la presión intratorácica, las cuales pueden ser insuficientes para generar cambios significativos de la precarga, incluso en pacientes respondedores al volumen. Un aspecto importante que hay que conocer es que en los pacientes con SDRA, la atenuación de la transmisión de las presiones alveolares a las presiones intravasculares y cardíacas no solo está causada por un volumen corriente bajo sino también por una distensibilidad pulmonar disminuida. En esta población de pacientes, se pueden encontrar valores bajos de VPP (secundario a bajo volumen corriente y/o distensibilidad

reducida) incluso en pacientes respondedores (falsos negativos). La presencia de valores altos de VPP generalmente significa que el paciente es respondedor al aporte de volumen (100, 101)

Teboul et al. (102) han publicado recientemente un interesante estudio que evalúa la utilidad en la predicción de la respuesta a volumen del “*tidal volumen challenge*” (incremento transitorio del volumen corriente de 6 a 8 ml/kg de peso ideal). Estos autores encontraron que si el “*tidal volumen challenge*” producía un incremento del 3,5% o más del valor absoluto de la VPP o un 2,5% o más del VVS, existía una alta probabilidad de una respuesta positiva al aporte de volumen (102, 103). La confirmación de este hallazgo podría incrementar considerablemente el número de pacientes en los que se puede predecir la respuesta al volumen utilizando la VPP

- El valor predictivo de la VPP es más pobre cuando la ratio frecuencia cardíaca/frecuencia respiratoria es menor de 3,6
- En presencia de disfunción ventricular derecha, el incremento de la presión transpulmonar (presión alveolar-presión pleural) y el aumento consiguiente de la poscarga ventricular derecha durante la inspiración pueden originar una disminución del volumen de eyección derecho sin relación con la dependencia de precarga. Puesto que en este caso el ventrículo derecho funcionaría en la zona plana de su curva de función ventricular, los cambios en el volumen sistólico se deberían a las variaciones cíclicas de la poscarga ventricular y no a los cambios en la precarga. La presencia de disfunción del ventrículo derecho podría ocasionar la aparición de falsos positivos en los que la administración de

volumen no originaría el efecto hemodinámico esperado. Este hallazgo parece, sin embargo, poco frecuente en la práctica clínica (46)

- En los casos de incremento de la presión intra-abdominal, los cambios del VS pueden no estar relacionados exclusivamente con la volemia. En esta situación, se debería considerar un punto de corte más elevado de la VPP (104)
- En la cirugía con tórax abierto, los parámetros dinámicos pierden su poder predictivo
- La precisión y fiabilidad de la VPP para predecir la respuesta a volumen ha sido analizada mediante la aplicación de un "*gray-zone approach*", en lugar de utilizar un punto único de corte. Este análisis ha evidenciado que existe una zona gris de valores de VPP, entre un 9 y 13%, donde la sensibilidad y la especificidad son menores del 90%. Se ha estimado que un 24% de los valores habituales de VPP en los pacientes críticos se encuentran entre estos límites y, en consecuencia, el valor de VPP puede no ser concluyente en un porcentaje no despreciable de pacientes (105).

En la práctica clínica, existen numerosas condiciones donde la fiabilidad y precisión de la VPP, VVS y otros parámetros dinámicos está disminuida. La tendencia actual de sedar menos profundamente a los pacientes ingresados en la UCI y la utilización frecuente de volúmenes corrientes bajos en pacientes ventilados han incrementado todavía más el porcentaje de casos en los que no es fiable su aplicación. Un estudio retrospectivo mostró que la VPP y el VVS pueden ser utilizadas sin ninguna limitación solo en un 2% de los casos (106). Estas limitaciones deberían ser consideradas siempre para evitar una interpretación incorrecta de estos parámetros dinámicos que podría conllevar una toma de decisiones errónea y potencialmente grave para los pacientes.

Otros parámetros dinámicos predictivos de la respuesta al aporte de volumen

Test de oclusión al final de la espiración

En pacientes sometidos a ventilación mecánica, cada insuflación desciende la precarga cardíaca y tiende a impedir el retorno venoso. El test de oclusión al final de la espiración, descrito por Monnet et al. (107), consiste en la interrupción de la ventilación mecánica durante 15 segundos al final de la espiración lo que favorece el retorno venoso y aumenta la precarga cardíaca transitoriamente. El paciente sería respondedor al aporte de volumen si el GC incrementa durante el test de oclusión. Monnet et al. (107) observaron que el GC, estimado por el análisis del contorno de la onda de pulso, incrementaba más del 5% durante los 15 segundos de la realización del test en los pacientes respondedores.

El test de oclusión al final de la espiración posee un alto poder predictivo y es fácil de realizar a pie de cama. A pesar de todo, no puede ser utilizado en pacientes no intubados y requiere que el paciente no haga esfuerzos inspiratorios durante los 15 segundos de pausa al final de la espiración.

Maniobra de elevación pasiva de las piernas

La maniobra de elevación pasiva de las piernas (MEP) podría ser también útil en la predicción de la respuesta a la administración de volumen. La MEP ha sido utilizada clásicamente como medida de primera línea en pacientes con colapso circulatorio y síncope. La MEP produce un desplazamiento gravitacional de la sangre de las piernas al compartimento central (83). La publicación del estudio de Boulain et al. (108), en el que se encontró que la MEP aumentaba la precarga ventricular derecha e izquierda, ha suscitado el interés por esta maniobra en el ámbito del paciente crítico.

La MEP vacía parcialmente el reservorio venoso y convierte una parte del volumen sanguíneo no “estresado” a volumen “estresado”. La MEP incrementa la precarga biventricular de manera transitoria. Si los ventrículos operan en la zona de dependencia de precarga de la curva de Frank-Starling, el GC incrementará transitoriamente. Este incremento de la precarga cardíaca revierte una vez que las piernas retornan a la posición supina. Es decir, la MEP actúa como una “autotransfusión” reversible (de unos 300 ml) y de corta duración. La MEP se considera más como un test que como un tratamiento (83, 109).

Monnet et al. (110) demostraron que la MEP podía utilizarse para la evaluación de la respuesta al aporte de volumen. En su estudio, se incluyeron 71 pacientes ventilados mecánicamente, de los cuáles 31 tenían actividad respiratoria espontánea y/o arritmias. Estos autores encontraron que un incremento del 10% o más del flujo aórtico determinado con Doppler esofágico durante la MEP predecía la respuesta al aporte de volumen con una sensibilidad del 99% y una especificidad del 94%. La MEP obtuvo también un alto poder predictivo en la población de pacientes con actividad respiratoria espontánea y/o arritmias.

"Fluid challenge"

La evaluación de la respuesta a la administración de una determinada cantidad de volumen en el GC ("*fluid challenge*") debería ser utilizada cuando los parámetros predictores antes descritos no son lo suficientemente válidos y fiables. Obviamente, el "*fluid challenge*" constituye la vía más directa para evaluar la respuesta a volumen aunque no puede considerarse un test predictivo sino más bien un tratamiento. Sin embargo, la desventaja del "*fluid challenge*" es que precisa la administración de 300-500 ml de líquido. En pacientes inestables, pueden ser necesarios varios "*fluid challenge*" al

día para evaluar la respuesta al aporte de volumen lo que podría conllevar la administración de una cantidad no despreciable de líquidos con el riesgo consiguiente de sobrecarga hídrica del paciente (83).

Por otro lado, una valoración rigurosa de los efectos del *“fluid challenge”* precisa de la medición directa del GC y no puede ser evaluada solamente mediante el análisis de los cambios originados en la PA. Este análisis puede tener un porcentaje elevado de falsos negativos. Además, se ha demostrado que no existe correlación entre los cambios de la PP y los cambios en el GC durante el *“fluid challenge”*.

En los últimos años, se ha propuesto la utilización de un *“mini-fluid challenge”* en lugar de la administración convencional de 300-500 ml de líquido para disminuir el riesgo de sobrecarga hídrica. Muller et al. (111) realizaron un *“mini-fluid challenge”* con 100 ml de coloide y observaron que los cambios en la ITVAo determinada con ecocardiografía podían predecir la respuesta a volumen. La principal limitación del *“mini-fluid challenge”* consiste en que se infunden cantidades pequeñas de volumen (100 ml) y, en consecuencia, solo pueden producirse cambios en el GC de pequeña magnitud. Por lo tanto, se requiere un sistema de monitorización muy preciso de estimación del GC. La ecocardiografía podría no ser lo suficientemente precisa por lo que los resultados de este estudio deberían ser confirmados. Por el momento, no está claramente establecido cuál es la cantidad mínima de volumen necesario para que el *“mini-fluid challenge”* sea fiable.

En la actualidad, la estrategia que se propone para evaluar la respuesta a la administración de volumen en los pacientes críticos se muestra en la Fig. 11. Consideraciones y puntos clave en la evaluación de la respuesta cardiovascular al aporte de volumen:

- Un paciente puede responder a volumen pero no significa que necesita volumen. La necesidad de aporte de volumen será determinada por la presencia de hipoperfusión tisular
- En algunas situaciones clínicas, es obvia una respuesta positiva al aporte de volumen como ocurre en los casos de *shock* hemorrágico o en fases muy precoces del *shock* séptico en las que todavía no se han administrado líquidos. En estas situaciones, el retraso en la administración de volumen podría ser perjudicial para el paciente y, por lo tanto, no deberían utilizarse los test predictores
- En pacientes con hipoperfusión tisular, un test positivo de respuesta al aporte de volumen no debería conducir automáticamente a administrar líquidos. Es necesario evaluar el balance entre el beneficio y los riesgos (incremento del agua extravascular en pacientes con SDRA, etc.) de esta estrategia terapéutica
- Los parámetros dinámicos constituyen unas nuevas y prometedoras herramientas en la monitorización hemodinámica, pero se desconoce si una terapia de reanimación guiada por la información derivada de estos parámetros mejora la supervivencia de los pacientes críticos
- Acoplamiento macro-micro hemodinámica: En la práctica clínica, se utilizan los parámetros predictores de la respuesta a volumen para identificar a los pacientes que se encuentran en la parte de dependencia de precarga de la curva de Frank-Starling. Estos pacientes responderán al aporte de volumen incrementando su GC de manera significativa. Sin embargo, los cambios observados en la macrohemodinámica no siempre están acoplados a los cambios observados en la microcirculación. La falta de coherencia hemodinámica limita la

reanimación tradicional basada en parámetros macrohemodinámicos y enfatiza la importancia de incorporar la evaluación de la microhemodinámica en el proceso de administración de volumen (112). La evaluación global de la macro y microhemodinámica debería ser uno de los retos de la monitorización hemodinámica en el paciente crítico en los próximos años

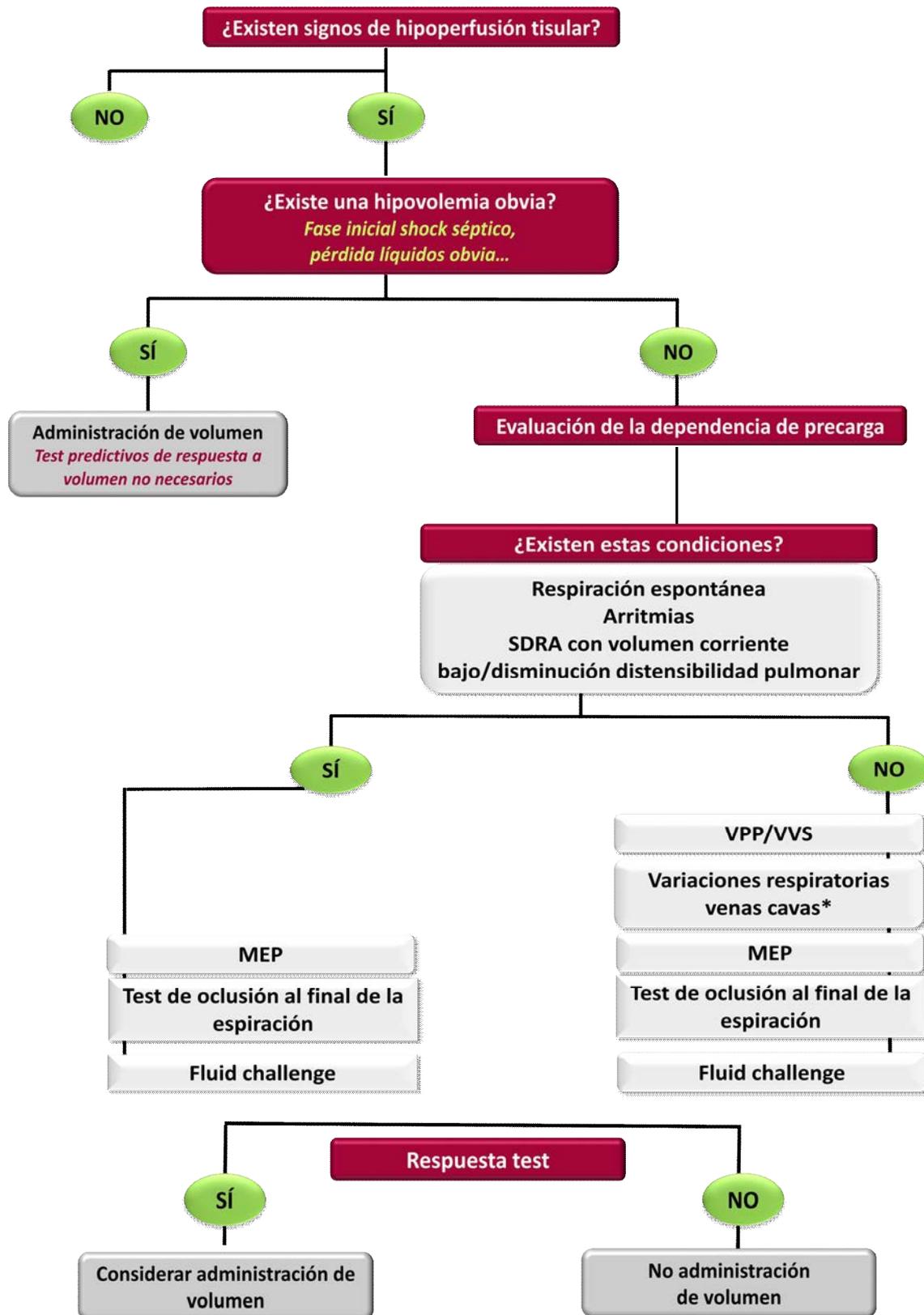


Fig. 11. Algoritmo de valoración de la respuesta al aporte de volumen. MEP: maniobra de elevación pasiva de las piernas. SDRA: síndrome de distress respiratorio agudo. VPP: variación de presión de pulso, VVS: variación del volumen sistólico

DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA ASOCIADA A LA SEPSIS

El *shock* séptico constituye una de las principales causas de mortalidad de los pacientes críticos. Aunque el *shock* séptico presenta un perfil hemodinámico clásico de vasoplejia y estado hiperdinámico, se ha evidenciado la presencia de disfunción miocárdica sistólica y diastólica transitoria biventricular. En 1984, Parker et al. (113) describieron por primera vez la depresión miocárdica reversible asociada a la sepsis. Estos autores encontraron disfunción ventricular izquierda mediante técnicas de medicina nuclear y la utilización del CAP en el 65% de los 20 pacientes sépticos estudiados. La presencia de disfunción cardíaca asociada a la sepsis ha sido confirmada posteriormente en múltiples estudios clínicos y experimentales (114–119).

A pesar de todo, debido a la falta de una definición universalmente aceptada y la ausencia de estudios epidemiológicos amplios, su incidencia no es totalmente conocida. La disfunción miocárdica asociada a la sepsis ha sido clásicamente definida como una alteración reversible de la FE de ambos ventrículos acompañada de dilatación ventricular y de una menor respuesta a la administración de volumen y catecolaminas. Los estudios más recientes que utilizan la ecocardiografía como método de evaluación de la función ventricular sugieren que un 40-60% de los pacientes con sepsis grave o *shock* séptico presentan algún grado de disfunción de la función ventricular sistólica, definida por la presencia de una FEVI < 45-50%. (117, 120–124). Aunque la FEVI es el parámetro tradicionalmente utilizado para valorar la función sistólica del ventrículo, se conoce desde hace más de 20 años que es un índice dependiente de las condiciones de carga (precarga y poscarga) y que refleja más el acoplamiento entre la poscarga ventricular izquierda y la contractilidad que la función contráctil intrínseca. En

consecuencia, podría encontrarse una FEVI normal en pacientes sépticos cuando el tono vascular está muy disminuido a pesar de que la contractilidad intrínseca pueda estar gravemente disminuida.

En la actualidad, se sugiere que la disfunción miocárdica asociada a la sepsis sea definida como una disfunción miocárdica intrínseca sistólica y diastólica de ambos ventrículos inducida por la sepsis. Los modelos animales de *shock* séptico que han utilizado parámetros estimadores de la función sistólica ventricular independientes de las condiciones de carga (bucles presión/volumen) han encontrado de manera constante una alteración de la contractilidad intrínseca del ventrículo izquierdo lo que reafirma el concepto de que la afectación miocárdica en la sepsis es un “fenómeno universal” (125).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo

La disfunción cardíaca secundaria a la sepsis se caracteriza por la presencia de disfunción sistólica, definida habitualmente por una FEVI deprimida. Esta alteración de la función ventricular es precoz, transitoria y reversible con un retorno gradual a la normalidad en 7-10 días después del comienzo de la sepsis en los supervivientes (120, 121, 126).

Durante muchos años, la disfunción cardíaca asociada a la sepsis ha sido infraestimada debido a que se utilizaba el CAP para su evaluación, el cuál puede ser poco apropiado para su detección. El desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas, como la ecocardiografía, han permitido una mejor caracterización de la miocardiopatía séptica (121). Vieillard-Baron et al. (120) encontraron disfunción ventricular sistólica evaluada

mediante ecocardiografía (FEVI < 45%) en el 60% de pacientes en *shock* séptico durante los tres primeros días de tratamiento. Sin embargo, la incidencia de disfunción miocárdica observada fue dependiente del momento de la evaluación de la función ventricular. En el 39% de los pacientes estudiados, la hipocinesia estuvo presente en el momento del ingreso en la UCI (hipocinesia primaria) mientras que en el 21% de los mismos la FEVI fue normal en el ingreso y la hipocinesia fue evidenciada tras la administración de noradrenalina (hipocinesia secundaria). La reanimación inicial y el tratamiento con noradrenalina corrigieron la vasoplejia e incrementaron la poscarga lo que produjo un “desenmascaramiento” de la disfunción miocárdica”. Otros estudios clínicos que han utilizado ETT o ETE confirman la presencia de disfunción sistólica global (117, 127).

Recientemente, estudios experimentales y clínicos han utilizado la elastancia telesistólica (Ees), parámetro de referencia de la evaluación de contractilidad, para la valoración de la función sistólica ventricular y han determinado el acoplamiento ventrículo-arterial para estudiar la interacción entre el ventrículo izquierdo y el sistema arterial sistémico. El acoplamiento ventrículo-arterial puede ser definido como la ratio entre la elastancia arterial (Ea) y Ees: Ea/Ees . La elastancia arterial es una medida de la carga arterial a la que está sometido el ventrículo. El valor de Ea/Ees para conseguir una eficiencia mecánica óptima (mejor volumen sistólico para las características del sistema cardiovascular) es aproximadamente 1. En la mayoría de pacientes sépticos, la eficiencia cardiovascular está disminuida y la relación Ea/Ees está “desacoplada” ($Ea/Ees > 1$). En estos casos, el perfil hemodinámico se caracteriza por un incremento de la Ea, inducida por los vasopresores, y un descenso en la Ees por reducción de la contractilidad intrínseca. La optimización del acoplamiento ventrículo-arterial debería ser obtenido

mediante el tratamiento con volumen, vasopresores e inotrópicos (125). La medición de la Ees precisa la colocación de catéteres intraventriculares lo que dificulta su utilización en la práctica clínica. La ecocardiografía podría permitir la determinación de la elastancia de manera no invasiva. A pesar de todo, la mayoría de los clínicos utilizan de manera rutinaria la FEVI para evaluar la contractilidad del ventrículo izquierdo.

Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo

La disfunción diastólica puede estar presente en un 30-50% de los pacientes con sepsis y *shock* séptico. Poelaert et al. (128) estudiaron 25 pacientes sépticos ventilados mecánicamente mediante ETE. Estos autores encontraron que el 44% de los pacientes tenían alteración de la función diastólica y el 24% de ellos presentaron disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. Bouhemad et al. (129) demostraron alteración de la función sistólica y diastólica en el 20% de los pacientes sépticos con elevación de troponinas. Estas anomalías desaparecieron en los siete días posteriores a la resolución del proceso séptico. Se ha demostrado recientemente que la onda e' obtenida por Doppler tisular es uno de los índices evaluadores de la función diastólica más independientes de las condiciones de carga. En un estudio reciente en el que se incluyeron 262 pacientes, se encontró alteración diastólica definida por una onda e' < 8 cm/s en un 50% del total de pacientes incluidos (130).

No está todavía suficientemente establecido si las alteraciones diastólicas son causadas por la sepsis directamente o bien son consecuencia de la reposición volémica y el tratamiento con drogas vasoactivas.

Disfunción del ventrículo derecho

La sepsis puede afectar también al funcionalismo del ventrículo derecho. El 50% de los pacientes con sepsis y *shock* séptico presentan disfunción ventricular derecha aislada o acompañada de alteración de la función ventricular izquierda (121, 123, 127). Aunque los estudios iniciales utilizaron técnicas de medicina nuclear y la termodilución para su detección, la técnica de elección actual para su diagnóstico es la ecocardiografía. Los hallazgos característicos son el descenso de la FE y la dilatación ventricular.

La disfunción del ventrículo derecho puede ser secundaria a una afectación directa de la contractilidad intrínseca así como al incremento de las resistencias vasculares pulmonares y de la poscarga ventricular derecha características de la sepsis (123).

Dilatación ventricular

Existe controversia sobre la existencia de dilatación aguda del ventrículo en el *shock* séptico (121). Parker et al. (113) detectaron dilatación ventricular en el 100% de los pacientes estudiados. Este hallazgo no ha sido confirmado posteriormente y podría ser parcialmente explicado por las limitaciones técnicas del método diagnóstico empleado (medicina nuclear y termodilución). Algunos estudios ecocardiográficos recientes han encontrado una dilatación moderada del ventrículo izquierdo mientras que en otros estudios las dimensiones del ventrículo izquierdo no estuvieron alteradas (121).

MECANISMOS DE DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA EN LA SEPSIS

Existen diversos mecanismos que pueden explicar el desarrollo de disfunción miocárdica en la sepsis.

Isquemia miocárdica y disfunción microvascular en la sepsis

Inicialmente se creyó que la isquemia miocárdica constituía un mecanismo fisiopatológico fundamental en la disfunción miocárdica asociada a la sepsis, pero esta teoría se ha abandonado debido a los resultados de numerosos estudios en los que se demuestra que el flujo coronario no está reducido y que la producción de lactato no está elevado en los pacientes sépticos (131, 132). Además, también se ha evidenciado que se produce una disminución de la diferencia de oxígeno entre la arteria coronaria y el seno coronario, lo que traduciría una extracción limitada de oxígeno en el miocardio. Estos cambios serían el resultado de una alteración de los mecanismos de autorregulación del flujo o secundarios a una alteración del consumo de oxígeno por lesión mitocondrial. En los últimos años, se ha propuesto que la alteración de la microcirculación podría jugar un papel en la fisiopatología de la disfunción miocárdica de la sepsis (131). Algunos estudios han demostrado que las alteraciones de la microcirculación están presentes en la sepsis secundarias a una mala distribución del flujo coronario, daño endotelial, depósitos de fibrina intravascular e infiltración de neutrófilos, lo que podría ocasionar una isquemia miocárdica focal y un descenso de la función cardíaca. A pesar de todo, no se ha logrado confirmar la presencia de hipoxia miocárdica en modelos animales (133). Queda, por lo tanto, por definir la contribución de la microcirculación a la disfunción miocárdica en la sepsis.

Factores depresores del miocardio

En 1970, Lefler (134) postuló la existencia de una sustancia circulante depresora del miocardio que denominaron "factor depresor del miocardio". Parrillo et al. (135) confirmaron esta hipótesis al demostrar que el suero obtenido de los pacientes durante

la fase aguda del *shock* séptico fue capaz de disminuir la velocidad y la longitud de acortamiento de miocitos de rata mientras que el suero obtenido de los pacientes no sépticos restauró inmediatamente la fuerza contráctil.

Se han identificado diversas citocinas, entre las que se encuentran el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 1 (IL-1), como sustancias circulantes depresoras del miocardio (125, 136, 137). Aunque estas citocinas podrían jugar un papel importante en el descenso precoz de la contractilidad en los pacientes sépticos, no pueden ser responsables de la disfunción miocárdica prolongada puesto que los niveles plasmáticos de IL-1 y TNF- α vuelven a la normalidad en las primeras 48 horas después del comienzo de la sepsis (124). Ambas citocinas inducen la liberación de factores adicionales, como el óxido nítrico, que podrían alterar la función miocárdica más tardíamente.

Probablemente, una constelación de factores más que un solo factor individual influye en el desarrollo de disfunción miocárdica a través de la liberación, la activación o la inhibición de otros mediadores celulares.

Alteración de la respuesta del receptor β -adrenérgico

La disfunción cardíaca parece estar también relacionada con modificaciones intrínsecas de estructuras intracelulares de los miocitos cardíacos. En este sentido, diversos estudios han puesto en evidencia una alteración de la vía de señalización β_1 -adrenérgica en el miocardio séptico, probablemente por un cambio de las propiedades del receptor β_1 -adrenérgico y por alteraciones post-receptor (138–140)

El sistema del receptor β_1 -adrenérgico incluye un receptor de unión a la membrana, proteínas G reguladoras (s estimuladoras, i inhibidoras) y la adenilato ciclasa. La

estimulación β_1 -adrenérgica incrementa el contenido intracelular de adenosin monofosfato (cAMP), el primer mediador del inotropismo cardíaco (Fig. 12).

La estimulación β_1 -adrenérgica incrementa el contenido intracelular de cAMP a través de la adenilatociclasa. El cAMP activa señales de transducción intracelulares que conducen a la liberación de iones de calcio desde el retículo sarcoplásmico al citosol y a una eventual contracción cardíaca (124, 125).

En pacientes con insuficiencia cardíaca, debido a unos niveles elevados de catecolaminas circulantes en plasma, se ha objetivado una disminución del número de receptores (“*down-regulation*”) y una disminución de la respuesta adrenérgica. La disminución de densidad de β -receptores ha sido relacionada con la gravedad de la insuficiencia cardíaca (141, 142). En modelos experimentales de *shock* endotóxico y en pacientes sépticos también se han objetivado alteraciones en la vía de señalización β -adrenérgica (138, 140, 143–145). Estas alteraciones observadas consisten en una disminución de la densidad de receptores β -adrenérgicos, un descenso de la afinidad de los receptores a los agonistas y en alteraciones funcionales de señalización adrenérgica a nivel tanto del receptor como post-receptor (proteínas G, adenilato ciclasa). Estas anormalidades podrían estar causadas por catecolaminas circulantes o por otros mediadores como las citocinas (138, 146).

La presencia de una señal anormal del receptor β -adrenérgico ha sido descrita en diversos modelos de *shock* endotóxico y en estudios con pacientes sépticos (138–140, 144, 145). A pesar de que los mecanismos de la alteración de la vía de transducción en el receptor no han sido totalmente aclarados, se ha propuesto que los niveles elevados de

catecolaminas y mediadores inflamatorios como el TNF α o IL-1 β participan en el empeoramiento de la señal y del funcionamiento del receptor (131, 138).

Otros mecanismos

En la actualidad, se acepta que la alteración de la función cardíaca en el paciente séptico es el resultado de una compleja interacción de factores. Además de los mencionados, otros mecanismos como la activación de la coagulación, la disfunción mitocondrial o fenómenos de disregulación autonómica podrían intervenir en el desarrollo de disfunción miocárdica secundaria a la sepsis. Se ha postulado incluso que esta alteración cardíaca constituye una respuesta adaptativa, similar a la hibernación observada en la isquemia miocárdica (125, 147–149)

DETECCIÓN DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA SECUNDARIA A LA SEPSIS

Ecocardiografía

La ecocardiografía es el método de referencia para detectar la disfunción cardíaca secundaria a la sepsis (121, 124). La ecocardiografía permite determinar la FEVI, parámetro comúnmente utilizado para el diagnóstico de disfunción sistólica, mediante el método de Simpson. Como ha sido comentado previamente, la FEVI también depende de la poscarga y, por lo tanto, de la presión arterial. En consecuencia, la interpretación de la FEVI dependerá de la poscarga del paciente. Es decir, un valor de FEVI del 40% indicará una depresión moderada de la contractilidad en los casos con presión arterial normal y una depresión grave en aquellos casos con presión arterial disminuida.

Además de proporcionar la FEVI y otros parámetros clásicos como el GC y el VS, la ecocardiografía permite obtener nuevos parámetros menos dependientes de las

condiciones de carga como es la onda S del anillo mitral determinado por Doppler tisular (3, 6).

Por otra parte, la ecocardiografía permite determinar otros parámetros de evaluación de la función diastólica como son las velocidades de llenado mitral y la velocidad diastólica del anillo mitral con Doppler tisular (6).

En los últimos años, se están introduciendo técnicas ecocardiográficas avanzadas como el *speckle tracking* para examinar la función ventricular en el paciente séptico (150). Esta técnica es más sensible que la ecocardiografía convencional y es capaz de detectar el estiramiento (*strain*) que refleja la deformación miocárdica segmentaria. Estudios recientes sugieren que el *speckle tracking* podría ser útil para la detección precoz de la disfunción miocárdica en la sepsis (150, 151). A pesar de que esta técnica se está incorporando gradualmente en las unidades de cuidados intensivos, su uso todavía no es generalizado y no se disponen de datos suficientes para establecer su utilidad en la práctica clínica.

CAP

El CAP ha sido el método tradicional de monitorización hemodinámica utilizado en los pacientes con *shock* séptico. Sin embargo, el patrón hemodinámico clásico de GC bajo y presiones de llenado altas de la insuficiencia cardíaca grave o del *shock* cardiogénico no es el patrón más característico de la disfunción miocárdica secundaria a la sepsis (121). En primer lugar, el GC en la sepsis puede ser normal o alto a pesar de la existencia de disfunción miocárdica. Por otro lado, las presiones de llenado no están elevadas frecuentemente debido al aumento de distensibilidad ventricular que puede acompañar a la sepsis y por la presencia de disfunción ventricular derecha.

A pesar de todo, el CAP podría ser útil para la monitorización de los cambios en el GC y las presiones de llenado secundarios al tratamiento con volumen o fármacos inotrópicos. El CAP proporciona además la SvO₂ parámetro útil en el proceso de reanimación hemodinámica (124).

Otros dispositivos de monitorización hemodinámica

La termodilución transpulmonar proporciona variables relevantes en la evaluación hemodinámica del paciente crítico como son el GC, el VTDG (marcador de precarga) y el EVLW (marcador de edema pulmonar) (4, 5). Asimismo, puede proporcionar el IFC, marcador de la función sistólica ventricular. Se ha encontrado una buena correlación entre el IFC y la FEVI determinada con ETE. El hallazgo de un IFC < 3,2 min⁻¹ indicaría una FEVI < 35% (29). Un valor bajo de IFC debería hacer sospechar al clínico la presencia de disfunción ventricular.

IMPLICACIONES EN EL PRONÓSTICO

No está claramente establecido el impacto de la disfunción miocárdica en el pronóstico de los pacientes sépticos. Es difícil establecer si la miocardiopatía séptica afecta independientemente al pronóstico de los pacientes con sepsis y *shock* séptico puesto que existen muchas otras variables como la edad, el tipo de microorganismo y el tiempo de reanimación que pueden influir en su evolución clínica (121). Inicialmente, Parker et al. (113) sugirieron que el desarrollo de disfunción miocárdica en la sepsis podría tener un efecto “protector” al encontrar que los pacientes que sobrevivían mostraron más afectación función ventricular. En su estudio, incluyeron 20 pacientes sépticos que presentaban GC y resistencias vasculares sistémicas (RVS) disminuidas. Se encontró que los 13 pacientes supervivientes mostraban una FEVI deprimida y una dilatación aguda

del ventrículo izquierdo, que retornaron a la normalidad en 7-10 días. Sin embargo, los pacientes que no sobrevivieron mantuvieron una FEVI y un volumen ventricular dentro de la normalidad. Estos hallazgos se han reproducido en algunos estudios pero otros han mostrado resultados discrepantes (120, 127). Un meta-análisis publicado en 2013 (152) que incluyó más de 700 pacientes no encontró una disminución de la FEVI en los pacientes con sepsis o *shock* séptico que sobrevivieron. En otro meta-análisis (153) tampoco se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes con FEVI normal y los que presentaban una FEVI < 50%. Por último, un estudio muy reciente que ha utilizado nuevas técnicas ecocardiográficas como el Doppler tisular y *el speckle tracking*, no muestra una asociación entre la reducción de la función ventricular sistólica del ventrículo izquierdo y la mortalidad (154).

Estos resultados contradictorios pueden ser debidos, por un lado, a los límites que poseen los parámetros tradicionales (FE, GC, VS) para evaluar la contractilidad intrínseca y, por otro, a las complejas interacciones que se establecen entre la función cardíaca y la circulación en la sepsis. Puesto que se conoce actualmente que la FEVI puede reflejar más la poscarga que la contractilidad en situaciones de afectación profunda del tono vascular (121, 123, 155), los resultados encontrados por Parker et al. (113) deberían ser revisados. En su estudio, los pacientes con FEVI más baja no presentaron una mejor supervivencia, sino que los pacientes con FEVI normal tuvieron una mayor mortalidad debido a una profunda vasoplejia (la FEVI era normal en estos pacientes por la disminución de las resistencias periféricas y disminución de la poscarga) que provocaba un estado hiperquinético. Vieillard-Baron et al. (156) también encontraron una mortalidad del 100% en los pacientes que presentaban un estado hiperquinético (FEVI $67 \pm 7\%$) frente a un 43% de mortalidad en los pacientes con un estado hipoquinético

(FEVI $34 \pm 10\%$). Asimismo, algún estudio más reciente ha mostrado que la elevación de la FEVI y de la onda Sa podrían asociarse con un incremento de mortalidad en pacientes con *shock* séptico (154). Estos resultados sugieren que una profunda vasoplejia, la cual induce un incremento de los índices estimadores de contractilidad, está asociada con un peor pronóstico.

Por otro lado, el papel de la disfunción diastólica en el pronóstico de los pacientes séptico no está suficientemente establecido. Landesberg et al. (130) demostraron que la disfunción diastólica es el mayor predictor de mortalidad en los pacientes sépticos. Sin embargo, un artículo publicado posteriormente no muestra una clara asociación entre la onda e' obtenida por Doppler tisular y la mortalidad en UCI (157). Estos autores proponen la realización de un estudio prospectivo multicéntrico con una gran cohorte de pacientes para poder confirmar el valor pronóstico de la disfunción diastólica en pacientes sépticos.

En conclusión, el impacto de la presencia de disfunción miocárdica asociada en la sepsis no está aún totalmente definido. Sin embargo, un estado hiperquinético persistente indica que el proceso séptico no está controlado y se asocia con una mortalidad muy elevada.

TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA

Las guías internacionales actuales (158) recomiendan dobutamina como tratamiento de elección en la disfunción miocárdica secundaria a la sepsis y que se acompaña de signos de hipoperfusión tisular después de la optimización de la precarga y la utilización de vasopresores. Los principales efectos de dobutamina son inotrópicos y cronotrópicos (estimulación de los receptores β_1 -adrenérgicos) con un efecto variable en la presión

arterial debido a su acción vasodilatadora (Fig. 13). Sin embargo, la respuesta hemodinámica y farmacológica a catecolaminas en pacientes sépticos puede ser muy heterogénea. En este sentido, se ha observado que no todos los pacientes incrementan su GC y el transporte de oxígeno a los tejidos tras la administración de dobutamina (159–164). Esta heterogeneidad de respuesta podría ser debida, en parte, a la alteración del sistema del receptor β -adrenérgico (138, 139, 162, 163). Además, parece existir una cronología de las modificaciones de las propiedades de los receptores adrenérgicos evidenciada en el estudio de Silverman et al. (138) en el cual dobutamina aumentó el GC en los pacientes con sepsis mientras que resultó ineficaz más tarde, cuando la situación de *shock* se había instaurado.

Los estudios publicados sobre el uso de dobutamina en la sepsis incluyen una población heterogénea de pacientes (122, 139, 161, 165–167). La evaluación específica de los efectos cardiovasculares de dobutamina en una población seleccionada de pacientes con disfunción miocárdica demostrada secundaria a la sepsis y acompañada de hipoperfusión tisular no ha constituido el objetivo principal en ninguno de ellos.

Dobutamina y otras catecolaminas pueden tener efectos adversos, fundamentalmente taquicardia excesiva y vasodilatación. Estos efectos adversos pueden producir una obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo en el contexto de hipovolemia relativa o absoluta no corregida combinada con vasoplejia característica de la sepsis. Por este motivo, la monitorización del GC con monitorización hemodinámica y/o ecocardiografía es necesaria para guiar el tratamiento.

Levosimendán es un fármaco que actúa directamente en los miofilamentos incrementando su sensibilidad al calcio (124). Su modo de acción es completamente

independiente de la vía de señalización β -adrenérgica y podría representar una alternativa a dobutamina. Levosimendán mejora la función cardíaca sistólica y diastólica en animales sépticos (119). En un estudio prospectivo y aleatorizado, Morelli et al. (168) mostraron que en 28 pacientes con *shock* séptico refractario (persistencia de la disfunción ventricular izquierda a pesar de tratamiento con dobutamina) levosimendán incrementaba el índice cardíaco y la FEVI junto a un descenso de la POAP. Además, levosimendán también incrementó el flujo de la mucosa gástrica y descendió los valores de lactato. Otros estudios (169, 170) con un número reducido de pacientes han mostrado que el tratamiento con levosimendán produce mejoría en variables hemodinámicas y en la microcirculación. Aunque un meta-análisis (171) mostró una disminución de mortalidad de los pacientes sépticos tratados con levosimendán, el estudio multicéntrico LeOPARDS (172) publicado muy recientemente no ha encontrado menos disfunción orgánica ni una menor mortalidad en los pacientes con *shock* séptico a los que se añadió levosimendán a su tratamiento estándar. Estos pacientes presentaron más taquicardia y un porcentaje más elevado de taquicardia supraventricular. Por lo tanto, se necesitan más estudios para concluir definitivamente cuál es la utilidad de levosimendán en pacientes sépticos con disfunción miocárdica.

La mayoría de los trabajos que evalúan el efecto de fármacos inotrópicos o vasopresores en la sepsis han utilizado las variaciones de la FC, el índice cardíaco (IC), el índice de volumen sistólico (VSi), la POAP y otros parámetros hemodinámicos determinados mediante un CAP u otro dispositivo de monitorización hemodinámica. Solamente dos estudios que evalúan el efecto de dobutamina han utilizado la ecocardiografía, método no invasivo a pie de cama, para determinar la FEVI, la FAC y el VSi (139, 161)

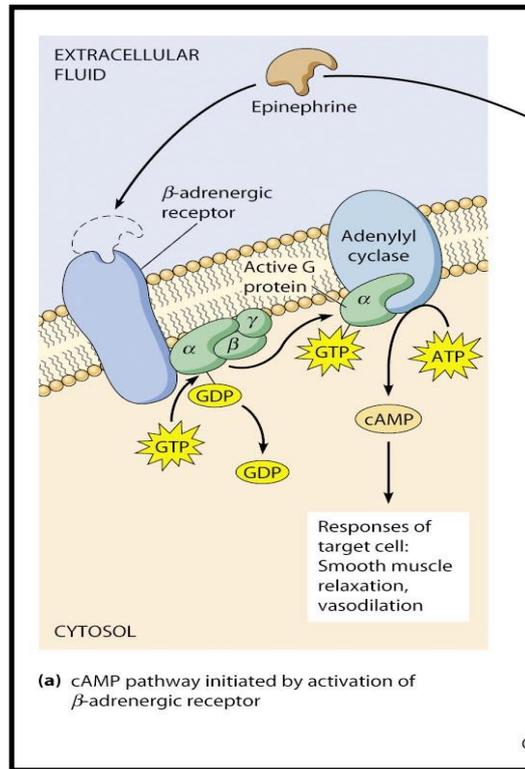


Fig. 12. Vía de señalización β -adrenérgica

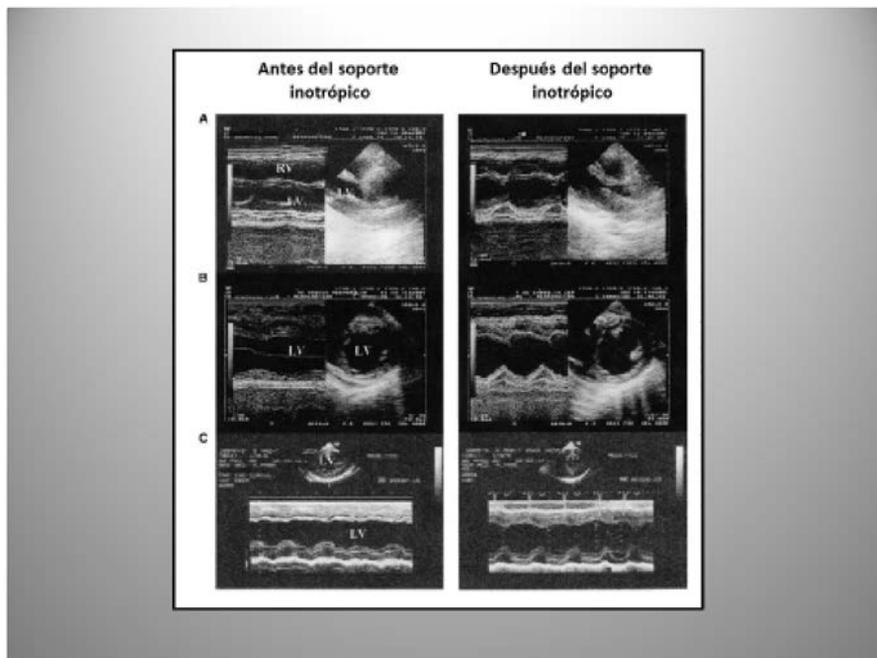


Fig.13. En el gráfico se muestra el efecto de dobutamina en la contractilidad del ventrículo izquierdo (plano paraesternal. Imágenes en 2D y modo M) en tres pacientes sépticos con alteración de la función ventricular

F. JUSTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE LA TESIS DOCTORAL

Algunos de los aspectos que suscitan mayor interés actualmente en el campo de la función cardiovascular y la monitorización hemodinámica del paciente crítico son la evaluación de los parámetros predictores de la respuesta cardiovascular al aporte de volumen y el estudio de la función ventricular en patologías como la sepsis. Esta tesis doctoral la conforman dos estudios que pretenden aportar más información acerca de la utilidad de la ecocardiografía en la evaluación de la función cardiovascular de los pacientes críticos.

El primer estudio evalúa la validez de la predicción ecocardiográfica de la respuesta cardiovascular al aporte de volumen en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica y respiración espontánea mediante la MEP. En los últimos años, se han publicado un gran número de estudios sobre la predicción de la respuesta al aporte de volumen utilizando parámetros obtenidos de la curva de presión arterial o de sistemas hemodinámicos poco invasivos en pacientes ventilados mecánicamente. La población de pacientes con respiración espontánea ha sido muy poco estudiada y hay menos evidencia sobre la utilidad de la ecocardiografía en esta población.

El segundo estudio evalúa la respuesta cardiovascular a dobutamina en el *shock* séptico con disfunción miocárdica asociada mediante parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos. Los resultados de los estudios publicados sugieren que la respuesta inotrópica y cronotrópica a dobutamina en el paciente séptico puede ser heterogénea, probablemente por afectación del receptor β_1 -adrenérgico miocárdico. A pesar de todo, los trabajos que detallan la utilización de inotrópicos con el objetivo de restaurar la función miocárdica en los pacientes sépticos en la UCI no son muy numerosos e incluyen

un número escaso de pacientes. Solo dos estudios utilizan la ecocardiografía como método de evaluación de la respuesta cardíaca a la administración de inotrópicos. Finalmente, ninguno de estos estudios incluye una población homogénea de pacientes con disfunción miocárdica.

2. ESTUDIO 1. "PREDICCIÓN DE LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR A VOLUMEN EN PACIENTES CRÍTICOS CON ACTIVIDAD RESPIRATORIA ESPONTÁNEA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA"

HIPÓTESIS

La evaluación ecocardiográfica de la MEP puede ser una herramienta útil para predecir la respuesta cardiovascular al aporte de volumen en pacientes críticos con inestabilidad hemodinámica que presentan actividad respiratoria espontánea. Los cambios del VS inducidos por la MEP predicen mejor la respuesta al aporte de volumen que los parámetros estáticos.

OBJETIVOS

1. Determinar si los cambios del volumen sistólico determinado mediante ecocardiografía, durante una MEP, es capaz de predecir la respuesta cardiovascular al aporte de volumen en pacientes críticos con actividad respiratoria espontánea
2. Evaluar si los índices ecocardiográficos estáticos de estimación de precarga predicen la respuesta al aporte de volumen en esta población de pacientes

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos polivalente de 24 camas de un hospital universitario (Service de Réanimation Médicale, Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, Francia)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Se incluyeron pacientes con actividad respiratoria espontánea a los que su médico indicó la administración de volumen. Esta decisión se basó en la persistencia de al menos de un signo de perfusión tisular inadecuada (PAM < 60 mm Hg, diuresis < 0,5 ml/kg por hora durante dos horas, FC > 100/minuto, relleno capilar retrasado y piel moteada).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la *Société de Réanimation de Langue Française*. Los pacientes fueron informados de su participación en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: valvulopatía aórtica, insuficiencia mitral > grado 2, estenosis mitral y ecogenicidad no satisfactoria.

Se recogieron las características clínicas y se obtuvieron las medidas hemodinámicas y ecocardiográficas.

MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS: los exámenes ecocardiográficos se realizaron con un ecocardiógrafo transtorácico (EnVisor C, Philips). La evaluación ecocardiográfica fue realizada por dos intensivistas (B.L. y A.O.) con experiencia en el uso diario de la ecocardiografía a pie de cama del paciente crítico. Todas las mediciones fueron recogidas en papel a una velocidad de 100 mm/s, grabadas digitalmente y evaluadas posteriormente. En el análisis se utilizó la media de los valores obtenidos.

FEVI: determinada mediante el método biplano de Simpson con el plano apical dos y cuatro cámaras (Fig. 5).

GC y VS: El VS fue determinado en el plano apical cinco cámaras y el volumen de muestra se posicionó a nivel del anillo aórtico para obtener la señal de Doppler pulsado. Se determinó la ITVAo y se promediaron de cinco a diez medidas consecutivas en pacientes en ritmo sinusal y entre 10-15 medidas en pacientes con fibrilación auricular. El DTSVI se midió en el plano paraesternal longitudinal del ventrículo izquierdo. El DTSVI fue medido solo en el período basal del estudio puesto que permanece constante en cada paciente. Finalmente, el VS y GC fueron calculados con las fórmulas siguientes (Anexo 1):

$$VS = ITVAo \times \text{área valvular aórtica} (\pi \times (DTSVI/2)^2)$$

$$GC = VS \times FC$$

El IC y el VSi fueron calculados dividiendo el GC y el VS por la superficie corporal.

ATDVI: se determinó mediante planimetría manual del área circunscrita por el borde endocárdico ventricular en el plano paraesternal corto del ventrículo izquierdo a nivel de los músculos papilares. Los músculos anterolateral y posteromedial se incluyeron en el área ventricular. Se promediaron los valores de al menos cinco mediciones. El ATDVI se calculó dividiendo el ATDVI por la superficie corporal.

Ratio del pico de la velocidad del flujo transmitral en la diástole precoz y el pico de la velocidad del anillo mitral en la diástole precoz (E/e'): El pico de velocidad del flujo mitral en la diástole precoz se determinó mediante Doppler pulsado en

el plano apical cinco cámaras. La velocidad del anillo mitral lateral en la diástole precoz se determinó mediante Doppler tisular. Se calculó entonces la ratio E/e' para el anillo mitral lateral (Fig. 6). Se consideró para el análisis el promedio de al menos cinco mediciones consecutivas.

MEDIDAS HEMODINÁMICAS: se midieron la presión arterial sistólica (PAS) y la PAM mediante un catéter arterial si estuvo disponible o de manera no invasiva con un esfigmomanómetro a nivel de la arteria braquial. Se monitorizó también la FC.

PROTOCOLO DE ESTUDIO (FIG. 14)

Los parámetros hemodinámicos (PAS, PAM, FC) y los parámetros ecocardiográficos (FEVI, ITVAo, ATDVI) fueron recogidos basalmente mientras el paciente se encontraba en una posición semiincorporada a 45°. Desde esta posición, una elevación automática de la cama permitió ascender las extremidades inferiores del paciente a un ángulo de 45° mientras que el tronco fue bajado de la posición semiincorporada a 45° a posición supina. La posición de la sonda Doppler se ajustó para obtener la mejor señal del flujo aórtico. Un segundo set de medidas de PAS, PAM, FC e ITVAo se recogieron durante la MEP en el momento en el que la ITVAo alcanzó su valor más alto. Inmediatamente después, el paciente fue colocado en su posición inicial y se repitieron las medidas hemodinámicas así como la ITVAo. En ese momento, se obtuvieron también el ATDVI y E/e' . Finalmente, todas las medidas hemodinámicas y ecocardiográficas se obtuvieron después de la administración de 500 ml de suero fisiológico, infundido en 15 min. Puesto que el área del tracto de salida aórtico se midió solo basalmente, el valor del VSi en cada período se calculó como el producto del área aórtica basal por la ITVAo medido en cada período.

Los parámetros ventilatorios y las dosis de drogas vasoactivas se mantuvieron constantes durante todo el período de estudio. La administración de volumen fue realizada a discreción del médico responsable de acuerdo a la presencia de uno o más de los criterios siguientes: PAM \leq 60 mm Hg (9 pacientes), oliguria (6 pacientes), piel moteada (7 pacientes) y taquicardia (10 pacientes).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados están expresados como media \pm SD. Un incremento del 15% o más del VSi después de la administración de volumen definió al paciente respondedor. El test de Mann-Whitney fue utilizado para comparar las variables hemodinámicas y ecocardiográficas antes de la MEP y antes de la administración de volumen entre los pacientes respondedores y no respondedores. El Wilcoxon Rank sum test se utilizó en la población global y en cada subgrupo (respondedores y no respondedores) para evaluar la significación estadística de los cambios en los parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos inducidos por la MEP o por la administración de volumen así como para comparar los valores basales (antes de MEP y antes de la administración de volumen) de las variables medidas en estos dos períodos basales (PAS, PAM, FC, VSi, ITVAo). Se compararon las áreas bajo las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) de los cambios en VSi (o en ITVAo) inducidos por la MEP, el ATDVli y E/e' basales (antes de la administración de volumen) mediante el test Hanley-McNeil.

Se realizó un análisis de correlación entre los cambios en el GC inducidos por la MEP y los cambios en el GC inducidos por la administración de volumen mediante el test de Rho de Spearman. La variabilidad interobservador se evaluó en diez grupos de medidas de ITVAo, ATDVli y E/e' elegidas aleatoriamente calculándose como la ratio (expresada

en porcentaje) entre las diferencias entre los valores obtenidos por cada observador dividido por la media de los dos valores. Cada valor (obtenido por cada observador) era el promedio de cinco a diez medidas consecutivas. La variabilidad intraobservador fue calculada por un método similar. Las diferencias con una $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativas. El análisis estadístico se realizó con Statview 5.0 software (Abacus Concepts, Berkeley Calif. EEUU) y Medcalc 8.1.0.0 software (Mariakerke, Bélgica).

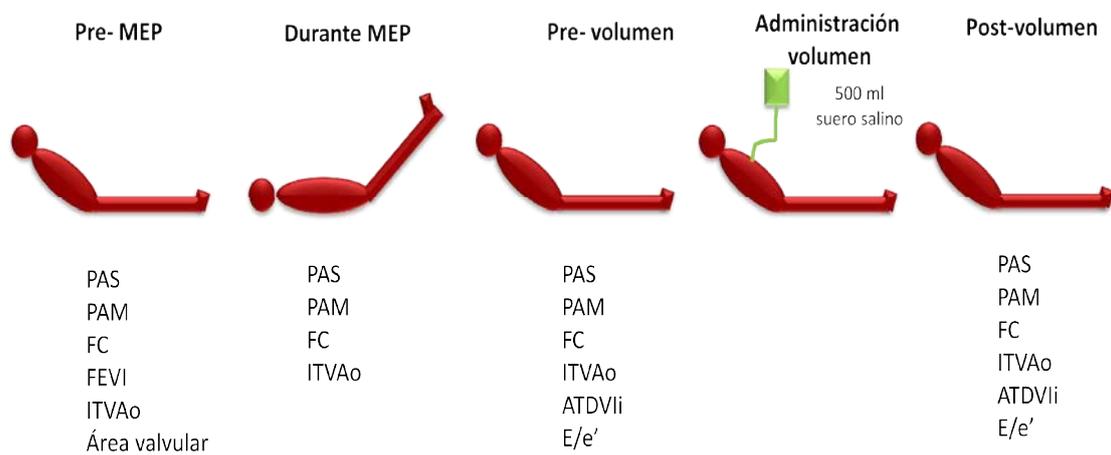


Fig. 14. Protocolo de estudio. MEP: maniobra de elevación pasiva de las piernas, PAS: presión arterial sistólica, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ITVAo: integral velocidad-tiempo aórtica, ATDVIi: área telediastólica del ventrículo izquierdo indexada, E/e': ratio de la velocidad del flujo mitral en la diástole precoz y la velocidad en la diástole precoz del anillo mitral

RESULTADOS

Los resultados principales del estudio están publicados en Lamia B, Ochagavía A, Monnet X et al. Intensive Care Med 2007 (Anexo 3). Se incluyeron 24 pacientes en el estudio, 14 de los cuáles estaban ventilados mecánicamente pero presentaban actividad respiratoria espontánea. Tres pacientes fueron ventilados con presión soporte (nivel de presión inspiratoria 18 ± 3 cmH₂O, PEEP 5 ± 0 cmH₂O) y 11 fueron ventilados con una modalidad asistida-controlada (volumen corriente 464 ± 56 ml) con un esfuerzo inspiratorio significativo que se detectó por la inspección de la curva de presión de la vía aérea y la monitorización de la frecuencia respiratoria espontánea. Diez pacientes respiraron espontáneamente sin soporte mecánico. Doce pacientes recibieron drogas vasoactivas (11 noradrenalina, 1 dobutamina). Seis pacientes presentaron fibrilación auricular pero no exhibieron cambios marcados o abruptos en la frecuencia ventricular. Las características clínicas de los pacientes se muestran en la Tabla 2. No se excluyó ningún paciente por una pobre calidad de las imágenes ecocardiográficas.

Trece pacientes fueron respondedores (incremento del VSi de un 15% o más). En estos 13 pacientes se incluyeron siete pacientes no intubados y tres con fibrilación auricular. Los 11 pacientes no respondedores incluyeron siete pacientes intubados y tres con fibrilación auricular. La FEVI fue similar en pacientes respondedores ($50 \pm 12\%$) y no respondedores ($52 \pm 13\%$). No se encontraron diferencias en la FC, la PAS, la PAM, la ITVAo y el VSi antes de la MEP entre pacientes respondedores y no respondedores. No hubo diferencias entre los valores hemodinámicos y ecocardiográficos determinados antes de la MEP y antes de la administración de volumen ni en los pacientes respondedores ni en los no respondedores (Tabla 3).

Tabla 2. Características de la población del estudio (n=24)

Edad (años)	65 ± 15
Género (M/F)	13 (54%)/11 (46%)
Área de superficie corporal (m²)	1,75 ± 0,20
Motivo de admisión en UCI	
Insuficiencia respiratoria aguda	9 (38%)
<i>Shock séptico</i>	9 (38%)
Hipovolemia (no séptico)	4 (17%)
Coma	2 (7%)
Etiología de las alteraciones hemodinámicas	
Sepsis o <i>shock séptico</i>	18 (75%)
Hipovolemia (no séptico)	6 (25%)
Tratamiento de soporte	
Ventilación mecánica con " <i>triggering</i> " del respirador	14 (58%)
Oxígeno nasal	10 (42%)
Uso de noradrenalina	11 (48%)
Uso de dobutamina	1 (4%)
Lactato plasmático (mmol/l; rango)	2,2 ± 1,3 (0,7-6,4)

Tabla 3. Efectos de la maniobra de elevación pasiva de las piernas (MEP) y la administración de volumen en las variables hemodinámicas en los pacientes respondedores (R) y no respondedores (NR)

	Antes MEP	Durante MEP	Pre-volumen	Post-volumen
FC (latidos/min)				
Respondedores	95 ± 22	92 ± 25	96 ± 22	93 ± 23
No respondedores	96 ± 30	94 ± 31	97 ± 32	92 ± 28**
PAS (mm Hg)				
Respondedores	100 ± 20	113 ± 20*	105 ± 22	115 ± 24**
No respondedores	102 ± 10	112 ± 11*	100 ± 10	113 ± 13**
PAM (mm Hg)				
Respondedores	67 ± 9	76 ± 12*	70 ± 14	76 ± 11**
No respondedores	68 ± 9	73 ± 10*	10 ± 10	76 ± 8**
VSi (ml/m²)				
Respondedores	35 ± 11	44 ± 15*	37 ± 11	47 ± 13**
No respondedores	40 ± 14	42 ± 14*	41 ± 15	43 ± 16**
ITVAo (cm)				
Respondedores	20 ± 6	25 ± 7*	20 ± 6	26 ± 7**
No respondedores	21 ± 6	22 ± 6*	21 ± 6	22 ± 7**
GC (l/min)				
Respondedores	5,7 ± 1,2	6,8 ± 1,4*	6,0 ± 1,3	7,5 ± 1,4**
No respondedores	6,3 ± 2,2	6,4 ± 2,1	6,5 ± 2,5	6,3 ± 2,3

* p < 0,05 durante MEP vs antes MEP, ** p < 0,005 post-volumen y pre-volumen

FC: frecuencia cardíaca, PAS: presión arterial sistólica, PAM: presión arterial media, VSi: volumen sistólico indexado, ITVAo: integral velocidad-tiempo del flujo aórtico, GC: gasto cardíaco

CAMBIOS INDUCIDOS POR LA MEP EN LA ITVAO Y EL VSi

En todos los pacientes, el valor más alto de la ITVAo registrado durante la MEP se obtuvo dentro de los primeros 90 segundos posteriores a la elevación de las piernas. Los cambios proporcionales en la ITVAo inducidos por la MEP se correlacionaron con los cambios proporcionales en la ITVAo inducidos por la administración de volumen ($r=0,83$, $p<0,0001$). Los cambios proporcionales en el GC inducidos por la MEP también se correlacionaron con los cambios proporcionales en el gasto cardíaco inducidos por la administración de volumen ($r=0,79$, $p<0,0001$; Fig. 15). El cambio en la ITVAo o en el VSi inducido por la MEP de un 12,5% o más predijo una respuesta a la administración de volumen con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 100% (Fig. 16). No se encontraron diferencias entre los pacientes intubados y los no intubados. Entre los tres pacientes con resultados falsos negativos, (respondedores a volumen con un incremento de la ITVAo menor de un 12,5%), un paciente estuvo intubado y dos no intubados.

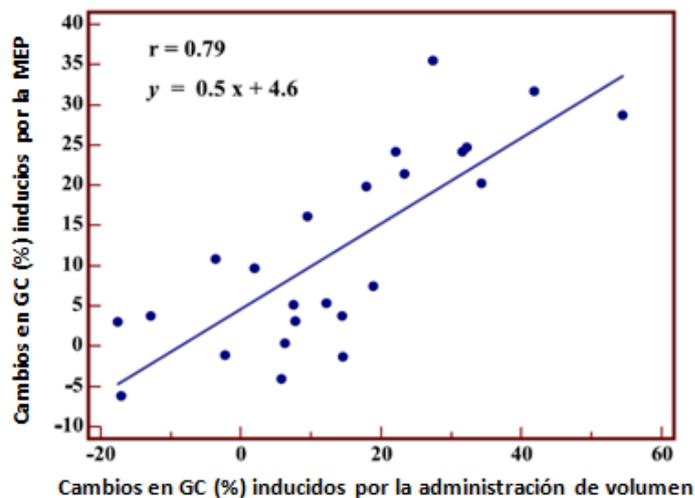


Fig. 15. Relación entre los cambios en el GC inducidos por la administración de volumen y los cambios en el GC inducidos por la MEP

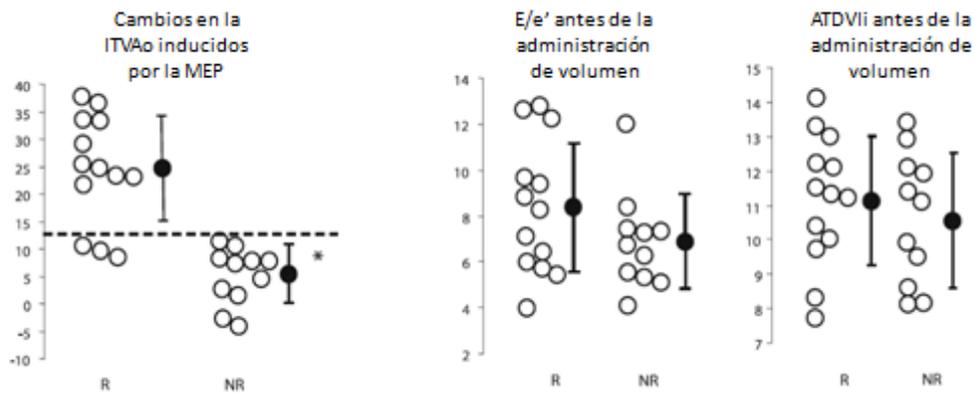


Fig. 16. Valores individuales (círculos abiertos) y media \pm SD (círculos cerrados) de los cambios en la ITVAo inducidos por la MEP, ratio E/e' antes de la administración de volumen y ATDVli antes de la administración de volumen en pacientes respondedores (R) y pacientes no respondedores (NR). Línea discontinua: mejor punto de corte (12,5%) del cambio de ITVAo inducido por la MEP que discrimina a pacientes R y pacientes NR

ATDVII , E/E' Y LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE VOLUMEN

El ATDVli y E/e' no difieren entre pacientes respondedores y no respondedores antes de la administración de volumen (Tabla 4, Fig. 16). El área bajo la curva ROC para los cambios en la ITVAo inducidos por la MEP ($0,96 \pm 0,04$) fue significativamente mayor que el área del ATDVli ($0,58 \pm 0,12$) (diferencia $0,374$, 95% IC $0,175-0,573$, $p= 0,0001$) y el área de E/e' ($0,65 \pm 0,11$) (diferencia $0,301$, 95% IC $0,077-0,524$, $p=0,008$) antes de la administración de volumen. (Fig. 17).

En las mediciones de la ITVAo, se encontró una variabilidad interobservador de $3,2 \pm 2,5\%$ y una variabilidad intraobservador de $2,8 \pm 2,2\%$. En las mediciones del ATDVli, la variabilidad interobservador fue $6,5 \pm 4,2\%$ y la variabilidad intraobservador $5,8 \pm 3,1\%$. La variabilidad interobservador fue $7,2 \pm 5,3\%$ y la variabilidad intraobservador $4,9 \pm 4,5\%$ para las mediciones de E/e'. Finalmente, un incremento de la ITVAo inducido por la

MEP mayor de un 8% predijo un incremento del VSi de un 10% tras el aporte de volumen con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100%.

Tabla 4. Efectos de la administración de volumen en los parámetros estáticos de llenado ventricular en pacientes respondedores y no respondedores.

Parámetros	Pre-volumen	Post-volumen
ATDVli (cm²/m²)		
Respondedores	11,1 ± 1,9	12,0 ± 1,5*
No respondedores	10,6 ± 1,9	11,2 ± 2,4
E/e'		
Respondedores	8,3 ± 2,9	7,9 ± 2,2
No respondedores	6,8 ± 2,1	7,4 ± 2,0

* p < 0,05 post-volumen vs pre-volumen

ATDVli: área telediastólica del ventrículo izquierdo indexada. E/e': ratio de la velocidad del flujo mitral en la diástole precoz y la velocidad en la diástole precoz del anillo mitral

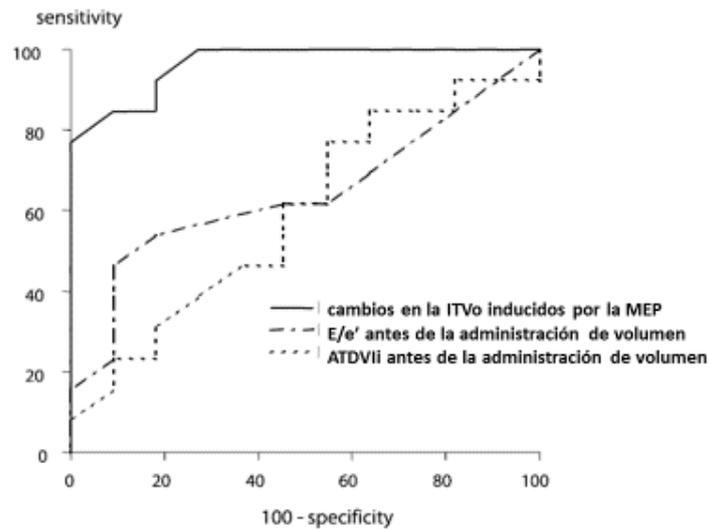


Fig. 17. Curvas ROC que comparan la capacidad de los cambios en la integral velocidad-tiempo aórtica (ITVAo) inducidos por la maniobra de elevación pasiva de las piernas (MEP), la ratio de la velocidad del flujo mitral en la diástole precoz y la velocidad en la diástole precoz del anillo mitral (E/e') y el área telediastólica del ventrículo izquierdo indexada (ATDVIi) para discriminar a los pacientes respondedores y los pacientes no respondedores al aporte de volumen. El área bajo la curva ROC para los cambios en la ITVAo inducidos por la MEP fue significativamente mayor que el área del ATDVIi (diferencia 0,374, 95% IC 0,175-0,573, $p=0,0001$) y el área de E/e' (diferencia 0,301, 95% IC 0,077-0,524, $p=0,008$) antes de la administración de volumen

DISCUSIÓN

Los principales resultados de nuestro estudio, realizado en pacientes con actividad respiratoria espontánea, son los siguientes: (a) un incremento de la ITVAo o en el VSi de 12,5% o más, inducido por una MEP, predijo un incremento en el VSi de un 15% o más después de la administración de volumen con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 100%, (b) los índices ecocardiográficos de la precarga ventricular como el ATDVli y E/e' no fueron buenos predictores de la respuesta cardiovascular a la administración de volumen.

Lo más relevante de este estudio es que pone en evidencia que la respuesta a la administración de volumen puede predecirse de una manera no invasiva, mediante ecocardiografía, con un simple método (MEP) en pacientes con movimientos respiratorios espontáneos. En estos pacientes, la predicción de la respuesta a la administración de volumen es difícil puesto que los índices derivados de interacción corazón-pulmón como las variaciones del VSi y de la PA no son fiables (77, 83, 86, 173–175). Es importante destacar que este subgrupo de pacientes (aquellos que “disparan” el respirador o que respiran espontáneamente sin soporte mecánico) representa la gran mayoría de pacientes críticos candidatos a la administración de volumen. En este sentido, se ha encontrado que la VPP y el VVS solo pueden ser aplicados sin ninguna limitación en un 2% de los pacientes críticos (106).

Monnet et al. (107) han demostrado que el test de oclusión al final de la espiración puede ser utilizado en pacientes ventilados mecánicamente que no hagan esfuerzos durante los 15 segundos de pausa al final de la espiración. Estos resultados han supuesto un importante hallazgo en la búsqueda de nuevos test predictores de la

respuesta al aporte de volumen en pacientes con actividad respiratoria espontánea. Lamentablemente, este test no puede ser utilizado en los pacientes no ventilados por lo que es necesaria la búsqueda de otros parámetros predictores para esta población de pacientes.

La MEP es capaz de inducir un incremento reversible en el retorno venoso desde las piernas al tórax y, en consecuencia, un incremento de la precarga ventricular derecha e izquierda (77, 83, 176). Sin embargo, los efectos de la MEP pueden ser variables dependiendo del grado de elevación de las piernas y de la presencia de reserva de precarga cardíaca (108, 110, 176–178). Boulain et al. (108) encontraron, mediante la monitorización con un CAP, que un incremento del VSi inducido por la MEP ocurría solamente en aquellos pacientes que incrementaban su VSi tras una carga de volumen. Como consecuencia de los resultados de este estudio, la MEP se ha propuesto como una herramienta útil en la predicción de la respuesta al aporte de volumen en los pacientes críticos (77, 83, 109, 179). Monnet et al. (110) demostraron que los cambios en el flujo aórtico descendente inducidos por la MEP predecían con exactitud la respuesta a volumen en pacientes monitorizados con un Doppler esofágico. En ese estudio, el incremento del flujo aórtico inducido por la MEP de un 10% o más predijo la respuesta al aporte de volumen con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 94%. Una de las mayores fortalezas del presente estudio fue encontrar por primera vez resultados consistentes utilizando la ecocardiografía, un dispositivo totalmente no invasivo.

En los últimos años, se han publicado múltiples estudios clínicos y meta-análisis que confirman el excelente valor predictivo de la MEP en pacientes ventilados mecánicamente y en pacientes con respiración espontánea (77, 109, 180, 181). Estos

hallazgos han contribuido al uso creciente en la UCI de la MEP, maniobra fácil de realizar a pie de cama. Asimismo, las últimas recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign* y la conferencia de consenso de la *European Society of Intensive Care Medicine* sobre monitorización hemodinámica y *shock* incluyen la MEP entre los parámetros recomendados para la evaluación de la respuesta cardiovascular al aporte de volumen (9, 158).

La MEP es válida en pacientes con ritmo sinusal y también en pacientes con arritmias, según los resultados de varios estudios clínicos y del meta-análisis de Cavallaro et al. (180). Los resultados de dos meta-análisis más recientes (180, 181) no confirman la utilidad de la MEP en presencia de arritmias puesto que la mayoría de pacientes incluidos en los estudios estaban en ritmo sinusal. Sin embargo, un estudio reciente refuerza la utilidad de la MEP en pacientes con fibrilación auricular (182). En el presente estudio solo seis de los 24 pacientes incluidos presentaron fibrilación auricular (tres pacientes respondedores al aporte de volumen y tres no respondedores) por lo que no podemos extraer conclusiones al ser una muestra pequeña de pacientes.

Es importante considerar el cambio postural utilizado para iniciar la MEP. En nuestro estudio, realizamos la MEP desde una posición basal semiincorporada con un ángulo de 45º y no desde la posición basal de decúbito supino. Se ha evidenciado que la MEP iniciada desde una posición semiincorporada moviliza sangre no solo desde los miembros inferiores sino también desde el compartimento esplácnico (83, 183) por lo que la realización de la MEP desde esta posición parece ser más sensible para la detección de la respuesta a volumen que cuando se inicia desde una postura horizontal. Por este motivo, se ha recomendado iniciar el cambio postural de la MEP desde una

posición semiincorporada. A pesar de todo, un meta-análisis reciente no ha encontrado diferencias significativas en la capacidad predictiva entre las diferentes posiciones de realización de la MEP por lo que, hasta el momento, no pueden darse unas conclusiones definitivas (181).

En el presente estudio, utilizamos una cama automática para movilizar al paciente durante la MEP, en lugar de elevar las piernas manualmente. De esta manera, se puede evitar el dolor y la activación simpática que podría ser responsable del incremento en el tono vascular, el GC y la PAM. La verificación de que la FC permanece constante durante la MEP parece un método fiable para descartar el efecto de la actividad simpática (109, 110).

Un aspecto fundamental de la MEP es que sus efectos cardiovasculares deben ser evaluados por la medición directa del GC. La valoración de los efectos de la MEP mediante el análisis de los cambios en la PP no es fiable debido a que la PP depende no solo del VS sino también de la distensibilidad arterial. El análisis de los cambios de la PP posee una alta especificidad para la valoración de los efectos de la MEP pero, por el contrario, la sensibilidad es pobre (38, 77). En este sentido, Monnet et al. (77) encontraron que un incremento de la PP $\geq 12\%$ tras una MEP predecía la respuesta al aporte de volumen con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 85%. Otros estudios clínicos y dos meta-análisis recientes confirman el escaso valor de la PP en la MEP (77, 107, 181).

La medición del GC debería realizarse de manera continua y en tiempo real mediante un dispositivo capaz de evaluar los cambios del GC en el tiempo que duran los efectos de la MEP. Los efectos hemodinámicos de la MEP alcanzan su efecto máximo dentro de

los primeros 60-90 segundos y disminuyen rápidamente en algunos pacientes, fundamentalmente en aquellos con fuga capilar. Por lo tanto, las medidas intermitentes del GC, como la termodilución, serían inapropiadas (83, 109). Los estudios clínicos que han evaluado el valor predictivo de la MEP utilizan diferentes dispositivos de monitorización hemodinámica que permiten estimar el GC en tiempo real de manera invasiva o semi-invasiva. El Doppler esofágico fue la primera técnica utilizada para la evaluación de la utilidad de la MEP en la reanimación hemodinámica de los pacientes críticos (110). Las técnicas derivadas del análisis del contorno de pulso (dispositivos con calibración y sin calibración externa) también parecen ser útiles (83).

Nuestro estudio es el primero que utiliza la ecocardiografía, técnica completamente no invasiva, para la evaluación de la utilidad de la MEP en la valoración de la respuesta al aporte de volumen en pacientes críticos con actividad respiratoria espontánea. Esta técnica no invasiva puede ser muy útil en la valoración precoz de la respuesta a volumen antes de que el paciente sea monitorizado con otro dispositivo más invasivo. La ecocardiografía, aunque no es un dispositivo de monitorización continua, permite el cálculo del GC en tiempo real y latido a latido. Además, permite obtener información anatómica y funcional adicional útil en el estudio de la función cardiovascular del paciente (6, 7). Otros estudios posteriores han utilizado también la ecocardiografía para el estudio de los efectos cardiovasculares de la MEP (184, 185). Se ha argumentado que esta técnica es altamente operador-dependiente lo que podría conllevar errores en la adquisición e interpretación de las imágenes. Por otro lado, el cambio postural realizado durante la MEP podría dificultar la obtención de un plano apical cinco cámaras óptimo para la medición de la ITVAo hasta en un 40% de los pacientes según los resultados de un estudio (186). En nuestro estudio, no se excluyó ningún paciente por mala ventana

ecocardiográfica. La experiencia del equipo investigador en ecocardiografía avanzada garantizó la obtención adecuada de las mediciones ecocardiográficas durante todo el período de estudio. Estos resultados no pueden ser obtenidos probablemente con unas competencias más básicas en ecocardiografía y con un operador menos experimentado.

A pesar de las hipotéticas dificultades de adquisición de las imágenes ecocardiográficas y las limitaciones que puedan poseer los diferentes sistemas de evaluación del GC, no se han encontrado diferencias en la validez de las diferentes técnicas utilizadas para la evaluación de los cambios del GC durante una MEP (77, 181). Otras técnicas como el Doppler vascular, la biorreactancia y la fotopletismografía también han sido propuestas pero faltan estudios que confirmen la utilidad de esta tecnología (43, 187–189).

Algunos autores incluso han propuesto utilizar los cambios de la presión parcial de CO_2 al final de la espiración (EtCO_2), en lugar de la medición directa del GC, para evaluar la respuesta a la MEP con buenos resultados. Esta propuesta se basa en que la cantidad de CO_2 exhalado es proporcional al GC en los pacientes con condiciones metabólicas y respiratorias estables (109, 190, 191).

Las limitaciones de la MEP deben ser conocidas antes de su aplicación en la práctica clínica. La MEP no puede ser utilizada en los pacientes con amputación de las extremidades inferiores o en aquellos que no pueden ser movilizados y no está claramente definido si la hipertensión intra-abdominal puede limitar la validez de la MEP (77, 83, 104). Otras limitaciones vienen derivadas de los riesgos de la realización de la MEP como es el posible incremento de la presión intracraneal en pacientes neurocríticos y el riesgo de broncoaspiración.

Un hallazgo también relevante de nuestro estudio es la confirmación de que las medidas ecocardiográficas tradicionales de precarga y llenado ventricular como el ATDVli y E/e' no son fiables en la predicción de la respuesta a la administración de volumen (46, 77, 83, 86). Se considera que el ATDVli es un mejor indicador de la precarga ventricular izquierda que la presión de oclusión de arterial pulmonar (POAP) (192) y mejora la detección de cambios en la función ventricular causados por una pérdida aguda de sangre. Tavernier et al. (193) encontraron una relación significativa entre el valor basal de ATDVli y el porcentaje de incremento del VSi en respuesta al aporte de volumen, pero no hallaron un mínimo valor del ATDVli para discriminar entre pacientes respondedores y no respondedores. En el estudio de Feissel et al. (194) tampoco se observó ninguna diferencia entre el valor basal del ATDVli en respondedores y no respondedores. Por lo tanto, parece que el ATDVli posee escaso valor para predecir la respuesta a volumen y los resultados del presente estudio confirman este bajo valor predictivo. Actualmente, la utilización del Doppler pulsado y el Doppler tisular permiten obtener la ratio E/e' , parámetro menos dependiente de la precarga ventricular y que constituye uno de los parámetros más utilizados para estimar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (195–197) aunque su estimación es semi-cuantitativa. Además, este parámetro puede utilizarse en pacientes con fibrilación auricular (198). En pacientes críticos, la concordancia entre E/e' y la POAP es solo moderada (69, 70). En nuestro estudio, el valor de E/e' basal, antes de la administración de volumen, no predice con fiabilidad la respuesta cardiovascular al volumen. Este hallazgo es esperable dado el pobre valor predictivo a la respuesta a volumen de la POAP (77, 86, 173). Por otra parte, se ha encontrado también una correlación pobre entre la POAP y E/e' durante los cambios de precarga en voluntarios sanos (199).

Existen al menos tres razones que explican el pobre valor predictivo de los índices ecocardiográficos de llenado ventricular izquierdo como se ha explicado en la introducción. En primer lugar, estos parámetros no reflejan la precarga del ventrículo derecho, lo que es importante tener en cuenta cuando se considera la respuesta a volumen (179). En segundo lugar, ninguna de estas medidas son medidas precisas de la precarga ventricular izquierda, la cual es conceptualmente considerada como el *stress* al final de la diástole del ventrículo izquierdo (46). Finalmente, un valor concreto de precarga ventricular podría estar asociado con varios grados de reserva de precarga ventricular puesto que la pendiente de la curva de Frank-Starling (precarga ventricular vs VS) depende sustancialmente de la función sistólica cardíaca (3, 46, 77).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La MEP posee un efecto hemodinámico transitorio (108, 183, 200). Por este motivo, nosotros anticipamos que podríamos no tener suficiente tiempo para realizar un examen ecocardiográfico completo durante la MEP. En consecuencia, elegimos focalizarnos en la respuesta de la ITVAo a la MEP lo cuál fue relevante con respecto a nuestra hipótesis y factible dentro de aproximadamente 1 minuto. Nosotros medimos el VS utilizando el método clásico con Doppler en el TSVI, el cual ha sido previamente validado contra la técnica de termodilución (201) y es comúnmente utilizado en pacientes críticos (6, 202) especialmente para la predicción de la respuesta al aporte de volumen.

Hemos definido una respuesta positiva al aporte de volumen como un incremento del VSi del 15% o más tras el aporte de volumen. Este punto de corte (*cutoff value*) parece clínicamente relevante y se escogió por referencia a previos estudios (86, 193, 194). Seis

de nuestros pacientes tuvieron fibrilación auricular sin cambios marcados ni abruptos en el ritmo ventricular. La distribución entre respondedores (n= 3) y no respondedores (n= 3) fue similar que la distribución en el subgrupo de pacientes con ritmo sinusal. Sin embargo, nuestros hallazgos no pueden ser extrapolados a pacientes que presentan cambios abruptos e importantes de la frecuencia ventricular.

Se conoce que el área medida a nivel del anillo aórtico no cambia durante los cambios hemodinámicos agudos. En consecuencia, la evaluación de la respuesta de la ITVAo a la MEP simplifica la detección de la respuesta a volumen mediante ETT y podría facilitar su aplicabilidad clínica. Nosotros obtuvimos una buena calidad de imagen con ETT en todos los pacientes. Actualmente, esto es lo habitual en las unidades de cuidados intensivos que utilizan nuevas generaciones de equipos de ETT, aunque existen todavía algunos pacientes con pobre ecogenicidad (pacientes ventilados mecánicamente, pacientes con edemas o drenajes, etc.) en los que esta técnica no puede usarse con precisión. Es necesario que el operador tenga la formación y la experiencia en ecocardiografía avanzada en el paciente crítico necesaria para garantizar la adquisición e interpretación correcta de las medidas ecocardiográficas. En el caso de la MEP, es fundamental que el operador posea la experiencia adecuada para asegurar que no se produzca una pérdida de calidad y fiabilidad de la imagen durante los diferentes movimientos inherentes a la MEP.

CONCLUSIONES

El estudio demuestra que la respuesta del VSi a la MEP, determinada con ETT, es un buen predictor a la respuesta a volumen en pacientes con actividad respiratoria espontánea. Por el contrario, los parámetros ecocardiográficos estáticos de precarga cardíaca no son válidos para este propósito. Se sugiere que la realización de una ETT durante un test simple como la MEP puede ser muy útil en la predicción de la respuesta a volumen en los pacientes con actividad respiratoria espontánea. Estos hallazgos deberían promover la utilización de la ecocardiografía para la evaluación hemodinámica de primera línea en pacientes con inestabilidad hemodinámica.

3. Estudio 2. “EVALUACIÓN HEMODINÁMICA Y ECOCARDIOGRÁFICA DE LA RESPUESTA CARDIOVASCULAR A DOBUTAMINA EN LA DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA ASOCIADA AL SHOCK SÉPTICO”

HIPÓTESIS

La respuesta cardiovascular a dobutamina en los pacientes sépticos puede ser heterógena por afectación del β_1 -receptor adrenérgico. La respuesta a dobutamina en una población de pacientes con disfunción miocárdica asociada a la sepsis podría ser diferente a la respuesta en una población no seleccionada de pacientes sépticos.

El análisis de los cambios de la FC inducidos por dobutamina puede ser un indicador, a pie de cama, de la respuesta inotrópica.

OBJETIVOS

1. Evaluar la respuesta inotrópica a dobutamina en pacientes con disfunción miocárdica asociada a *shock* séptico. Los parámetros de referencia para la evaluación de la respuesta inotrópica son la FEVI, determinada por ecocardiografía, y el VSi estimado por ecocardiografía y monitorización hemodinámica continua
2. Determinar si el análisis, a pie de cama, de la respuesta cronotrópica a dobutamina refleja la respuesta inotrópica

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo realizado en una unidad de cuidados intensivos polivalente de 30 camas de un hospital universitario (Corporación Sanitaria Parc Tauli).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Se incluyeron en el estudio los pacientes con disfunción miocárdica secundaria a *shock* séptico (diagnosticado por un examen ecocardiográfico que mostró una FEVI \leq 45%) a los que su médico indicó la administración de dobutamina. La decisión de tratamiento con dobutamina se basó en la persistencia de al menos de un signo de perfusión tisular inadecuada (PAM $<$ 60 mm Hg, diuresis $<$ 0,5 ml/kg por hora durante dos horas, frecuencia cardíaca $>$ 100 mm Hg, hiperlactatemia, saturación venosa central $<$ 70%, saturación venosa mixta $<$ 65% y piel moteada). La presencia de una reanimación inadecuada con líquidos fue descartada (incremento del índice cardíaco \leq 10% con una MEP; en los paciente ventilados mecánicamente sin actividad respiratoria espontánea y sin arritmias, una variación de presión de pulso \leq 13%) antes de la administración de dobutamina. Los pacientes fueron incluidos durante los tres primeros días de evolución del *shock* séptico.

El Comité de Ética para investigación clínica consideró el protocolo como parte de la práctica clínica habitual. En consecuencia, no se solicitó consentimiento informado por escrito.

El *shock* séptico se definió conforme a los criterios del American Collage of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference “SCCM/ACCP consensus Statement on Sepsis Definitions” (203)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes menores de 18 años, pacientes con un infarto de miocardio en los últimos tres meses o con insuficiencia cardíaca crónica clase funcional

III-IV, presencia de FC > 130 lpm, arritmias graves, valvulopatía aórtica, insuficiencia mitral > grado 2, estenosis mitral o baja ecogenicidad.

Se recogieron las características clínicas y se obtuvieron las mediciones hemodinámicas y ecocardiográficas.

MEDIDAS HEMODINÁMICAS: se monitorizó la FC y se utilizó un catéter arterial radial o femoral para medir PAS, la PAD y la PAM. La PAD fue determinada usando un catéter venoso central o un CAP. Todos los pacientes (excepto uno que no fue monitorizado invasivamente por inmunosupresión) fueron monitorizados con un CAP o un dispositivo PiCCOplus®.

CAP: GC se calculó mediante la técnica de termodilución (GC_{td}), usando la media de cinco determinaciones obtenidas por inyección de 10 ml de solución de dextrosa aleatoriamente durante el ciclo respiratorio. IC, VSi obtenidos por termodilución (IC_{td} y VSi_{td}), el *left ventricular stroke work index* (LVSWi) y las resistencias vasculares sistémicas indexadas (RVSi) fueron calculadas usando fórmulas estándar. La POAP se midió a final de espiración. Además se extrajeron muestras sanguíneas de sangre venosa mezclada para obtener la S_vO_2 .

PiCCOplus®: el método de dilución transpulmonar fue utilizado para calcular el GC_{td} . Se promediaron los valores de tres mediciones. El VTDG se estimó de un análisis específico de la curva de termodilución. IC_{td} , VSi_{td} , VTDGi y RVSi también fueron calculados. Se calculó el IFC (cociente entre el IC y el VTDG). Asimismo, se extrajeron muestras sanguíneas de sangre venosa central para obtener la $S_{vc}O_2$.

MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS: los exámenes ecocardiográficos se realizaron con un ecocardiógrafo transtorácico (EnVisor C, Philips). La evaluación ecocardiográfica fue realizada por un intensivista senior (A.O.) con experiencia en el uso diario de la ecocardiografía avanzada del paciente crítico. Todas las mediciones fueron recogidas en papel a una velocidad de 100 mm/s, grabadas digitalmente y evaluadas posteriormente. La media de los valores obtenidos se utilizaron en el análisis.

FEVI: determinada mediante el método biplano de Simpson con el plano apical dos y cuatro cámaras.

GC y VS obtenidos por ecocardiografía (GC_{eco} y VS_{eco}): El VS_{eco} fue determinado en el plano apical cinco cámaras y el volumen de muestra se posicionó a nivel del anillo aórtico para obtener la señal de Doppler pulsado. Se determinó la ITVAo y se promediaron de cinco a diez medidas consecutivas. El DTSVI se midió en el plano paraesternal longitudinal del ventrículo izquierdo. Finalmente, el VS_{eco} y GC_{eco} fueron calculados con las fórmulas siguientes (Anexo1):

$$VS_{eco} = ITVAo \times \text{área valvular aórtica} (\pi \times (DTSVI/2)^2)$$

$$GC_{eco} = VS \times FC$$

El IC y el VS_i obtenidos con ecocardiografía (IC_{eco} y $VS_{i,eco}$) fueron calculados dividiendo el GC y el VS por la superficie corporal.

Pico de velocidad sistólica del anillo mitral (Sa): determinado en el plano apical cuatro cámaras mediante Doppler pulsado tisular a nivel del anillo lateral mitral (Anexo 2).

PROTOCOLO DE ESTUDIO (FIG. 18)

Los pacientes fueron estudiados dos veces: inmediatamente antes de la administración de dobutamina (dosis: 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y 30 después de iniciar el tratamiento. Se recogieron las variables clínicas, los parámetros hemodinámicos y los parámetros ecocardiográficos. El estudio fue interrumpido si la FC se incrementó por encima de 140 lpm, la PAM descendió más de 20 mmHg o bien se observaron cambios isquémicos/arritmias graves en el electrocardiograma.

De acuerdo a estudios previos, se consideraron cambios clínicamente significativos un incremento del 15% o más en el VSi y un 10% o más en la FEVI y FC (86, 194, 204).



Interrupción estudio:

FC > 140 lpm, PAM descenso > 20 mm Hg, isquemia ECG, arritmias graves

Fig 18. Protocolo de estudio. Las variables hemodinámicas y ecocardiográficas se determinaron basalmente y 30 minutos posteriores al inicio de dobutamina

FC: frecuencia cardíaca, PAM: presión arterial media, ECG: electrocardiograma

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas mediante proporciones y de las variables cuantitativas mediante media y desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartil (Q^{25}, Q^{75}) después de comprobar la normalidad de las mismas (test de Shapiro-Wilk). El test de T-Student fue utilizado para comparar las variables basales entre los pacientes respondedores a dobutamina según el cambio en el VS_{td} (incremento de $\geq 15\%$ del $VS_{i_{td}}$) y los pacientes no respondedores (incremento $< 15\%$ del $VS_{i_{td}}$). La prueba T-Student se utilizó para la comparación de las variables hemodinámicas y ecocardiográficas antes y después de la administración de dobutamina. Se construyó una curva ROC para evaluar la capacidad del incremento de FC inducido por dobutamina para predecir la respuesta inotrópica (incremento $\geq 15\%$ del $VS_{i_{td}}$) al tratamiento con dobutamina. Se realizó un análisis de correlación entre el VS_{eco} y el VS_{td} mediante el test de correlación de Pearson.

La variabilidad interobservador se evaluó en diez grupos de medidas de ITVAo, FEVI y Sa elegidas aleatoriamente calculándose como la ratio (expresada en porcentaje) entre las diferencias entre los valores obtenidos por cada observador dividido por la media de los dos valores. Cada valor (obtenido por cada observador) era el promedio de cinco a diez medidas consecutivas. La variabilidad intraobservador fue calculada por un método similar. Las diferencias con una $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativas. El análisis estadístico se realizó mediante el SPSS 19.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 22 pacientes con disfunción miocárdica asociada a *shock* séptico. Once pacientes estuvieron monitorizados hemodinámicamente de manera continua con un dispositivo PiCCOplus® y diez pacientes con CAP. Un paciente no fue monitorizado invasivamente por inmunodepresión subyacente. Las características clínicas se muestran en la Tabla 5.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES DE DOBUTAMINA

La administración de dobutamina (dosis: 5 µg/kg/min) produjo un incremento significativo en la FC (90 ± 17 vs 107 ± 20 lpm, $p < 0.0001$), el $VS_{i_{td}}$ (28.6 ± 10.3 vs 34.7 ± 13.8 ml/m², $p < 0.005$), la FEVI (34 ± 7 vs 47 ± 10 %, $p < 0.0001$) y el $VS_{i_{eco}}$ (24.9 ± 5.9 vs 30 ± 7.4 ml/m², $p < 0.01$). El tratamiento con dobutamina también produjo cambios significativos en otros parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos (Tabla 6, Figura 19).

Parámetros hemodinámicos: $VS_{i_{td}}$ se incrementó en un 15% o más en 13 de los 21 pacientes (62%) monitorizados hemodinámicamente. Seis de los 22 pacientes (27%) incrementaron su FC menos de un 10%. Solamente 2 pacientes no incrementaron ni el $VS_{i_{td}}$ ($\geq 15\%$) ni la FC ($\geq 10\%$) (Fig. 20).

Parámetros ecocardiográficos: se objetivó un incremento de un 10% o más en la FEVI en 17 de los 22 pacientes (77%) y un incremento de un 15% o más del $VS_{i_{eco}}$ en 12 de los 20 pacientes en los que se pudo obtener la ITVAo (60%). El paciente no monitorizado hemodinámicamente mostró un incremento el $VS_{i_{eco}}$ de manera significativa ($\geq 15\%$). Los cambios en el $VS_{i_{eco}}$ (delta $VS_{i_{eco}}$) se correlacionaron con los cambios en el $VS_{i_{td}}$ (delta $VS_{i_{td}}$) ($r=0,562$, $p<0,05$) (Fig. 21).

No se observaron diferencias significativas en los parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos basales entre los pacientes respondedores (n= 13) y los pacientes no respondedores (n= 8) a dobutamina (incremento del $VSi_{td} \geq 15\%$): FC basal (86 ± 12 vs 94 ± 20 , pns), IC_{td} (2.1 ± 0.5 vs 2.4 ± 0.3 , pns), VSi_{td} (34 ± 5 vs 33 ± 2 , pns), FEVI (34 ± 5 vs 33 ± 11 , pns).

No se observaron diferencias significativas entre los pacientes con FEVI basal menor de 32 % (n= 10) y los pacientes con FEVI basal mayor o igual de 32% (n= 12) en el incremento de FEVI (14 ± 6 vs $14 \pm 7\%$, pns) ni en el incremento del VSi_{td} (16 (-9,69) vs 22 (-32,72), pns) inducido con dobutamina. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los pacientes con un tiempo de evolución del shock séptico menor o igual a 24 h (n= 10) y los pacientes con un tiempo de evolución del shock séptico mayor de 24 h (n= 12) en el incremento en el incremento de FEVI (16 ± 8 vs $12 \pm 5\%$, pns) ni en el incremento del VSi_{td} (20 (-9,69) vs 15 (-32,72), pns) inducido con dobutamina.

La variabilidad interobservador fue de 3 (0,6) % y la variabilidad intraobservador del 4 (1,9) % en la medición de ITVAo. En la estimación de la FEVI, la variabilidad interobservador fue del 3 (0,16) % y la variabilidad intraobservador fue del 0 (0,12) %. Finalmente, la variabilidad interobservador fue del 6 (0,3) % y la variabilidad intraobservador fue del 2 (0,3) % en la medición de la Sa.

La perfusión de dobutamina fue interrumpida en un paciente por fibrilación auricular rápida y en otro paciente por hipotensión que requirió administración de volumen e incremento de la dosis de noradrenalina.

Tabla 5. Características de la población del estudio (n = 22)

Edad (años)	73 ± 8
Género (F/M)	14/8
SAPS III	78 ± 13
APACHE II	23 ± 7
Ventilación mecánica	17 (77%)
Monitorización hemodinámica (PAC/PiCCO)	11/10
Fuente de sepsis	
Sepsis abdominal	9 (41%)
Neumonía	11 (50%)
Sepsis urinaria	2 (9%)
Documentada microbiológicamente	17 (77%)
Bacteriemia	8 (36%)
Horas de shock séptico antes de inclusión	26 ± 21
Dosis de noradrenalina (µg/kg/min)	0,69 ± 0,4
Nivel de lactato plasma (mg/dl)	42 ± 17
Enfermedad cardíaca previa	5 (23%)
Beta-bloqueantes	3 (14%)
Mortalidad UCI	7 (32%)

SAPS III: Simplified Acute Physiologic Score III

APACHE: Acute Physiology and chronic Health Evaluation

Tabla 6. Efectos de la administración de dobutamina en los parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos

	BASAL	POST-DOBUTAMINA (5μ/kg/min)	
FC (lpm)	90 \pm 17	107 \pm 20	p < 0.0001
PAM (mm Hg)	84 \pm 12	84 \pm 14	Pns
FEVI (%)	34 \pm 7	47 \pm 10	p < 0.0001
VSi_{echo} (ml/m²)	24.9 \pm 24.9	30 \pm 7.4	p < 0.01
VSi_{td} (ml/m²)	28.6 \pm 10.3	34.74 \pm 13.8	p < 0.005
IC_{td} (l/min/m²)	2.1 \pm 0.4	3.1 \pm 0.9	p < 0.0001
IC_{echo} (l/min/m²)	2.2 \pm 0,5	3,2 \pm 0,8	p < 0.0001
POAP (mm Hg)	21 \pm 4	17 \pm 5	p < 0.05
PAD (mm Hg)	15 \pm 4	14 \pm 5	Pns
RVSi (dynes·s/m²/cm⁵)	2736 \pm 832	1938 \pm 573	p < 0.001
LVSWi (g·m/m²)	25 \pm 7	31 \pm 14	p < 0.05
IFC (min⁻¹)	3.2 \pm 0.8	5 \pm 1.8	p < 0.005
Sa (cm·s⁻¹)	5.3 \pm 1.2	6.9 \pm 1.8	p < 0.05
SvcO2 (%)	54 \pm 10	67 \pm 9	p < 0.005
SvO2 (%)	58 \pm 8	64 \pm 6	p < 0.05

Valores: medias \pm SD

FC: frecuencia cardíaca, PAM: presión arterial media, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, VSi: índice de volumen sistólico, eco: ecocardiografía, td: termodilución, POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar, PAD: presión de aurícula derecha, RVSi: resistencias vasculares sistémicas indexadas, LVSWi: *Left ventricular stroke work index*, IFC: índice de función cardíaca, Sm: velocidad sistólica miocárdica, SvcO2: saturación venosa central, SvO2: saturación venosa mixta

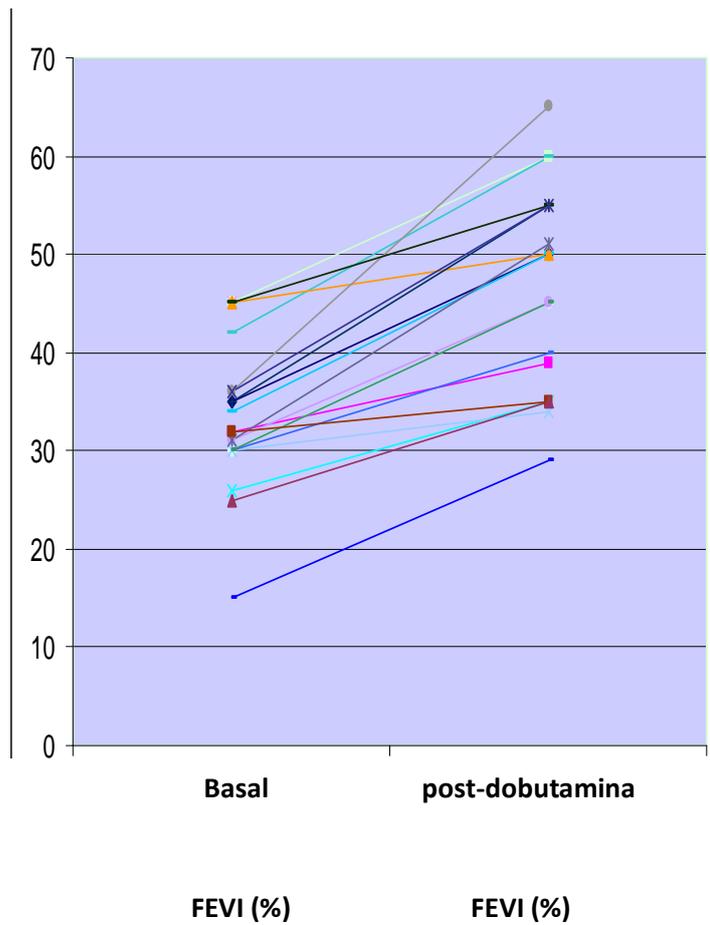


Fig. 19 . FEVI (%) basal y post-administración dobutamina. FEVI (%): fracción de eyección del ventrículo izquierdo

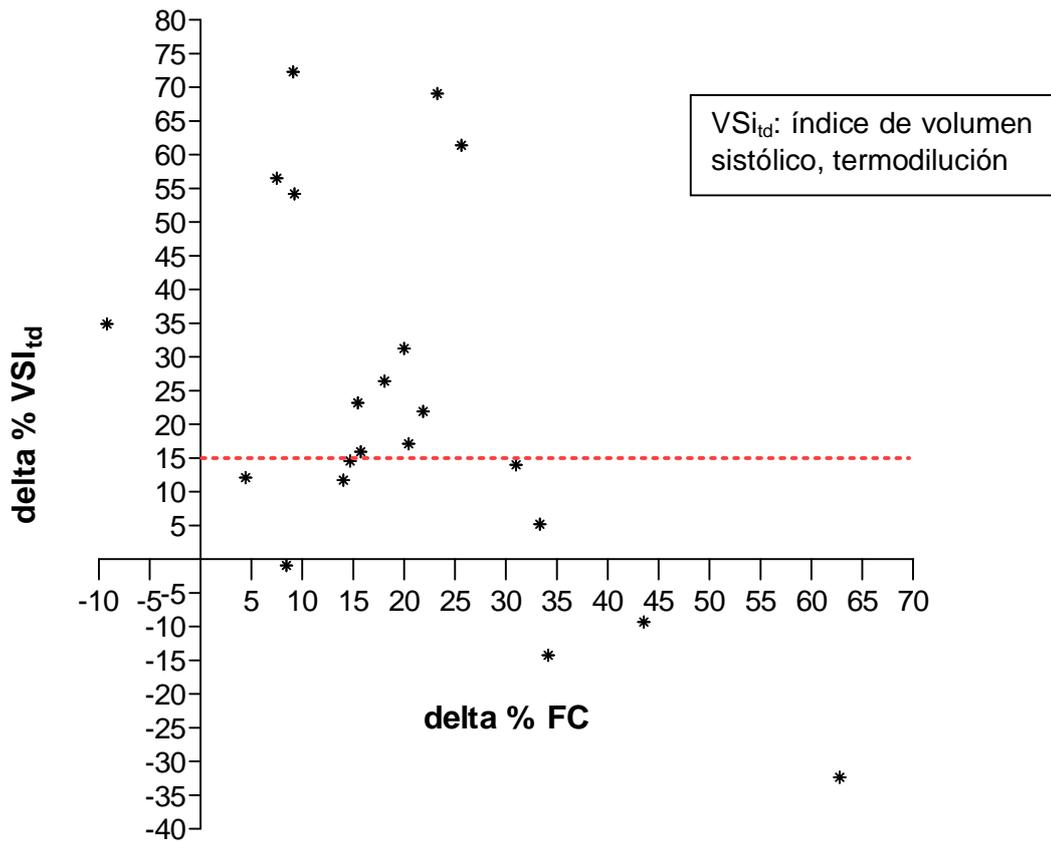


Fig. 20. Incremento de la FC (delta % FC) e incremento del VSi td (delta % VSi td) post-administración de dobutamina. La línea discontinua señala el valor de 15% del cambio en el VSi_{td} inducido por dobutamina (delta %VSi_{td}). Este valor discrimina a los pacientes respondedores y no respondedores a la administración de dobutamina

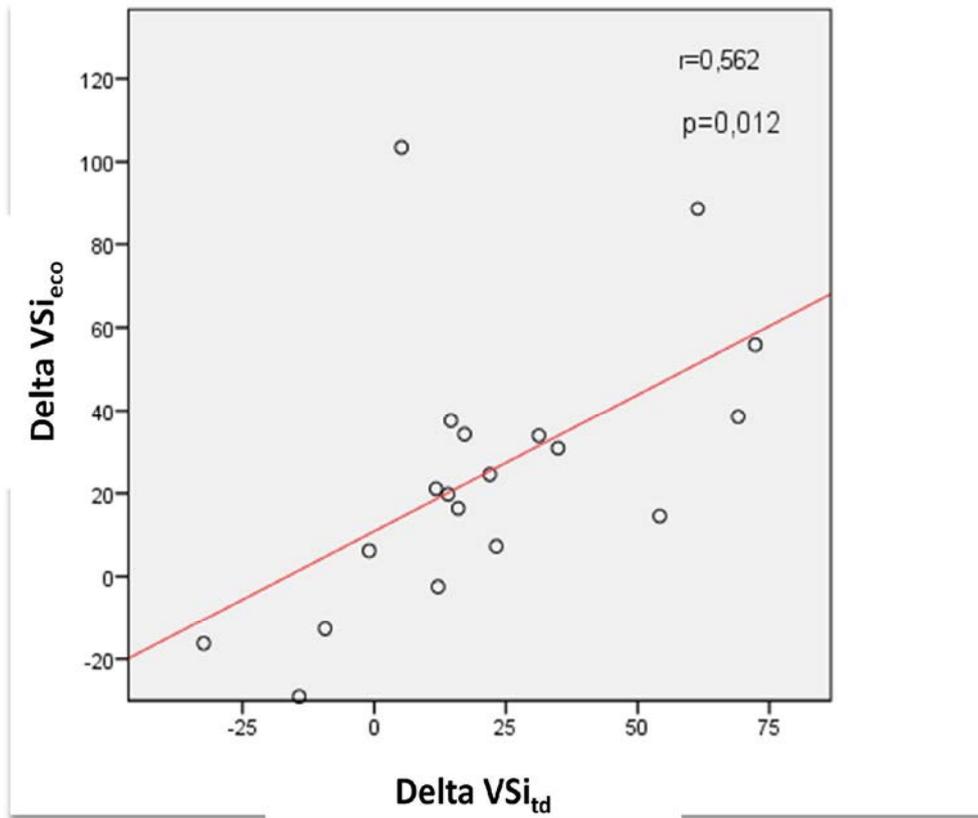


Fig. 21. Relación entre los cambios en el VSi_{eco} (delta VSi_{eco}) y los cambios en el VSi_{td} (delta VSi_{td}) inducidos por dobutamina

EFFECTO CRONOTRÓPICO DE DOBUTAMINA COMO MARCADOR DE INOTROPISMO

El área debajo de la curva ROC del incremento de FC inducido por la dobutamina para predecir un incremento $\geq 15\%$ del $VS_{i_{td}}$ fue $0,308 \pm 0,147$ (Fig 22). Un valor de corte de 6 % de incremento de la FC tuvo una sensibilidad del 92%, una especificidad del 13%, un VPP del 63% y un VPN del 50% para detectar una respuesta inotrópica significativa. De los 7 pacientes con resultados falsos positivos, 5 de ellos incrementaron su $FC \geq 30\%$. El paciente con resultado falso negativo, incremento su $VS_{i_{td}}$ un 39% con dobutamina (Tabla 7).

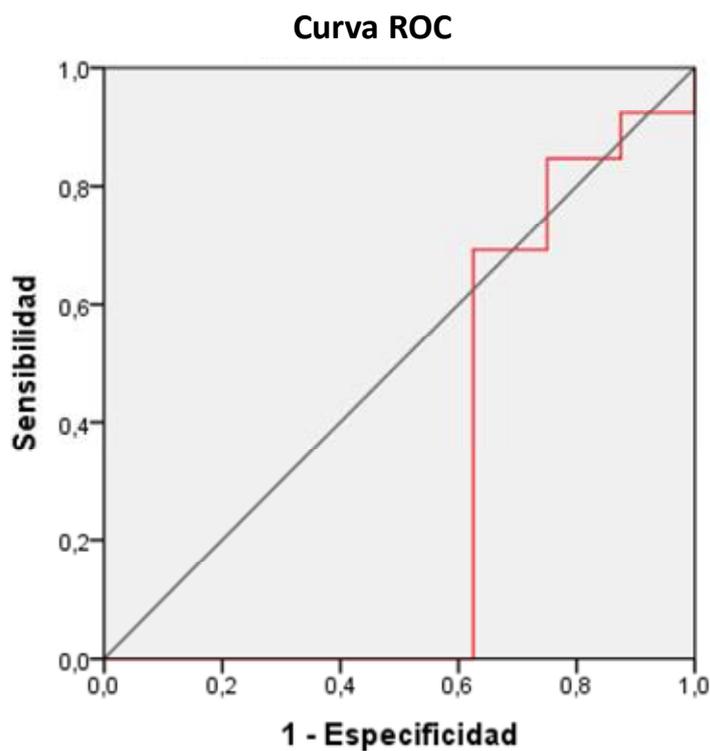


Fig. 22. Curva ROC del incremento de la FC inducido por dobutamina para predecir la respuesta inotrópica (incremento $\geq 15\%$ del $VS_{i_{td}}$). Área curva ROC: $0,308 \pm 0,147$

Tabla 7. Clasificación de los pacientes (n= 21) en función de su respuesta inotrópica y cronotrópica a la administración de dobutamina

	FC +	FC -
VSi _{td} +	12	1
VSi _{td} -	7	1

FC +: incremento de la FC \geq 6% ; FC -: incremento de la FC < 6%

VSi_{td} + : incremento del VSi_{td} \geq 15%; VSi_{td} - : incremento del VSi_{td} < 15%

DISCUSIÓN

Dobutamina está constituida por una mezcla racémica de dos isómeros: un isómero (+) cuyos efectos son principalmente β_1 y β_2 adrenérgicos y un isómero (-) con propiedades α_1 y β_2 adrenérgicas. El efecto principal de esta catecolamina es inotrópico positivo asociado con un efecto cronotrópico moderado por estimulación de los receptores β_1 -adrenérgicos miocárdicos con un efecto variable sobre la presión arterial. Sin embargo, en la sepsis se ha observado un efecto más heterogéneo con respuesta variable inotrópica y cronotrópica. Incluso en algunos estudios clínicos y experimentales se ha evidenciado un predominio de su efecto vasodilatador sistémico por su acción sobre los receptores β_2 con un efecto inotrópico menor (161, 205–207).

En nuestro estudio, la administración de dobutamina en pacientes con disfunción miocárdica produjo una respuesta significativa en el VSi_{td}, VSi_{eco} y la FEVI, parámetros de referencia en este estudio. Además un resultado relevante es que se objetivó un incremento significativo del IC acompañado de una disminución significativa de la POAP,

objetivos esperados cuando se instaura un tratamiento inotrópico en pacientes con insuficiencia cardíaca o con signos de hipoperfusión tisular. Estos hallazgos coinciden con los de otros estudios previos en los que se evaluó la respuesta a dobutamina con el CAP (166, 167). Además del incremento significativo de los parámetros de referencia, hemos encontrado una respuesta positiva en otros parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos estimadores de contractilidad. En este sentido, un hallazgo destacable es el incremento observado tras el tratamiento con dobutamina en el IFC, estimador de contractilidad obtenido mediante termodilución transpulmonar. Combes et al (28) describieron una correlación entre el IFC y FAC. En la actualidad, se considera que este parámetro es útil para detectar y monitorizar los cambios en la contractilidad producidos por fármacos inotrópicos o cardiodepresores (29, 208). La ecocardiografía además de demostrar un incremento de la FEVI, también mostró un incremento de otro estimador de contractilidad, la Sa. Este parámetro se está incorporando progresivamente para la evaluación de la función ventricular en el ámbito del paciente crítico, debido a su gran sensibilidad para diagnosticar un déficit de la contractilidad y por su facilidad de realización (209).

Por otro lado, solamente dos pacientes experimentaron una mala tolerancia hemodinámica a dobutamina que obligó a suspender el tratamiento. Probablemente fue debido a una estricta selección del candidato a administración de dobutamina y a la inclusión de pacientes a los que se había garantizado una adecuada reposición volémica según los criterios hemodinámicos recomendados actualmente.

Nuestros resultados difieren de los encontrados en otros artículos, en los que se ha evidenciado una respuesta disminuida de la estimulación del receptor β -adrenérgico

(138, 139, 161, 162). En los primeros estudios, con un número reducido de pacientes sépticos, se encontró una respuesta hemodinámica favorable a dobutamina con incremento del GC y disminución de las presiones de llenado (165–167). Sin embargo, estos resultados no han podido ser reproducidos en otros estudios posteriores y se ha observado una respuesta variable a la administración de dobutamina. Es decir, algunos pacientes sépticos pueden responder con un incremento del GC y el aporte de oxígeno a los tejidos, mientras que otros no experimentan este aumento (160–164).

La heterogeneidad y la disminución de la respuesta a la estimulación adrenérgica podría ser resultado de una alteración de la vía de señalización del receptor β -adrenérgico. Silverman et al. (138) estudiaron la capacidad del receptor β -adrenérgico para generar cAMP mediante la estimulación de linfocitos circulantes con isoproterenol (activación del receptor) y con NaF (activación de la proteína Gs) en una población de pacientes críticos sépticos y no sépticos. Además, analizaron la posible asociación entre la alteración del receptor, evidenciada por el estudio a nivel linfocitario, y la respuesta hemodinámica disminuida a dobutamina en estos pacientes. Los principales resultados de ese estudio fueron que la producción de cAMP descendió significativamente en pacientes con *shock* séptico comparados con pacientes sépticos sin *shock*, pacientes críticos no sépticos y controles. Por otro lado, la administración de dobutamina a pacientes con *shock* séptico produjo una respuesta cronotrópica más baja que en pacientes con sepsis. Como consecuencia de estos resultados, los autores sugirieron que la disfunción del receptor β -adrenérgico podría contribuir a la respuesta disminuida a dobutamina en pacientes sépticos.

Otro estudio (140) observó una baja producción de cAMP tras la administración de isoproterenol en pacientes críticos y una baja producción de cAMP después de NaF o forskolin (activador de la adenilato ciclasa) sólo en pacientes con sepsis o *shock* séptico lo que indicaba una afectación más importante de la señalización β -adrenérgica en la sepsis. Asimismo, un estudio clínico (139) evidenció que dobutamina no modificaba la elastancia (estimador de la contractilidad) en pacientes con *shock* séptico durante el primer día pero la incrementaba transcurridos 8-10 días, lo que sugería un descenso transitorio de la respuesta del receptor β -adrenérgico. En un estudio reciente de Enrico et al. (161) solo un 5% de los pacientes incrementaron su SVi $\geq 10\%$ tras la administración de dobutamina y en el estudio de Jellema et al. (162) su SVi se incrementó $\geq 10\%$ en un 26% de los pacientes. Estos resultados son claramente inferiores a los encontrados en nuestro estudio (62% de los pacientes incrementaron su VS_{td} $\geq 15\%$). Además, en el estudio de Cariou et al. (139), los pacientes no incrementaron su FAC con la administración de dobutamina y sólo 8 de los 23 (35%) pacientes sépticos incluidos en el estudio de Kumar et al. (163) incrementaron su FEVI $\geq 10\%$ tras el tratamiento con dobutamina. En el presente estudio, se encontró un incremento de la FEVI en un 77% de los pacientes incluidos, valor muy superior a los de los estudios mencionados. Por otro lado, solo dos pacientes no incrementaron significativamente su VS_{td} ni su FC (incremento mayor o igual al 10%), lo que sugiere que la disminución de la respuesta del receptor β_1 adrenergico puede sospecharse en un porcentaje bajo de pacientes.

La discrepancia encontrada entre nuestro estudio y las publicaciones previas podría ser debida al tipo de población incluida en nuestro estudio, la cual difiere de las poblaciones incluidas en estudios previos (139, 159–164). Nosotros incluimos pacientes

diagnosticados de disfunción miocárdica secundaria a *shock* séptico evidenciada ecocardiográficamente ($FEVI \leq 45\%$), a los que su médico responsable indicó la administración de dobutamina por persistencia de signos de hipoperfusión tisular a pesar del tratamiento con drogas vasopresoras y reposición volémica. Por el contrario, los estudios que refieren una respuesta variable a dobutamina incluyen poblaciones menos homogéneas de pacientes con sepsis o *shock* séptico y dobutamina fue administrada independientemente de la presencia de disfunción miocárdica. En muchos de estos estudios, dobutamina fue utilizada como un “test” para evaluar la respuesta en diversos parámetros hemodinámicos y de oxigenación tisular con el objetivo de relacionar esta respuesta (marcador de reserva funcional) con el pronóstico del paciente (147, 159). En otros, la administración de dobutamina tuvo como objetivo alcanzar un transporte de oxígeno “supranormal” (210, 211). En ninguno de estos estudios se han incluido exclusivamente pacientes con disfunción miocárdica demostrada con parámetros ecocardiográficos. Es probable que la respuesta del receptor β -adrenérgico a dobutamina sea diferente en esta población más seleccionada y homogénea. A pesar de todo, en nuestra población de estudio no hemos encontrado una diferencia en la respuesta a dobutamina en función de su FEVI basal (mayor o menor del 32%).

Otra posible explicación para la diferencia de resultados encontrada es que en nuestro estudio se utilizó la ecocardiografía para evaluar la respuesta cardiovascular a dobutamina junto a la monitorización hemodinámica clásica. La ecocardiografía es un método no invasivo de la evaluación cardíaca que se está incorporando de manera progresiva en las unidades de cuidados intensivos (7, 9). El consenso más reciente sobre monitorización hemodinámica considera que la ecocardiografía es la modalidad preferida para iniciar la evaluación de los diferentes tipos de *shock* y permite realizar la

evaluación secuencial de la función cardíaca en el *shock* (9). Actualmente, es considerada la técnica diagnóstica de elección para el diagnóstico de la disfunción miocárdica en la sepsis. La ecocardiografía requiere un período prolongado de aprendizaje y una experiencia para obtener medidas fiables y precisas (7). Podría argumentarse que nuestros resultados difieren de los previamente publicados debido a la existencia de medidas erróneas. Sin embargo, la experiencia de los investigadores en la realización de ecocardiografía en pacientes críticos, la baja variabilidad intra e interobservador observada y la correlación encontrada entre el VS_{eco} y VS_{td} garantizan la fiabilidad de nuestras medidas. Además, en nuestro estudio también se utilizaron otros métodos de monitorización hemodinámica independientes de la ecocardiografía (PiCCOplus® y CAP) para calcular el VS_i y evaluar así la respuesta a dobutamina. Otros parámetros hemodinámicos y oximétricos obtenidos con estos métodos (IFC, LVSWi, SvO₂) también muestran una respuesta favorable tras la administración de dobutamina, lo que confirma los resultados obtenidos mediante ecocardiografía.

Los parámetros de referencia de inotropismo utilizados en este estudio fueron el VS_i y la FEVI a pesar de que podrían no ser buenos estimadores de contractilidad por su dependencia de las condiciones de carga (212). Estos parámetros fueron elegidos puesto que ambos son utilizados de manera rutinaria tanto en la práctica clínica como en gran parte de los estudios relacionados con el estudio de función cardiovascular en pacientes críticos y en pacientes cardiológicos. Asimismo, el consenso de monitorización hemodinámica en el *shock* (9) recomienda la medición del GC y el VS para evaluar la respuesta a líquidos e inotropos que no respondan a la terapia inicial. Además del $SV_{i_{eco}}$ y la FEVI, se determinó mediante ecocardiografía la onda Sa y se obtuvo el LVSWi con la

monitorización hemodinámica invasiva, parámetros estimadores de contractilidad menos dependientes de las condiciones de carga, para confirmar nuestros resultados.

La administración de dobutamina en pacientes con disfunción miocárdica asociada a la sepsis y persistencia de signos de hipoperfusión tisular tiene como objetivo la optimización del GC. En la práctica clínica, es preferible que el incremento del GC se produzca fundamentalmente a expensas de incrementar el VS puesto que el incremento excesivo de la FC puede tener efectos perjudiciales como la reducción del tiempo de diástole, un incremento del consumo miocárdico de oxígeno y puede exacerbar el desacoplamiento ventrículo-arterial (122). A pesar de todo, el análisis de la respuesta de la FC a dobutamina, parámetro fácilmente monitorizable a pie de cama, podría reflejar el correcto funcionamiento del receptor en relación a la respuesta inotrópica sin necesidad de monitorización más compleja. Esta información podría ser muy relevante en la toma de decisiones y por eso constituye el segundo objetivo de este estudio. Sin embargo, según los resultados de nuestro estudio, en el que encontramos un bajo poder predictivo de los cambios de la FC para detectar los cambios del VS_{td} inducidos por la dobutamina, la FC no puede ser utilizada como un marcador, a pie de cama, del correcto funcionamiento del receptor β -adrenérgico en términos de respuesta inotrópica. En 12 de los 21 pacientes monitorizados hemodinámicamente, se observó un incremento significativo del $VS_{i_{td}}$ y un incremento de la FC de un 6% o más (punto de corte obtenido por la curva ROC). En un paciente se observó una respuesta negativa tanto inotrópica como cronotrópica. En el resto de pacientes se observó una disociación entre el efecto cronotrópico e inotrópico, la cuál podría ser secundaria a las complejas interacciones entre los efectos cardíacos y los efectos vasculares de dobutamina en los pacientes sépticos. El incremento de la FC podría ser debido al efecto directo de la

estimulación β_1 adrenérgica, pero también podría ser causado por una acción refleja secundaria a la dilatación mediada por estimulación β_2 adrenérgica en los vasos periféricos. Un incremento relevante de la FC podría disminuir el tiempo diastólico y, en consecuencia, dificultar el llenado ventricular. Este mecanismo podría ser el responsable de los hallazgos encontrados en cinco de los siete pacientes con resultados falsos positivos, los cuáles experimentaron un incremento de la FC mayor a un 30% sin respuesta inotrópica positiva. Del mismo modo, un incremento sustancial del VS secundario a dobutamina podría acompañarse de un descenso de la FC, como ocurre en uno de nuestros pacientes (resultado falso negativo). Por otro lado, la respuesta a dobutamina a nivel de las células de conducción cardíacas podría ser diferente a la de las células contráctiles, en las que otros mecanismos originen alteraciones funcionales o estructurales responsables de la disfunción de los miocitos en los pacientes sépticos junto a la alteración del receptor adrenérgico (147).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. La primera limitación es que la evaluación de la función cardiovascular a dobutamina debería realizarse idealmente antes de la administración de cualquier catecolamina. Sin embargo, los pacientes incluidos en nuestro estudio estaban en situación de *shock* séptico y, por lo tanto, todos estuvieron tratados con noradrenalina en el momento de la inclusión. Otra limitación del estudio es que la evaluación a dobutamina fue realizada solamente con parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos y clínicos. La función de los β -receptores adrenérgicos no fue analizada a nivel experimental, por lo que no podemos confirmar el funcionamiento normal de los receptores en los pacientes incluidos en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

Dobutamina mejora la función inotrópica, evaluada mediante parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos, en pacientes con *shock* séptico y disfunción miocárdica asociada. Nuestros resultados no sugieren la presencia de una alteración significativa del sistema β -adrenérgico como previamente se había descrito.

Por otro lado, el cambio de la FC no puede ser utilizado como un predictor, a pie de cama, del efecto inotrópico de dobutamina.

4. CONCLUSIONES GENERALES DE LA TESIS DOCTORAL

Según los resultados del primer estudio de la tesis doctoral podemos concluir que la MEP, determinada con ETT, es un buen predictor a la respuesta cardiovascular al aporte de volumen en la población de pacientes críticos con actividad respiratoria espontánea. Nuestro estudio confirma el bajo valor predictivo de los parámetros estáticos de precarga ecocardiográficos.

El segundo estudio muestra que dobutamina mejora la función inotrópica, evaluada mediante parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos, en una población seleccionada de pacientes con *shock* séptico y disfunción miocárdica asociada. Nuestros resultados no sugieren la presencia de una alteración significativa del sistema β -adrenérgico miocárdico como se había descrito en estudios previos. Por otro lado, el cambio de la FC no puede ser utilizado en la práctica clínica como un predictor, a pie de cama, del efecto inotrópico de dobutamina.

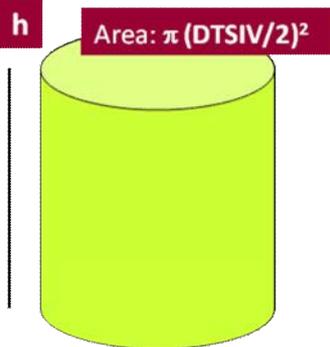
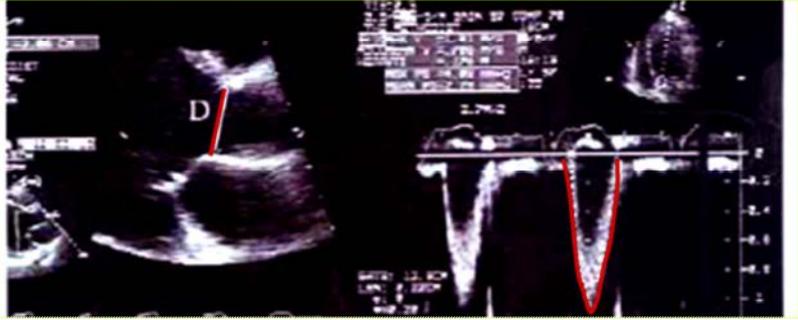
Los resultados de los dos estudios enfatizan la utilidad y la fiabilidad de la ecocardiografía, técnica no invasiva, en la evaluación de la función cardiovascular del paciente crítico y deberían promover la utilización de la ecocardiografía para la evaluación hemodinámica de primera línea en pacientes críticos con signos de hipoperfusión tisular.

ANEXOS

ANEXO 1

Gasto cardíaco (GC) y volumen sistólico (VS eco):

VS eco:
Área base x h

<p>Medida del DTSVI Area base: $\pi (DTSVI/2)^2$ Plano paraesternal largo del ventrículo izquierdo</p>	<p>Cálculo de la integral tiempo-velocidad (ITVAo) del flujo aórtico = h Plano apical 5 cámaras</p>
--	--

Volumen sistólico = $(\pi (DTSVI/2)^2) \times ITVAo$

Gasto cardíaco = volumen sistólico x frecuencia cardíaca

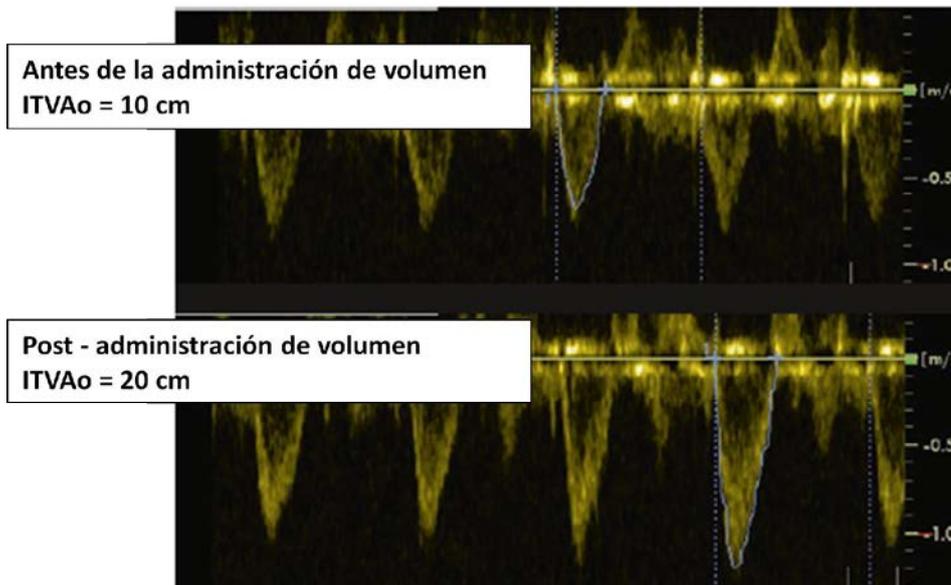
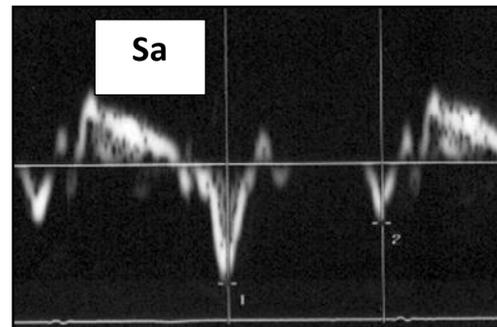
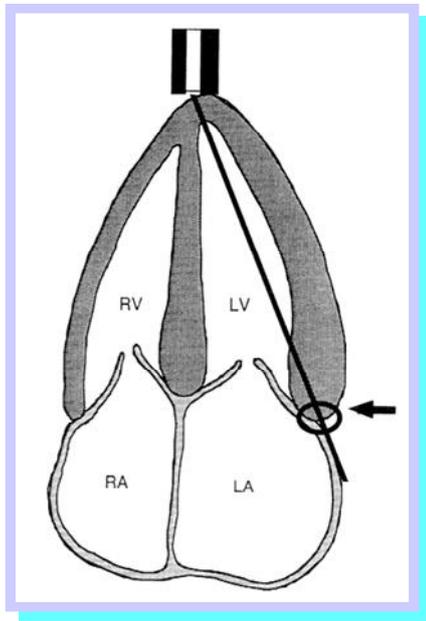


Fig. . Ejemplo de los cambios observados en la ITVAo secundarios a la administración de volumen

ANEXO 2

Medición de la velocidad sistólica del anillo mitral(Sa)



**Doppler tisular anillo mitral
lateral
Sa (cm/s)**

Plano apical cuatro cámaras

ANEXO 3

Bouchra Lamia
Ana Ochagavia
Xavier Monnet
Denis Chemla
Christian Richard
Jean-Louis Teboul

Echocardiographic prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneously breathing activity

Received: 29 October 2006
Accepted: 27 March 2007
Published online: 17 May 2007
© Springer-Verlag 2007

This article is discussed in the editorial available at: <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0645-8>

B. Lamia · A. Ochagavia · X. Monnet · D. Chemla · C. Richard · J.-L. Teboul (✉)
Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, EA 4046, Université Paris Sud, Service de Réanimation Médicale, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
e-mail: jean-louis.teboul@bct.aphp.fr
Tel.: +33-1-45213547
Fax: +33-1-45213551

D. Chemla
Centre Hospitalo-Universitaire de Bicêtre, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, EA 4046, Université Paris Sud, Service d'Explorations Fonctionnelles, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France

Abstract Objective: In hemodynamically unstable patients with spontaneous breathing activity, predicting volume responsiveness is a difficult challenge since the respiratory variation in arterial pressure cannot be used. Our objective was to test whether volume responsiveness can be predicted by the response of stroke volume measured with transthoracic echocardiography to passive leg raising in patients with spontaneous breathing activity. We also examined whether common echocardiographic indices of cardiac filling status are valuable to predict volume responsiveness in this category of patients. **Design and setting:** Prospective study in the medical intensive care unit of a university hospital. **Patients:** 24 patients with spontaneously breathing activity considered for volume expansion. **Measurements:** We measured the response of the echocardiographic stroke volume to passive leg raising and to saline infusion (500 ml over 15 min). The left ventricular end-

diastolic area and the ratio of mitral inflow E wave velocity to early diastolic mitral annulus velocity (E/Ea) were also measured before and after saline infusion. **Results:** A passive leg raising induced increase in stroke volume of 12.5% or more predicted an increase in stroke volume of 15% or more after volume expansion with a sensitivity of 77% and a specificity of 100%. Neither left ventricular end-diastolic area nor E/Ea predicted volume responsiveness. **Conclusions:** In our critically ill patients with spontaneous breathing activity the response of echocardiographic stroke volume to passive leg raising was a good predictor of volume responsiveness. On the other hand, the common echocardiographic markers of cardiac filling status were not valuable for this purpose.

Keywords Volume responsiveness · Passive leg raising · Stroke volume · Echocardiography · Cardiac preload · Spontaneous breathing

Introduction

In mechanically ventilated patients who do not trigger the ventilator the response to volume expansion can be predicted by the respiratory variation in stroke volume or arterial pressure [1–4]. However, such heart-lung interaction indices fail to predict fluid responsiveness in ventilated patients who experience inspiratory efforts [5–7]. The response of the descending aortic blood flow to passive

leg raising (PLR) has been proposed to predict volume responsiveness in mechanically ventilated patients with spontaneous breathing activity when monitored with an esophageal Doppler probe [5]. Transthoracic echocardiography (TTE) is increasingly used for noninvasive hemodynamic assessment of critically ill patients since high-quality images and Doppler signals are obtained with recent TTE equipment [8]. TTE provides clinicians with valuable information including stroke volume, left ventric-

ular preload, and filling. The stroke volume can be easily obtained using the left ventricular outflow track Doppler method [9]. The indexed left ventricular end-diastolic area (LVEDA_i) is considered a valuable indicator of left ventricular preload [10, 11]. The ratio of pulsed Doppler transmitral flow in early diastole to early diastolic mitral annulus velocity measured by tissue Doppler imaging (E/Ea) is considered the best estimate of left ventricular filling pressure [12, 13].

The aim of our study was to answer the question: can TTE be used as a tool for predicting volume responsiveness in critically ill patients who experience spontaneous respiratory movements whatever the presence of mechanical support? We first analyzed the predictive value of the TTE stroke volume response to PLR. We also analyzed the predictive value of the most commonly used static echocardiographic indicators of left ventricular filling, namely LVEDA_i and E/Ea. We expected that the response of TTE stroke volume to PLR was a better predictor of volume responsiveness than the preinfusion values of left ventricular filling indices.

Patients and methods

Patients

We studied patients with spontaneous breathing activity for whom the attending physician decided to perform a fluid challenge because of the presence of at least one of the following clinical signs of inadequate global perfusion: mean arterial pressure (MAP) below 60 mmHg, oliguria (urine output less than 0.5 ml/kg per hour for more than 2 h), delayed capillary refill, mottled skin, and tachycardia (heart rate higher than 100/min). Patients were excluded if they had aortic valvulopathy, mitral insufficiency greater than grade 2, or mitral stenosis, and if cardiac echogenicity was not satisfactory. This observational study was approved by the Ethics Committee of the Société de Réanimation de Langue Française. Patients were informed that they participated in this study.

The study included 24 patients, 14 of whom were mechanically ventilated but experienced spontaneous breathing. Patients' characteristics are presented in Table 1. Three were ventilated with pressure support (inspiratory pressure level 18 ± 3 cmH₂O, end-expiratory pressure 5 ± 0 cmH₂O), and 11 were ventilated in the assist controlled-mode (tidal volume 464 ± 56 ml) with a significant inspiratory effort which was detected by the inspection of the airway pressure curve and the monitoring of the spontaneous respiratory rate. Ten patients were breathing spontaneously without any mechanical support. Twelve received vasoactive drugs (11 norepinephrine, 1 dobutamine). Six patients presented with atrial fibrillation but did not exhibit abrupt or marked changes in the

Table 1 Characteristics of the study population ($n = 24$)

Age (years)	65 ± 15
Gender: M/F	13 (54%)/11 (46%)
Body surface area (m ²)	1.75 ± 0.20
Reason for ICU admission	
Acute respiratory failure	9 (38%)
Septic shock	9 (38%)
Nonseptic hypovolemia	4 (17%)
Coma	2 (7%)
Origin of hemodynamic disturbance	
Severe sepsis and septic shock	18 (75%)
Non septic hypovolemia	6 (25%)
Supportive treatment	
Mechanical ventilation with ventilator triggering	14 (58%)
Nasal oxygen administration	10 (42%)
Norepinephrine use	11 (48%)
Dobutamine use	1 (4%)
Blood lactate level (mmol/l; range)	2.2 ± 1.3 (0.7–6.4)

ventricular rate. No patient was excluded because of poor quality TTE images.

Echocardiographic measurements

The echocardiographic examination was performed by the same operator (B.L.) using a transthoracic ultrasound device (EnVisor, Philips), equipped with the tissue Doppler imaging program and a phased array transducer of 2.5 MHz. Conventional echocardiography including M-mode, two-dimensional, and Doppler measurements was performed. Echocardiographic images were recorded together with the electrocardiogram. All measurements were recorded on paper at a speed of 100 mm/s and were stored digitally in the hardware for later playback and analysis. All measurements were evaluated by two physicians (B.L. and A.O.) and the average values were considered for the analyses.

Stroke volume

The stroke volume was calculated as the product of the velocity time integral of aortic blood flow (VTIA_o) by the aortic valve area. Using the apical five-chamber view the VTIA_o was computed from the area under the envelope of the pulsed-wave Doppler signal obtained at the level of the aortic annulus. The VTIA_o value was averaged over five to ten consecutive measurements in sinus rhythm patients and over ten measurements in patients with atrial fibrillation. Using the parasternal long axis view the diameter of the aortic orifice was measured at the insertion of the aortic cusp and the aortic valve area was calculated (π diameter²/4). As the diameter of the aortic orifice is assumed to remain constant in a given patient, the diameter was measured once at baseline. The stroke volume index

(SV_i) was calculated as the ratio of stroke volume over body surface area. The cardiac output was calculated as the product of stroke volume by the heart rate.

Left ventricular end diastolic area

Using the short-axis, cross-sectional view the left ventricular end-diastolic area was measured by manual planimetry of the area circumscribed by the leading edge of the left ventricular endocardial border. The mean value of at least five consecutive measurements was calculated. The LVEDA_i was calculated as the ratio of the averaged left ventricular end-diastolic area over body surface area.

Ratio of the transmitral flow in early diastole to the early diastolic mitral annulus velocity

Using the apical four-chamber view the early (E) peak diastolic velocity was measured by the pulsed-wave Doppler. The early (E_a) velocity of the lateral mitral annulus was measured by tissue Doppler imaging. The E/E_a ratio for the lateral mitral annulus was then calculated. The mean value of at least five consecutive measurements was considered for the analysis.

Left ventricular ejection fraction

We measured left ventricular ejection fraction (LVEF) using the biplane Simpson's method from the apical-two and four-chamber views.

Blood pressure measurements

Systolic arterial pressure (SAP) and MAP were measured either using an oscillometric cuff system at the brachial artery level or using an artery catheter when available.

Study design

SAP, MAP, heart rate, LVEF, VTIA_o, and aortic valve area were measured at baseline while the patient was in the semirecumbent position (45°). From this position an automatic bed elevation allowed to lift the lower limbs of the patient to a 45° angle while the patient's trunk was lowered from semirecumbent to supine position. The position of the Doppler probe was adjusted so as to obtain the best aortic flow signal. A second set of SAP, MAP, heart rate, and VTIA_o measurements was collected during PLR at the moment when VTIA_o plateaued at its highest value. The patient was then returned to his/her initial semirecumbent position. Measurements of SAP,

MAP, heart rate, and VTIA_o were performed once again. Measurements of LVEDA_i and E/E_a were also obtained. Finally, measurements of SAP, MAP, heart rate, VTIA_o, LVEDA_i, and E/E_a were obtained after volume expansion, which was performed for 15 min with 500 ml saline. Since the aortic area was measured only at baseline, the value of SV_i at each period was calculated as the product of the baseline aortic area by the VTIA_o measured at each period. The ventilator settings and drugs were maintained at constant levels throughout the study period. All volume challenges were performed at the discretion of the attending physician according to the presence of one or more of the following criteria: MAP 60 mmHg or higher ($n = 9$), oliguria ($n = 6$), mottled skin ($n = 7$), and tachycardia ($n = 10$).

An increase in SV_i of 15% or more after volume expansion defined a responder patient. According to this definition of fluid responsiveness, 13 patients were responders. These included seven who were intubated and three who had atrial fibrillation. The 11 nonresponders included seven who were intubated and three who had atrial fibrillation. baseline LVEF was similar in responders ($50 \pm 12\%$) and nonresponders ($52 \pm 13\%$). Before PLR the heart rate, SAP, MAP, VTIA_o, and SV_i did not differ between responders and nonresponders, and in neither responders nor nonresponders was there a difference between values before PLR or before volume expansion in any of the hemodynamic variables that were measured at both times (Table 2).

Statistical analysis

Results are expressed as mean \pm SD. Hemodynamic variables were compared between responders and nonresponders before PLR and volume expansion using the nonparametric Mann-Whitney test. For the overall population and for each subgroup (responders and nonresponders) the nonparametric Wilcoxon rank sum test was used to assess the statistical significance of changes in hemodynamic parameters induced by PLR or by volume expansion and to compare the pre-PLR and preinfusion values of the variables measured at these two baseline periods (heart rate, SAP, MAP, SV_i, VTIA_o). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curves (\pm SE) for PLR-induced changes in SV_i (or in VTIA_o), baseline (before volume expansion) LVEDA_i and E/E_a were compared in all patients using the Hanley-McNeil test. Interobserver variability was assessed in ten randomly selected sets of measurements of VTIA_o; LVEDA_i and E/E_a and was calculated as the ratio (expressed as a percentage) of the difference between the values obtained by each observer (expressed as absolute value) divided by the mean of the two values. Each value (obtained by each observer) was the average of five to ten consecutive measurements. Intraobserver variability was calculated by

Table 2 Effects of passive leg raising and volume expansion on hemodynamic variables in responders and nonresponders (*HR* heart rate, *MAP* mean arterial pressure, *PLR* passive leg raising, *SAP* systolic arterial pressure, *SVi* stroke volume index, *VE* volume expansion, *VTIAo* velocity-time integral of aortic blood flow, *CO* cardiac output)

	Before PLR	During PLR	Before VE	After VE
HR (beats/min)				
Responders	95 ± 22	92 ± 25	96 ± 22	93 ± 23
Nonresponders	96 ± 30	94 ± 31	97 ± 32	92 ± 28**
SAP (mmHg)				
Responders	100 ± 20	113 ± 20*	105 ± 22	115 ± 24**
Nonresponders	102 ± 10	112 ± 11*	100 ± 10	113 ± 13**
MAP (mmHg)				
Responders	67 ± 9	76 ± 12*	70 ± 14	76 ± 11**
Nonresponders	68 ± 9	73 ± 10*	70 ± 10	76 ± 8**
SVi (ml/m ²)				
Responders	35 ± 11	44 ± 15*	37 ± 11	47 ± 13**
Nonresponders	40 ± 14	42 ± 14*	41 ± 15	43 ± 16**
VTIAo (cm)				
Responders	20 ± 6	25 ± 7*	20 ± 6	26 ± 7**
Nonresponders	21 ± 6	22 ± 6*	21 ± 6	22 ± 7**
CO (l/min)				
Responders	5.7 ± 1.2	6.8 ± 1.4*	6.0 ± 1.3	7.5 ± 1.4**
Nonresponders	6.3 ± 2.2	6.4 ± 2.1	6.5 ± 2.5	6.3 ± 2.3

* $p < 0.05$ during PLR vs. before PLR, ** $p < 0.05$ after VE vs. before VE

a similar approach. Differences with a p value less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using Statview 5.0 software (Abacus Concepts, Berkeley Calif., USA) and Medcalc 8.1.0.0 software (Mariakerke, Belgium).

Results

Changes in VTIAo and SVi induced by PLR and by volume expansion

In all patients the highest plateau value of VTIAo recorded during PLR was obtained within the first 90 s following leg elevation. The proportional changes in VTIAo induced by PLR were correlated with the proportional changes in VTIAo induced by volume expansion ($r = 0.83$, $p < 0.0001$). The proportional changes in cardiac output induced by PLR were also correlated with the proportional changes in cardiac output induced by volume expansion ($r = 0.79$, $p < 0.0001$; Fig. 1). The PLR-induced changes in VTIAo or in SVi of 12.5% or more predicted fluid responsiveness with a sensitivity of 77% and a specificity of 100% (Fig. 2). Intubated and nonintubated patients did not differ. Among the three patients with false-negative findings (volume responders with a PLR-induced increase in VTIAo less than 12.5%) one was intubated and two nonintubated.

LVEDAi, E/Ea, and the effects of volume expansion

Before volume expansion LVEDAi and E/Ea did not differ between responders and nonresponders (Table 3, Fig. 2). The area under the ROC curve for PLR-induced changes in

VTIAo (0.96 ± 0.04) was significantly greater than that for LVEDAi before volume expansion (0.58 ± 0.12) and that for E/Ea before volume expansion (0.65 ± 0.11 ;) (Fig. 3). For VTIAo measurements interobserver variability was $3.2 \pm 2.5\%$ and intraobserver variability $2.8 \pm 2.2\%$. For LVEDAi measurements the interobserver variability was $6.5 \pm 4.2\%$ and intraobserver variability $5.8 \pm 3.1\%$. For E/Ea measurements interobserver variability was $7.2 \pm 5.3\%$ and intraobserver variability $4.9 \pm 4.5\%$. Finally, a fluid-induced increase in SVi of more than 10% (in 16 patients) was predicted by a PLR-induced increase in VTIAo greater than 8% with a sensitivity of 100% and a specificity of 100%.

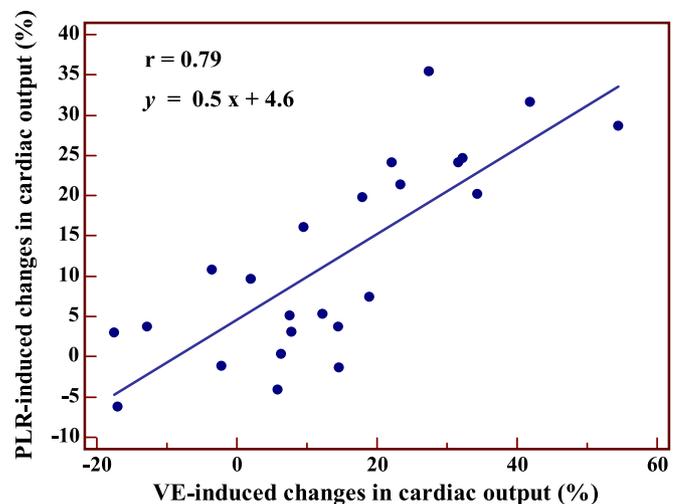


Fig. 1 Relationship between proportional changes in cardiac output induced by volume expansion (VE) and proportional changes in cardiac output induced by passive leg raising (PLR)

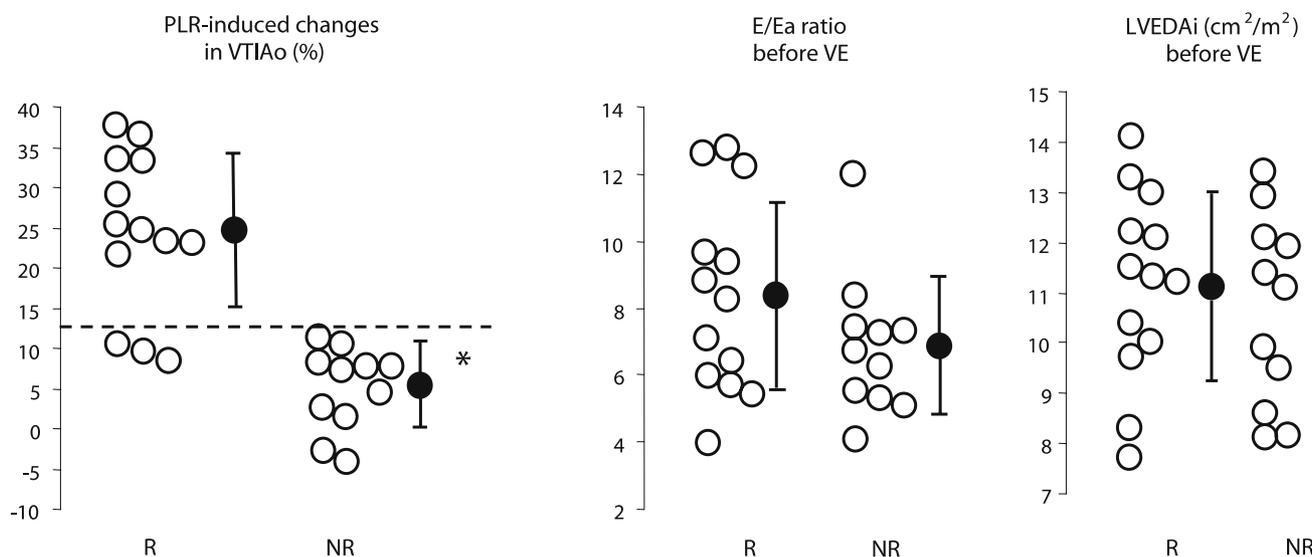


Fig. 2 Individual values (*open circles*) and mean \pm SD values (*closed circles*) of the passive leg raising (PLR) induced changes in VTIAo (velocity time integral of aortic blood flow), E/Ea [ratio of pulsed Doppler transmitral flow in early diastole (E) to the early diastolic mitral annulus velocity (Ea) measured by tissue Doppler imaging] before volume expansion (VE), and indexed left

ventricular end-diastolic area (LVEDAi) before VE in responders (R, patients experiencing VE-induced increase in stroke volume $\geq 15\%$) and nonresponders (NR). *Dotted line* Best threshold value ($+12.5\%$) of PLR-induced change in VTIAo that discriminates responders from nonresponders to VE

Table 3 Effects of volume expansion on static echocardiographic indexes of left ventricular filling in responders and nonresponders (E/Ea ratio of pulsed Doppler transmitral flow in early diastole to the early diastolic mitral annulus velocity, LVEDAi indexed left ventricular end-diastolic area, VE volume expansion)

Parameters	Before VE	After VE
LVEDAi (cm ² /m ²)		
Responders	11.1 \pm 1.9	12.0 \pm 1.5*
Nonresponders	10.6 \pm 1.9	11.2 \pm 2.4
E/Ea		
Responders	8.3 \pm 2.9	7.9 \pm 2.2
Nonresponders	6.8 \pm 2.1	7.4 \pm 2.0

* $p < 0.05$ after VE vs. before VE

Discussion

The main results of our study performed in patients with spontaneous breathing activity are as follows: (a) a PLR-induced increase in VTIAo or in SVi of 12.5% or more predicted an increase in SVi of 15% or more after volume expansion with a sensitivity of 77% and a specificity of 100%, (b) the echocardiographic markers of filling status as LVEDAi and E/Ea did not accurately predict volume responsiveness.

The major strength of our study was to bring evidence that the response to volume expansion can be noninvasively predicted by a simple tool (PLR) in pa-

tients experiencing spontaneous respiratory movements. In such patients volume responsiveness is difficult to predict [1, 14] since heart-lung interaction indices such as stroke volume and arterial pulse pressure variations are not reliable for this purpose [5–7]. Importantly, this subgroup of patients represents the great majority of critically ill patients considered for volume expansion [3] including patients breathing spontaneously without any mechanical support and patients triggering their ventilator.

The PLR is able to induce a reversible increase in venous return from the legs to the thorax and then a reversible increase in preload of the right [15] and left ventricle [16]. Thus the PLR can be considered as a reversible self fluid challenge [17]. However, the effects of PLR on cardiac output are variable [5, 16, 18–20] depending upon the degree of leg elevation and the presence of cardiac preload reserve. Using pulmonary artery thermodilution Boulain et al. [19] found that the increase in stroke volume induced by PLR occurs only in patients who increase their stroke volume after a subsequent volume loading. Consequently PLR has been proposed to detect fluid responsiveness in critically ill patients [3, 17]. Recently we reported that PLR-induced changes in the descending aorta blood flow accurately predict volume responsiveness in patients monitored with an esophageal Doppler probe [5]. In our previous study a PLR increase in aortic blood flow of 10% or more predicted fluid responsiveness with a sensitivity of 97% and a specificity of 94% [5]. One of the major

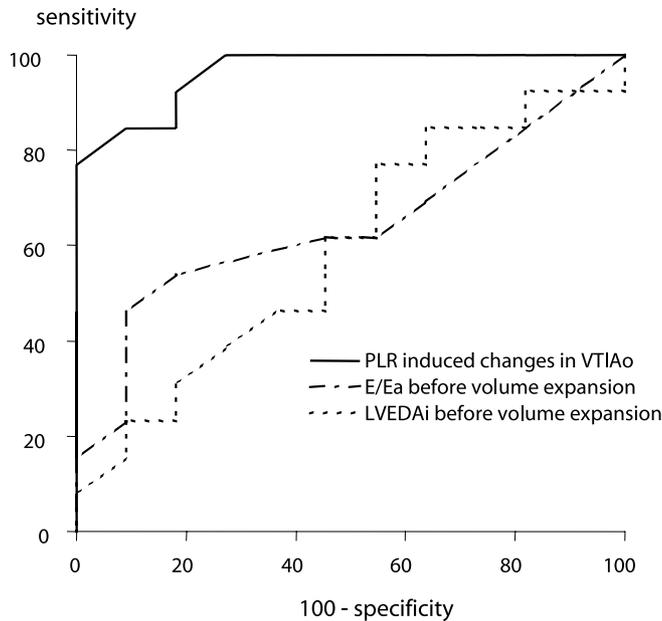


Fig. 3 Receiver operating characteristics curves comparing the ability of passive leg raising (PLR) induced changes in VTIAo (velocity time integral of aortic blood flow), E/Ea [ratio of pulsed Doppler transmitral flow in early diastole (E) to the early diastolic mitral annulus velocity (Ea) measured by tissue Doppler imaging] before volume expansion (VE), and indexed left ventricular end-diastolic area (LVEDAi) before VE to discriminate responders and nonresponders in the overall population. The area under the curve for PLR-induced changes in VTIAo was significantly greater than that for E/Ea before VE (difference 0.301, 95% confidence interval 0.077–0.524, $p=0.008$) and for LVEDAi before VE (difference 0.374, 95% confidence interval 0.175–0.573, $p=0.0001$). There was no difference between the area under the curve values for E/Ea before VE or for LVEDAi before VE

strengths of the present study was to find fairly consistent results by using a totally noninvasive device.

Importantly, the findings of the present study also demonstrate that the usual echocardiographic measures of cardiac filling, namely LVEDAi and E/Ea, are not reliable in predicting the response to volume expansion. The LVEDAi is considered a more valuable indicator of left ventricular preload than the pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) [10], and LVEDAi has been shown to decrease during acute blood losses [21]. However, in mechanically ventilated patients LVEDAi appears to be of little value in predicting volume responsiveness [2, 22–24]. Pulsed Doppler analysis and tissue Doppler imaging are other approaches to assess cardiac filling. The E/Ea ratio is now considered as one of the best Doppler estimates of left ventricular filling pressure [12, 13, 25]. Its advantage is that Ea is assumed to be preload independent, thus allowing the effect of left ventricular relaxation on the E velocity to be corrected [25]. In addition, E/Ea is still reliable in patients with atrial fibrillation [26]. In critically ill patients the agreement between E/Ea and PAOP is only

fair [27, 28]. In the present study the E/Ea value before volume expansion did not reliably predict volume responsiveness, and this finding was in accordance with the poor value of PAOP to predict volume responsiveness [1, 14]. In addition, in healthy volunteers E/Ea has been shown to be poorly correlated with PAOP during changes in preload [29], and it has been recently hypothesized that Ea varies with preload under conditions where left ventricular relaxation is normal [30, 31]. This may partly account for the absence of change in E/Ea with volume expansion in our patients.

There are at least three reasons for explaining the poor value of echocardiography indices of left ventricular filling to predict volume responsiveness. First, these parameters do not reflect the preload of the right ventricle, which is important to take into account when volume responsiveness is considered [3]. Second, none of these markers are accurate measures of left ventricular preload, which is conceptually considered as the left ventricular end-diastolic stress [32]. Third, a given value of ventricular preload can be associated with various degrees of ventricular preload reserve since the slope of the Frank–Starling curve (ventricular preload vs. stroke volume) highly depends on systolic cardiac function [32].

The limitations of our study must be discussed. We have learned from previous studies performed by our group [5, 19] and by others [33] that PLR results in transient hemodynamic effects. Thus we anticipated that we would not have enough time to perform a complete echocardiographic examination during PLR. Consequently we chose to focus on the responses of VTIAo to PLR, and this was both relevant with respect to our hypothesis and feasible within approx. 1 min. We measured stroke volume using the classical left ventricular outflow track Doppler method, which has been previously validated against the thermodilution technique [9] and is commonly used in critically ill patients [34], especially for predicting volume responsiveness [24, 35]. We defined the positive response to volume expansion as an increase in SVi of 15% or more with volume expansion. This cutoff value seems clinically relevant, and it was chosen by reference to previous studies [1, 2, 23–25, 36]. Six of our patients had atrial fibrillation with no abrupt, marked changes in ventricular rhythm. The distribution among responders ($n=3$) and nonresponders ($n=3$) was similar to that in the subgroup of patients with sinus rhythm. However, our findings cannot be extrapolated to patients experiencing abrupt and marked changes in the ventricular rate. It is known that the aortic area measured at the level of aortic annulus is unchanged during acute hemodynamic changes. Consequently, evaluating the response of VTIAo to PLR makes simpler the TTE detection of volume responsiveness and thus would enhance its clinical applicability. We obtained good quality imaging with transthoracic approach in all patients. This is now the general case in the intensive care units utilizing the new generations of TTE

imaging equipments [8], although there are still particular patients with poor echogenicity in whom this technique cannot be reliably used.

Conclusion

Our study shows that the response of TTE stroke volume to PLR is a good predictor of volume responsiveness in patients with spontaneous breathing activity. Conversely, TTE static measures of cardiac preload were not found

to be valuable for this purpose. Because predicting the response to volume expansion is a difficult challenge in patients with spontaneous breathing activity, we suggest that performing TTE during a simple test such as PLR may be useful. The response of VTIAo to PLR can predict the hemodynamic efficacy of fluid therapy, although it seems rather a marker of a positive response than a marker of a nonindication to fluid administration. Such findings should encourage clinicians to extend further the use of echocardiography as a first-line hemodynamic approach in patients with hemodynamic instability [37–39].

References

1. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL (2000) Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:134–138
2. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A (2005) Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 95:746–755
3. Pinsky MR, Payen D (2005) Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 9:566–572
4. Magder S (2004) Clinical usefulness of respiratory variations in arterial pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 169:151–155
5. 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
6. Heenen S, De Backer D, Vincent JL (2006) How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care* 10:R102
7. Perner A, Faber T (2006) Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:1068–1077
8. Joseph MX, Disney PJ, Da Costa R, Hutchison SJ (2004) Transthoracic echocardiography to identify or exclude cardiac cause of shock. *Chest* 126:1592–1597
9. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, Franklin SB, Colocousis JS, Hessel EA (1983) Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 67:593–602
10. Thys DM, Hillel Z, Goldman ME, Mindich BP, Kaplan JA (1987) A comparison of hemodynamic indices derived by invasive monitoring and two-dimensional echocardiography. *Anesthesiology* 67:630–634
11. Coriat P, Vrillon M, Perel A, Baron JF, Le Bret F, Saada M, Viars P (1994) A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 78:46–53
12. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA (1997) Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30:1527–1533
13. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ (2000) Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler catheterization study. *Circulation* 102:1788–1794
14. Coudray A, Romand JA, Treggiari M, Bendjelid K (2005) Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: A review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med* 33:2757–2762
15. Thomas M, Shillingford J (1965) The circulatory response to a standard postural change in ischaemic heart disease. *Br Heart J* 27:17–27
16. De Hert SG, Robert D, Cromheecke S, Michard F, Nijs J, Rodrigus IE (2006) Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt (max). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 20:325–330
17. Teboul JL, Monnet X, Richard C (2005) Arterial pulse pressure variation during positive pressure ventilation and passive leg raising. In: Pinsky MR, Payen D (eds) *Functional hemodynamic monitoring*, 1st edn. Springer, Berlin Heidelberg New York, pp 331–343
18. Reich DL, Konstadt SN, Raissi S, Hubbard M, Thys DM (1989) Trendelenburg position and passive leg raising do not significantly improve cardiopulmonary performance in the anesthetized patient with coronary artery disease. *Crit Care Med* 17:313–317
19. Boulain T, Achard JM, Teboul JL, Richard C, Perrotin D, Ginies G (2002) Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 121:1245–1252
20. Lafanechere A, Pene F, Goulenok C, Delahaye A, Mallet V, Choukroun G, Chiche J, Mira J, Cariou A (2006) Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care* 10:R132
21. Cheung AT, Savino JS, Weiss SJ, Aukburg SJ, Berlin JA (1994) Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. *Anesthesiology* 81:376–387
22. Lattik R, Couture P, Denault AY, Carrier M, Harel F, Taillefer J, Tardif JC (2002) Mitral Doppler indices are superior to two-dimensional echocardiographic and hemodynamic variables in predicting responsiveness of cardiac output to a rapid intravenous infusion of colloid. *Anesth Analg* 94:1092–1099
23. Tavernier B, Makhote O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P (1998) Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis induced hypotension. *Anesthesiology* 89:1313–1321

24. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyet O, Faller JP, Teboul JL (2001) Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 119:867–873
25. Nagueh SF (1999) Noninvasive evaluation of hemodynamics by Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 14:217–224
26. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, Kim HC (1999) Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 12:927–931
27. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Benois A, Lemaire S, Goarin JP, Rouby JJ (2003) Echocardiographic Doppler assessment of pulmonary capillary wedge pressure in surgical patients with postoperative circulatory shock and acute lung injury. *Anesthesiology* 98:1091–1100
28. Combes A, Arnoult F, Trouillet JL (2004) Tissue Doppler imaging estimation of pulmonary artery occlusion pressure in ICU patients. *Intensive Care Med* 30:75–81
29. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, Zuckerman J, Thomas JD (2000) Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 36:1664–1669
30. Jacques DC, Pinsky MR, Severyn D, Gorcsan J 3rd (2004) Influence of alterations in loading on mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography and its associated ability to predict filling pressures. *Chest* 126:1910–1918
31. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD, Garcia MJ (2001) Determinants of diastolic myocardial tissue Doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol* 90:299–307
32. Braunwald E, Sonnenblick EH, Ross J (1988) Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E (ed) *Heart disease*. Saunders, Philadelphia, pp 383–425
33. Wong DH, Tremper KK, Zaccari J, Hajduczek J, Konchigeri HN, Hufstedler SM (1988) Acute cardiovascular response to passive leg raising. *Crit Care Med* 16:123–125
34. Poelaert JJ (2001) Haemodynamic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 14:27–32
35. Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, Andrejak M (2002) Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H1729–H1733
36. 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
37. Cholley BP, Vieillard-Baron A, Mebazaa A (2006) Echocardiography in the ICU: time for widespread use! *Intensive Care Med* 32:9–10
38. Vignon P (2005) Hemodynamic assessment of critically ill patients using echocardiography Doppler. *Curr Opin Crit Care* 11:227–234
39. Vieillard-Baron A, Charron C, Chergui K, Peyrouset O, Jardin F (2006) Bedside echocardiographic evaluation of hemodynamics in sepsis: is a qualitative evaluation sufficient? *Intensive Care Med* 32:1547–1552

BIBLIOGRAFÍA

1. Vincent J-L, Rhodes A, Perel A, et al.: Clinical review: Update on hemodynamic monitoring--a consensus of 16. *Crit Care* 2011; 15:229
2. Gil Cano A, Monge García MI, Baigorri González F: [Evidence on the utility of hemodynamic monitorization in the critical patient]. *Med Intensiva* 2012; 36:650–655
3. Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, et al.: [Hemodynamic monitoring in the critically patient. Recommendations of the Cardiological Intensive Care and CPR Working Group of the Spanish Society of Intensive Care and Coronary Units]. *Med Intensiva* 2014; 38:154–169
4. Mateu Campos ML, Ferrándiz Sellés A, Gruartmoner de Vera G, et al.: [Techniques available for hemodynamic monitoring. Advantages and limitations]. *Med Intensiva* 2012; 36:434–444
5. García X, Mateu L, Maynar J, et al.: [Estimating cardiac output. Utility in the clinical practice. Available invasive and non-invasive monitoring]. *Med Intensiva* 2011; 35:552–561
6. Ayuela Azcarate JM, Clau Terré F, Ochagavia A, et al.: [Role of echocardiography in the hemodynamic monitorization of critical patients]. *Med Intensiva* 2012; 36:220–232
7. Mayo PH, Beaulieu Y, Doelken P, et al.: American College of Chest Physicians/La Société de Réanimation de Langue Française statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest* 2009; 135:1050–1060
8. Ayuela Azcárate JM, Clau-Terré F, Vicho Pereira R, et al.: [Consensus document on ultrasound training in Intensive Care Medicine. Care process, use of the technique and acquisition of professional skills]. *Med Intensiva* 2014; 38:33–40
9. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al.: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795–1815
10. Sakr Y, Reinhart K, Vincent J-L, 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
11. 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
12. Ashruf JF, Bruining HA, Ince C: New insights into the pathophysiology of cardiogenic shock: the role of the microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19:381–386
13. Tachon G, Harrois A, Tanaka S, et al.: Microcirculatory alterations in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2014; 42:1433–1441
14. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, et al.: Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 2005; 165:1643–1650

15. Mesquida J, Borrat X, Lorente JA, et al.: [Objectives of hemodynamic resuscitation]. *Med Intensiva* 2011; 35:499–508
16. Jozwiak M, Monnet X, Teboul J-L: Monitoring: from cardiac output monitoring to echocardiography. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:395–401
17. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al.: Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283:447–451
18. Carrillo López A, Sala MF, Salgado AR: [The current role of the Swan-Ganz catheter]. *Med Intensiva* 2010; 34:203–214
19. Parke WW, Watanabe R: Adhesions of the ventral lumbar dura. An adjunct source of discogenic pain? *Spine* 1990; 15:300–303
20. Marik PE: Obituary: pulmonary artery catheter 1970 to 2013. *Ann Intensive Care* 2013; 3:38
21. Slagt C, Breukers R-MBGE, Groeneveld ABJ: Choosing patient-tailored hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2010; 14:208
22. Goedje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, et al.: Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: comparison with pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999; 27:2407–2412
23. Friesecke S, Heinrich A, Abel P, et al.: Comparison of pulmonary artery and aortic transpulmonary thermodilution for monitoring of cardiac output in patients with severe heart failure: validation of a novel method. *Crit Care Med* 2009; 37:119–123
24. Monnet X, Persichini R, Ktari M, et al.: Precision of the transpulmonary thermodilution measurements. *Crit Care* 2011; 15:R204
25. Sakka SG, Reuter DA, Perel A: The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput* 2012; 26:347–353
26. Jozwiak M, Teboul J-L, Monnet X: Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. *Ann Intensive Care* 2015; 5:38
27. Jozwiak M, Silva S, Persichini R, et al.: Extravascular lung water is an independent prognostic factor in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2013; 41:472–480
28. Combes A, Berneau J-B, Luyt C-E, et al.: Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004; 30:1377–1383
29. Jabot J, Monnet X, Bouchra L, et al.: Cardiac function index provided by transpulmonary thermodilution behaves as an indicator of left ventricular systolic function. *Crit Care Med* 2009; 37:2913–2918
30. Linton RA, Band DM, Haire KM: A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution. *Br J Anaesth* 1993; 71:262–266

31. Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O, et al.: Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth* 2007; 99:337–342
32. Hofer CK, Senn A, Weibel L, et al.: Assessment of stroke volume variation for prediction of fluid responsiveness using the modified FloTrac and PiCCOplus system. *Crit Care* 2008; 12:R82
33. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, et al.: 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
34. Mathews L, Singh RKK: Cardiac output monitoring. *Ann Card Anaesth* 2008; 11:56–68
35. Benes J: Cumulative Fluid Balance: The Dark Side of the Fluid. *Crit Care Med* 2016; 44:1945–1946
36. Benes J, Giglio M, Brienza N, et al.: The effects of goal-directed fluid therapy based on dynamic parameters on post-surgical outcome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2014; 18:584
37. Monnet X, Vaquer S, Anguel N, et al.: Comparison of pulse contour analysis by Pulsioflex and Vigileo to measure and track changes of cardiac output in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2015; 114:235–243
38. Monnet X, Robert J-M, Jozwiak M, et al.: Assessment of changes in left ventricular systolic function with oesophageal Doppler. *Br J Anaesth* 2013; 111:743–749
39. Monge MI, Estella A, Díaz JC, et al.: [Minimally invasive hemodynamic monitoring with esophageal echoDoppler]. *Med Intensiva* 2008; 32:33–44
40. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, et al.: Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 2002; 57:845–849
41. Squara P, Denjean D, Estagnasie P, et al.: Noninvasive cardiac output monitoring (NICOM): a clinical validation. *Intensive Care Med* 2007; 33:1191–1194
42. Fagnoul D, Vincent J-L, Backer DD: Cardiac output measurements using the bioreactance technique in critically ill patients. *Crit Care* 2012; 16:460
43. Kupersztynch-Hagege E, Teboul J-L, Artigas A, et al.: Bioreactance is not reliable for estimating cardiac output and the effects of passive leg raising in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013; 111:961–966
44. Thom O, Taylor DM, Wolfe RE, et al.: Comparison of a supra-sternal cardiac output monitor (USCOM) with the pulmonary artery catheter. *Br J Anaesth* 2009; 103:800–804
45. Expert Round Table on Ultrasound in ICU: International expert statement on training standards for critical care ultrasonography. *Intensive Care Med* 2011; 37:1077–1083
46. Sabatier C, Monge I, Maynar J, et al.: [Assessment of cardiovascular preload and response to volume expansion]. *Med Intensiva* 2012; 36:45–55

47. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al.: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
48. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al.: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066–1071
49. Schmidt GA, Koenig S, Mayo PH: Shock: ultrasound to guide diagnosis and therapy. *Chest* 2012; 142:1042–1048
50. Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer CK: Cardiac output monitoring: an integrative perspective. *Crit Care* 2011; 15:214
51. Richard C, Monnet X, Teboul J-L: Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:296–302
52. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, et al.: ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1126–1166
53. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18:891–975
54. Beaulieu Y: Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit Care Med* 2007; 35:S235-249
55. Poelaert JI, Trouerbach J, De Buyzere M, et al.: Evaluation of transesophageal echocardiography as a diagnostic and therapeutic aid in a critical care setting. *Chest* 1995; 107:774–779
56. Vignon P, Mentec H, Terré S, et al.: Diagnostic accuracy and therapeutic impact of transthoracic and transesophageal echocardiography in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 1994; 106:1829–1834
57. Bernier-Jean A, Albert M, Shiloh AL, et al.: The Diagnostic and Therapeutic Impact of Point-of-Care Ultrasonography in the Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med* 2017; 32:197–203
58. Manasia AR, Nagaraj HM, Kodali RB, et al.: Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography performed by noncardiologist intensivists using a small hand-carried device (SonoHeart) in critically ill patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:155–159

59. Levitov A, Frankel HL, Blaivas M, et al.: Guidelines for the Appropriate Use of Bedside General and Cardiac Ultrasonography in the Evaluation of Critically Ill Patients-Part II: Cardiac Ultrasonography. *Crit Care Med* 2016; 44:1206–1227
60. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A: Intensive care ultrasound: V. Goal-directed echocardiography. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11:122–128
61. Expert Round Table on Echocardiography in ICU: International consensus statement on training standards for advanced critical care echocardiography. *Intensive Care Med* 2014; 40:654–666
62. Ochagavía A, Zapata L, Carrillo A, et al.: [Evaluation of contractility and postloading in the intensive care unit]. *Med Intensiva* 2012; 36:365–374
63. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A: Acute cor pulmonale in ARDS: rationale for protecting the right ventricle. *Chest* 2015; 147:259–265
64. Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al.: Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1310–1319
65. Jardin F, Vieillard-Baron A: Acute cor pulmonale. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:67–70
66. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al.: Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med* 2016; 42:862–870
67. Jardin F, Vieillard-Baron A: Monitoring of right-sided heart function. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:271–279
68. Vieillard-Baron A: Assessment of right ventricular function. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15:254–260
69. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Benois A, et al.: Echocardiographic Doppler assessment of pulmonary capillary wedge pressure in surgical patients with postoperative circulatory shock and acute lung injury. *Anesthesiology* 2003; 98:1091–1100
70. Combes A, Arnoult F, Trouillet J-L: Tissue Doppler imaging estimation of pulmonary artery occlusion pressure in ICU patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:75–81
71. Bendjelid K, Romand J-A: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360
72. Michard F, Teboul J-L: Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000–2008
73. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al.: The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009; 136:102–109
74. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, et al.: Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259–265

75. Reuse C, Vincent JL, Pinsky MR: Measurements of right ventricular volumes during fluid challenge. *Chest* 1990; 98:1450–1454
76. 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; 134:172–178
77. Monnet X, Marik PE, Teboul J-L: Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care* 2016; 6:111
78. Cecconi M, Hofer C, Teboul J-L, et al.: Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med* 2015; 41:1529–1537
79. Kastrup M, Markewitz A, Spies C, et al.: Current practice of hemodynamic monitoring and vasopressor and inotropic therapy in post-operative cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:347–358
80. Joshi U, Guo Q, Yi C, et al.: Clinical outcomes in elderly patients on chronic peritoneal dialysis: a retrospective study from a single center in china. *Perit Dial Int* 2014; 34:299–307
81. Monnet X, Teboul J-L: Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:549–553
82. Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A: Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016; 42:324–332
83. Monnet X, Teboul J-L: Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 2013; 17:217
84. Teboul J-L, groupe d'experts de la SRLF: [SRLF experts recommendations: Indicators of volume resuscitation during circulatory failure]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24:568-576; quiz 577-581
85. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al.: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647
86. Michard F, Boussat S, Chemla D, 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; 162:134–138
87. Michard F, Teboul JL: Using heart-lung interactions to assess fluid responsiveness during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000; 4:282–289
88. Yang X, Du B: Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014; 18:650
89. Sandroni C, Cavallaro F, Marano C, et al.: Accuracy of plethysmographic indices as predictors of fluid responsiveness in mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012; 38:1429–1437

90. Loupec T, Nanadoumgar H, Frasca D, et al.: Pleth variability index predicts fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:294–299
91. Feissel M, Michard F, Faller J-P, et al.: The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004; 30:1834–1837
92. Vieillard-Baron A, Chergui K, Rabiller A, et al.: Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1734–1739
93. Barbier C, Loubières Y, Schmit C, et al.: Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004; 30:1740–1746
94. Vignon P, Repessé X, Bégot E, et al.: Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:1022–1032
95. Zhang Z, Xu X, Ye S, et al.: Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40:845–853
96. Corl K, Napoli AM, Gardiner F: Bedside sonographic measurement of the inferior vena cava caval index is a poor predictor of fluid responsiveness in emergency department patients. *Emerg Med Australas* 2012; 24:534–539
97. Long E, Oakley E, Duke T, et al.: Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock* 2017; 47:550–559
98. Airapetian N, Maizel J, Alyamani O, et al.: Does inferior vena cava respiratory variability predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients? *Crit Care* 2015; 19:400
99. Preau S, Bortolotti P, Colling D, et al.: Diagnostic Accuracy of the Inferior Vena Cava Collapsibility to Predict Fluid Responsiveness in Spontaneously Breathing Patients With Sepsis and Acute Circulatory Failure. *Crit Care Med* 2017; 45:e290–e297
100. Teboul JL, Monnet X: Pulse pressure variation and ARDS. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79:398–407
101. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, et al.: Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005; 31:517–523
102. Myatra SN, Prabu NR, Divatia JV, et al.: The Changes in Pulse Pressure Variation or Stroke Volume Variation After a “Tidal Volume Challenge” Reliably Predict Fluid Responsiveness During Low Tidal Volume Ventilation. *Crit Care Med* 2017; 45:415–421
103. Myatra SN, Monnet X, Teboul J-L: Use of “tidal volume challenge” to improve the reliability of pulse pressure variation. *Crit Care* 2017; 21:60
104. Mahjoub Y, Touzeau J, Airapetian N, et al.: The passive leg-raising maneuver cannot accurately predict fluid responsiveness in patients with intra-abdominal hypertension. *Crit Care Med* 2010; 38:1824–1829

105. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, et al.: Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a “gray zone” approach. *Anesthesiology* 2011; 115:231–241
106. Mahjoub Y, Lejeune V, Muller L, et al.: Evaluation of pulse pressure variation validity criteria in critically ill patients: a prospective observational multicentre point-prevalence study. *Br J Anaesth* 2014; 112:681–685
107. Monnet X, Osman D, Ridel C, et al.: Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37:951–956
108. Boulain T, Achard J-M, Teboul J-L, et al.: Changes in BP induced by passive leg raising predict response to fluid loading in critically ill patients. *Chest* 2002; 121:1245–1252
109. Mesquida J, Gruartmoner G, Ferrer R: Passive leg raising for assessment of volume responsiveness: a review. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23:237–243
110. Monnet X, Marik P, Teboul J-L: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016; 42:1935–1947
111. Muller L, Toumi M, Bousquet P-J, 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; 115:541–547
112. Gruartmoner G, Mesquida J, Ince C: Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. *Curr Opin Crit Care* 2015; 21:276–284
113. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al.: Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984; 100:483–490
114. Jardin F, Brun-Ney D, Auvert B, et al.: Sepsis-related cardiogenic shock. *Crit Care Med* 1990; 18:1055–1060
115. Ozier Y, Guéret P, Jardin F, et al.: Two-dimensional echocardiographic demonstration of acute myocardial depression in septic shock. *Crit Care Med* 1984; 12:596–599
116. Jardin F, Valtier B, Beauchet A, et al.: Invasive monitoring combined with two-dimensional echocardiographic study in septic shock. *Intensive Care Med* 1994; 20:550–554
117. Etchecopar-Chevreuril C, François B, Clavel M, et al.: Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2008; 34:250–256
118. Natanson C, Danner RL, Elin RJ, et al.: Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality. *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest* 1989; 83:243–251
119. Barraud D, Faivre V, Damy T, et al.: Levosimendan restores both systolic and diastolic cardiac performance in lipopolysaccharide-treated rabbits: comparison with dobutamine and milrinone. *Crit Care Med* 2007; 35:1376–1382

120. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, et al.: Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:1701–1706
121. Vieillard-Baron A: Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:6
122. Aneman A, Vieillard-Baron A: Cardiac dysfunction in sepsis. *Intensive Care Med* 2016; 42:2073–2076
123. Vieillard-Baron A, Cecconi M: Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Med* 2014; 40:1560–1563
124. Jozwiak M, Persichini R, Monnet X, et al.: Management of myocardial dysfunction in severe sepsis. *Semin Respir Crit Care Med* 2011; 32:206–214
125. Antonucci E, Fiaccadori E, Donadello K, et al.: Myocardial depression in sepsis: from pathogenesis to clinical manifestations and treatment. *J Crit Care* 2014; 29:500–511
126. Jardin F, Fourme T, Page B, et al.: Persistent preload defect in severe sepsis despite fluid loading: A longitudinal echocardiographic study in patients with septic shock. *Chest* 1999; 116:1354–1359
127. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, et al.: Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc* 2012; 87:620–628
128. Poelaert J, Declerck C, Vogelaers D, et al.: Left ventricular systolic and diastolic function in septic shock. *Intensive Care Med* 1997; 23:553–560
129. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al.: Isolated and reversible impairment of ventricular relaxation in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:766–774
130. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, et al.: Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J* 2012; 33:895–903
131. Kakahana Y, Ito T, Nakahara M, et al.: Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care* 2016; 4:22
132. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, et al.: The coronary circulation in human septic shock. *Circulation* 1986; 73:637–644
133. Hinshaw LB: Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit Care Med* 1996; 24:1072–1078
134. Lefer AM: Role of a myocardial depressant factor in the pathogenesis of circulatory shock. *Fed Proc* 1970; 29:1836–1847
135. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al.: A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985; 76:1539–1553

136. Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al.: Endotoxin and tumor necrosis factor challenges in dogs simulate the cardiovascular profile of human septic shock. *J Exp Med* 1989; 169:823–832
137. Kumar A, Thota V, Dee L, et al.: Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996; 183:949–958
138. Silverman HJ, Penaranda R, Orens JB, et al.: Impaired beta-adrenergic receptor stimulation of cyclic adenosine monophosphate in human septic shock: association with myocardial hyporesponsiveness to catecholamines. *Crit Care Med* 1993; 21:31–39
139. Cariou A, Pinsky MR, Monchi M, et al.: Is myocardial adrenergic responsiveness depressed in human septic shock? *Intensive Care Med* 2008; 34:917–922
140. Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, et al.: Beta-adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med* 1998; 24:1315–1322
141. Ahmed A: Myocardial beta-1 adrenoceptor down-regulation in aging and heart failure: implications for beta-blocker use in older adults with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5:709–715
142. Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, et al.: Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307:205–211
143. Matsuda N, Hattori Y, Akaishi Y, et al.: Impairment of cardiac beta-adrenoceptor cellular signaling by decreased expression of G(s alpha) in septic rabbits. *Anesthesiology* 2000; 93:1465–1473
144. Shepherd RE, McDonough KH, Burns AH: Mechanism of cardiac dysfunction in hearts from endotoxin-treated rats. *Circ Shock* 1986; 19:371–384
145. Silverman HJ, Lee NH, el-Fakahany EE: Effects of canine endotoxin shock on lymphocytic beta-adrenergic receptors. *Circ Shock* 1990; 32:293–306
146. Thangamalai R, Kandasamy K, Sukumarn SV, et al.: Atorvastatin prevents sepsis-induced downregulation of myocardial β 1-adrenoceptors and decreased cAMP response in mice. *Shock* 2014; 41:406–412
147. Rudiger A, Singer M: Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 2007; 35:1599–1608
148. Lv X, Wang H: Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Mil Med Res* 2016; 3:30
149. Levy RJ, Piel DA, Acton PD, et al.: Evidence of myocardial hibernation in the septic heart. *Crit Care Med* 2005; 33:2752–2756
150. Palmieri V, Innocenti F, Guzzo A, et al.: Left Ventricular Systolic Longitudinal Function as Predictor of Outcome in Patients With Sepsis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8:e003865; discussion e003865

151. Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, et al.: Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13:30
152. Huang SJ, Nalos M, McLean AS: Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17:R96
153. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, et al.: Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015; 41:1004–1013
154. Boissier F, Razazi K, Seemann A, et al.: Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med* 2017; 43:633–642
155. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A: Evaluation of left ventricular systolic function revisited in septic shock. *Crit Care* 2013; 17:164
156. Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, et al.: Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001; 94:400–406
157. 157. Gonzalez C, Begot E, Dalmay F, et al.: Prognostic impact of left ventricular diastolic function in patients with septic shock. *Ann Intensive Care* 2016; 6:36
158. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al.: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304–377
159. Joly LM, Monchi M, Cariou A, et al.: Effects of dobutamine on gastric mucosal perfusion and hepatic metabolism in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1983–1986
160. Vallet B, Chopin C, Curtis SE, et al.: Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1993; 21:1868–1875
161. Enrico C, Kanoore Edul VS, Vazquez AR, et al.: Systemic and microcirculatory effects of dobutamine in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012; 27:630–638
162. Jellema WT, Groeneveld ABJ, Wesseling KH, et al.: Heterogeneity and prediction of hemodynamic responses to dobutamine in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2392–2398
163. Kumar A, Schupp E, Bunnell E, et al.: Cardiovascular response to dobutamine stress predicts outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2008; 12:R35
164. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, et al.: Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med* 2013; 39:1435–1443
165. Vincent JL, Roman A, Kahn RJ: Dobutamine administration in septic shock: addition to a standard protocol. *Crit Care Med* 1990; 18:689–693

166. Tell B, Majerus TC, Flancbaum L: Dobutamine in elderly septic shock patients refractory to dopamine. *Intensive Care Med* 1987; 13:14–18
167. Jardin F, Sportiche M, Bazin M, et al.: Dobutamine: a hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med* 1981; 9:329–332
168. Morelli A, De Castro S, Teboul J-L, et al.: Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med* 2005; 31:638–644
169. Memiş D, Inal MT, Sut N: The effects of levosimendan vs dobutamine added to dopamine on liver functions assessed with noninvasive liver function monitoring in patients with septic shock. *J Crit Care* 2012; 27:318.e1-6
170. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al.: Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14:R232
171. Zangrillo A, Putzu A, Monaco F, et al.: Levosimendan reduces mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 2015; 30:908–913
172. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al.: Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med* 2016; 375:1638–1648
173. Coudray A, Romand J-A, Treggiari M, et al.: Fluid responsiveness in spontaneously breathing patients: a review of indexes used in intensive care. *Crit Care Med* 2005; 33:2757–2762
174. Heenen S, De Backer D, Vincent J-L: How can the response to volume expansion in patients with spontaneous respiratory movements be predicted? *Crit Care* 2006; 10:R102
175. Perner A, Faber T: Stroke volume variation does not predict fluid responsiveness in patients with septic shock on pressure support ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50:1068–1073
176. De Hert SG, Robert D, Cromheecke S, et al.: Evaluation of left ventricular function in anesthetized patients using femoral artery dP/dt(max). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20:325–330
177. Reich DL, Konstadt SN, Raissi S, et al.: Trendelenburg position and passive leg raising do not significantly improve cardiopulmonary performance in the anesthetized patient with coronary artery disease. *Crit Care Med* 1989; 17:313–317
178. Lafanechère A, Pène F, Goulenok C, et al.: Changes in aortic blood flow induced by passive leg raising predict fluid responsiveness in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10:R132
179. Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566–572
180. Cavallaro F, Sandroni C, Marano 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; 36:1475–1483

181. Cherpanath TGV, Hirsch A, Geerts BF, et al.: Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med* 2016; 44:981–991
182. Kim N, Shim J-K, Choi HG, et al.: Comparison of positive end-expiratory pressure-induced increase in central venous pressure and passive leg raising to predict fluid responsiveness in patients with atrial fibrillation. *Br J Anaesth* 2016; 116:350–356
183. Jabot J, Teboul J-L, Richard C, et al.: Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med* 2009; 35:85–90
184. Maizel J, Airapetian N, Lorne E, et al.: Diagnosis of central hypovolemia by using passive leg raising. *Intensive Care Med* 2007; 33:1133–1138
185. Thiel SW, Kollef MH, Isakow W: Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study. *Crit Care* 2009; 13:R111
186. Evans D, Ferraioli G, Snellings J, et al.: Volume responsiveness in critically ill patients: use of sonography to guide management. *J Ultrasound Med* 2014; 33:3–7
187. Marik PE, Levitov A, Young A, et al.: The use of bioreactance and carotid Doppler to determine volume responsiveness and blood flow redistribution following passive leg raising in hemodynamically unstable patients. *Chest* 2013; 143:364–370
188. Benomar B, Ouattara A, Estagnasie P, et al.: Fluid responsiveness predicted by noninvasive bioreactance-based passive leg raise test. *Intensive Care Med* 2010; 36:1875–1881
189. Keller G, Cassar E, Desebbe O, et al.: Ability of pleth variability index to detect hemodynamic changes induced by passive leg raising in spontaneously breathing volunteers. *Crit Care* 2008; 12:R37
190. Monnet X, Bataille A, Magalhaes E, et al.: End-tidal carbon dioxide is better than arterial pressure for predicting volume responsiveness by the passive leg raising test. *Intensive Care Med* 2013; 39:93–100
191. Wiersema UF, Bihari S: The Frank-Starling Curve Is Not Equivalent to the Fluid Responsiveness Curve. *Crit Care Med* 2017; 45:e335–e336
192. Thys DM, Hillel Z, Goldman ME, et al.: A comparison of hemodynamic indices derived by invasive monitoring and two-dimensional echocardiography. *Anesthesiology* 1987; 67:630–634
193. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, et al.: Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998; 89:1313–1321
194. Feissel M, Michard F, Mangin I, et al.: Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001; 119:867–873

195. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al.: Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1527–1533
196. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al.: Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102:1788–1794
197. Nagueh SF: Noninvasive evaluation of hemodynamics by Doppler echocardiography. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14:217–224
198. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al.: Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12:927–931
199. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, et al.: Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1664–1669
200. Wong DH, Tremper KK, Zaccari J, et al.: Acute cardiovascular response to passive leg raising. *Crit Care Med* 1988; 16:123–125
201. Huntsman LL, Stewart DK, Barnes SR, et al.: Noninvasive Doppler determination of cardiac output in man. Clinical validation. *Circulation* 1983; 67:593–602
202. Poelaert JI: Haemodynamic monitoring. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14:27–32
203. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
204. Stetz CW, Miller RG, Kelly GE, et al.: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:1001–1004
205. Vallet B, Dupuis B, Chopin C: [Dobutamine: mechanisms of action and use in acute cardiovascular pathology]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1991; 40:397–402
206. Ruffolo RR: The pharmacology of dobutamine. *Am J Med Sci* 1987; 294:244–248
207. Arrigo M, Mebazaa A: Understanding the differences among inotropes. *Intensive Care Med* 2015; 41:912–915
208. Trepte CJC, Eichhorn V, Haas SA, et al.: Thermodilution-derived indices for assessment of left and right ventricular cardiac function in normal and impaired cardiac function. *Crit Care Med* 2011; 39:2106–2112
209. McLean AS: Echocardiography in shock management. *Crit Care* 2016; 20:275
210. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al.: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722

211. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al.: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
212. Kass DA, Maughan WL, Guo ZM, et al.: Comparative influence of load versus inotropic states on indexes of ventricular contractility: experimental and theoretical analysis based on pressure-volume relationships. *Circulation* 1987; 76:1422–1436