

Monitorizarea hemodinamica in soc

Recomandări Societatea Română de ATI (SRATI) 2009

Daniela Filipescu¹, Dana Tomescu¹, Gabriela Droc²,
Ioana Grigoras³, Natalia Hagau⁴ si Dan Tulbure^{1,2}

1

Definitia si clasificarea socului

Socul este un sindrom multifactorial sever care declanseaza disfunctii multiple de organ si are mortalitate ridicata (1). El este rezultatul perfuziei si oxigenarii tisulare insuficiente, care determina o microcirculatie inadecvata sustinerii nevoilor tisulare de oxigen si care induce disoxie celulara (2).

Perfuzia poate fi scazuta sistemic (hipotensiune arteriala) sau doar regional (maldistributie) dar rezultatul este acelasi: aportul este inadecvat cererii metabolismului celular (3). Scaderea perfuziei la nivelul unui organ conduce la hipoxie tisulara, metabolism anaerob, activarea cascadei inflamatiei si, in final, disfunctia organului respectiv. Severitatea socului depinde de durata si gradul hipoperfuziei, numarul de organe afectate si disfunctiile preexistente.

Clasic, socul este clasificat in 4 categorii, redate in tabelul 1.

Tabelul 1. Forme de soc (dupa ref. 3,4 si 5)

Soc	Circumstante de aparitie
Soc hipovolemic	Hemoragic
	Hemoragie externa
	Hemoragie oculta
	Nonhemoragic
	Pierderi renale
	Pierderi gastrointestinale
	Transudare (spatiul 3)

1 Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

2 Institutul Clinic Fundeni Bucuresti

3 Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

4 Universitatea de Medicina si Farmacie "Iuliu Hatieganu" Cluj Napoca

Soc obstructive	Tamponada cardiaca Pneumotorax in tensiune Embolie pulmonara
Soc cardiogen	Infarctul miocardic acut Cardiomiopatie Obstructia caili de iesire din VS (stenoza aortica, disectie) Anomalii de umplere ventriculara (stenoza mitrala, mixom) Disfunctie valvulara acuta (insuficienta aortica sau mitrala) Aritmii Defect septal ventricular acut Contuzie cardiaca
Soc distributiv	Sepsis Insuficienta corticosuprarenala Soc anafilactic Leziune spinala Disfunctie hepatica severa

Socul hipovolemic este cea mai comuna forma. La randul sau, socul hemoragic este clasificat in 4 clase, in functie de pierderea de volum (tabelul 2). Hipovolemia poate fi cauzata de hemoragie sau de pierderea altor fluide.

Tabelul 2. Clase de soc hipovolemic (dupa ref. 6)

Parametru	clasa I	clasa II	Clasa III	clasa IV
Clinic	Fără Modificări	modificări ortostatice ale tensiunii arteriale și frecvenței cardiace hipoperfuzie splanhnică	Soc hipovolemic	soc cu potențial irreversibil
Pierdere de sange	<750 ml	750-1500 ml	1500 - 2000 ml	>2000 ml
Scăderea volemiei	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frecvența cardiacă	< 100/min	> 100/min	> 120/min	> 140/min
Presiune arteriala în decubit	normala	normala	scazuta	scazuta
Umplere capilara	normala	scazuta	scazuta	scazuta
Frecventa respiratorie	14-20	20-30	30-40	>35
Debit urinar	> 30 ml/ora	20-30 ml/ora	5-15 ml/ora	< 5 ml/ora
Status mental	anxietate	agitatie	confuzie	letargie

În *socul obstructiv*, hipoperfuzia sistemică este datorată unei obstrucții mecanice a fluxului de sânge spre periferie. În socul cardiogen, defectul primar este al funcției de pompă a inimii, cel mai frecvent datorat infarctului miocardic acut de ventricul stâng (VS). În acest caz, prezenta socului semnifică pierderea a 40% din funcția contractilă a VS (4). Socul cardiogen apare în 6-9% din cazurile de infarct miocardic acut (7).

Socul *distributiv* se caracterizează printr-un tablou hiperdinamic (debit cardiac crescut, hipotensiune arterială) (4). Cel mai frecvent este datorat sepsisului. Socul anafilactic este mai rar (2). Socul septic are o incidență în secțiile de terapie intensivă (STI) de 6-15%, în creștere în ultimii ani (8). La pacienții cu traumă este descris în 20% din cazuri (1). Socul septic poate să apară și asociat altor forme de soc (5). Astfel, în studiul SHOCK, 18% dintre pacienții cu soc cardiogen au dezvoltat ulterior și sepsis (9). De altfel, tabloul inițial al socului cardiogen cuprinde frecvent vasodilatație anormală, datorată activării cascadei proinflamatorii (1).

În unele forme de soc, în special septic, hipoperfuzia nu este suficientă pentru a explica disfuncția celulară, fiind implicate disfuncția mitocondrială și alte mecanisme (10).

Strategia în soc cuprinde diagnosticul rapid, identificarea etiologiei și terapia țintită pentru reversarea hipoperfuziei (5). Această strategie implică metode de monitorizare hemodinamică, care din păcate nu sunt standardizate.

Monitorizarea hemodinamică în soc

1. Indicatorii clinici ai hipoperfuziei

Definiția socului este centrată pe perfuzia tisulară inadecvată. Din păcate, mai ales în stadii inițiale ale socului, detectarea hipoperfuziei este dificilă deoarece mecanismele fiziologice compensatorii tind să prevină colapsul vascular (2). Raspunsul simpatic predomină însă la nivelul tesuturilor periferice, ceea ce face ca perfuzia cutanată și temperatura să scadă (11). Semnele clinice de perfuzie periferică deficitară s-au dovedit a fi un marker precoce al perfuziei tisulare insuficiente în soc (12). De aceea, mai mult decât în alte sindroame întâlnite în STI, urmărirea clinică este esențială. Indicatorii hipoperfuziei sunt sintetizați în tabelul 3.

Tabelul 3. Indicatori ai hipoperfuziei (modificat dupa ref. 3 si 5)

Monitorizare	Indicatori
Examen fizic	Piele rece, cleioasa Modificarea starii de constienta (anxietate, confuzie, letargie, obnubilare, coma) Timp de umplere capilara prelungit
Semne vitale	Tahicardie, bradicardie Hipotensiune Tahipnee Hipotermie Index de soc (frecventa/presiune) > 0,9 Scaderea debitului urinar

Cel mai frecvent utilizati sunt: hipotensiunea arteriala, umplerea capilara si modificarile de temperatura ale pielii sau extremitatilor (3). Ei sunt evaluati in cadrul **examenului fizic**. Acesta poate fi efectuat la orice pacient in soc si, desi are sensibilitate si specificitate mica cand este interpretat izolat, prezinta riscuri mici si poate furniza informatii importante (1). Absenta unor semne clinice de soc nu exclude insa existenta acestuia.

Aspectul tegumentelor sugestiv pentru soc (marmorat,cleios,cianotic) se poate observa cel mai bine la nivelul extemitatilor si al genunchilor. Din pacate, nu exista studii care sa fi evaluat aspectul tegumentelor ca semn de hipoperfuzie tisulara, cu exceptia celui al lui Grissom si colab.(13) care a observat o corelatie semnificativa intre prezenta marmorarii genunchilor si scaderea saturatiei venoase in oxigen (SVO₂).

In schimb, s-a dovedit ca temperatura pielii poate indica hipoperfuzia si ca are valoare prognostica (14). Temperatura pielii poate fi apreciata subiectiv prin palpare sau obiectiv, prin masurarea la diverse nivele (varful policelui, antebrat etc) si deteminarea gradientilor. Recent, s-a aratat ca metodele subiective si obiective de apreciere a temperaturii pielii sunt concordante (15).

Desi valoarea predictiva pozitiva a unei temperaturi scazute este mica (39%), valoarea predictiva negativa este mai buna (92%) si poate fi imbunatatita prin adaugarea valorii scazute a bicarbonatului seric (16). Asocierea temperaturii periferice scazute (extremitati reci) cu hiperlactatemie indica prezenta disfunctiilor de organ (15).

Timpul de umplere capilara se poate masura cu un cronometru dupa aplicarea unei presiuni ferme timp de 15 secunde la nivelul falangei distale a indexului si observarea timpului de recolorare care este normal < 2 secunde (15). El nu pare sa aiba o valoare diagnostica la adulti cu hipovolemie (17) si

nu este predictibil pentru debitul cardiac (DC) sau SVO_2 scazute (13). El este insa sugestiv pentru hipoperfuzia datorata hipovolemiei la copii (18).

Recent, s-a aratat ca evaluarea subiectiva a perfuziei periferice prin aprecierea temperaturii extremitatilor (reci) si prin timpul de umplere capilara $> 4,5$ secunde, identifica pacientii care dezvoltă disfuncții severe de organ si prezinta hiperlactatemie dupa stabilizarea hemodinamica din primele 24 de ore de la admisie (15). Se confirma astfel ideea conform careia prezenta anomaliilor perfuziei periferice este predictiva pentru progresia disfuncțiilor de organ, chiar si in lipsa altor semne de soc. Absenta anomaliilor perfuziei periferice dupa resuscitarea initiala identifica pacientii care vor avea un prognostic mai favorabil. In acest fel, evaluarea clinica a perfuziei periferice contribuie la optimizarea strategiei de resuscitare.

Pe de alta parte, semnele fizice de hipoperfuzie (umplere capilara > 2 secunde si extremitatile reci) nu au fost predictibile pentru DC sau SVO_2 , scazute intr-o populatie de pacienti cu leziune pulmonara acuta, inclusiv cu soc (13). Din pacate, datorita prevalentei scazute la acesti pacienti a indexului cardiac scazut ($IC < 2,5$ l/min/m²) si a $SvO_2 < 60\%$, studiul nu a avut puterea sa demonstreze valoarea predictiva negativa a absentei semnelor fizice de hipoperfuzie. Explicatia discordantei acestor rezultate cu cele care sugerau corelatia extremitatilor reci cu scaderea DC, a SVO_2 si a pH-ului la pacienti chirurgicali aflati in STI (16), este legata de populatiile diferite de pacienti analizati. Extremitatile reci ar fi mai predictive pentru socul hipovolemic decat pentru cel septic iar, socul hipovolemic este mai frecvent la pacientii critici chirurgicali (13).

Desi **anomaliile semnelor vitale** nu mai constituie elemente de definitie a socului, monitorizarea lor (frecventa cardiaca, presiune arteriala, temperatura, debit urinar, pulsoximetrie) reprezinta prima etapa de diagnostic (5).

Frecventa cardiaca (FC) este de obicei modificata in soc, adesea in sens tahicardic. Tahicardia reflecta de obicei pierderea de volum intravascular si reprezinta un mecanism compensator care intervine pentru mentinerea DC (3). Ea este considerata un indicator fidel al perfuziei inadecvate dar studii efectuate pe pacienti traumatizati au aratat ca pana la 35% dintre cei cu hipotensiune arteriala pot sa nu prezinte tahicardie (19). Pacientii cu hipovolemie pot prezenta chiar o bradicardie relativa datorita cresterii paradoxale a tonusului parasimpatic, varstei inaintate sau medicatiei betablocante (20). Prezenta bradicardiei la un pacient in soc este un semn de gravitate care necesita interventie rapida (3).

Presiunea arteriala (PA) a fost intotdeauna considerata un element de diagnostic al socului desi nu exista date suficiente care sa sustina un anumit nivel al PA ca fiind patologic. Hipotensiunea arteriala este arbitrar definita

ca o valoare a PA sistolice (PAS) mai mica de 90 mmHg, scaderea cu 40-50 mmHg fata de valoarea de baza sau ca PA medie (PAM) mai mica de 65 mmHg (21).

Recent, s-a aratat insa ca o PAS de 110 mmHg este predictiva pentru progresia sepsisului spre soc (22), iar pacientii traumatizati, cu valori ale PAS intre 91 si 109 mmHg, au mortalitate crescuta (23). Mai mult, la cei cu traumatisme inchise, s-a aratat ca PAS mai mica de 95 de mmHg nu este un parametru sensibil pentru hemoragie, sensibilitatea pentru pierderea moderata de sange fiind de 13 % iar pentru cea importanta, de doar 33% (24). Deasemeni, intr-o baza de date de > 80 000 de pacienti cu trauma, PAS < 110 mmHg s-a corelat cu mortalitatea crescuta iar fiecare scadere a PAS cu 10 mmHg a crescut rata mortalitatii (25). In prezent, se considera ca pragul de 109 mmHg ar fi mai adecvat pentru definirea socului (23).

Nici in socul cardiogen, nu a fost investigat nivelul optim al PA dar se recomanda mentinerea unei PAS > 100 mmHg (26). Post-chirurgie cardiaca PAS tinta este de 80 mmHg (27). In socul septic, o PAM > 65 mmHg pare sa fie suficienta in majoritatea cazurilor (28) desi unii autori sustin valori mai ridicate, de 75 mmHg (21).

Hipotensiunea arteriala poate fi datorata hipovolemiei, scaderii contractilitatii miocardice sau vasodilatatiei (3). S-a aratat ca o crestere a presiunii de perfuzie sistemice prin cresterea dozelor de noradrenalina induce, pe langa cresterea presiunii arteriale, cresterea DC si a transportului de oxigen si imbunatatirea fluxului cutanat si a tensiunii oxigenului la nivel tisular insa fluxul sublingual ramane nemodificat (29). Aceste rezultate sugereaza ca dozele crescande de noradrenalina sunt bine tolerate si fara reactii adverse la nivelul microcirculatiei insa cresterea transcutanata a oxigenului reprezinta "perfuzie de lux", fara beneficiu aparent (30).

Revenirea PA la normal nu este echivalenta cu corectarea maldistributiei din organele vitale, care poate persista (soc criptic) iar inomogenitatile microcirculatiei joaca un rol crucial in dezvoltarea disfunctiilor de organ (1). Pe de alta parte, valoarea PA nu constituie o tinta terapeutica la pacientii cu soc. Astfel, la cei cu soc traumatic si hemoragic, strategia traditionala de resuscitare (advanced trauma life support) (31), strategia intarziata (32) sau cea precoce cu administrare masiva de produse de sange (33), este aleasa in functie de gravitatea cazului (5). Este cunoscut faptul ca la pacientii cu trauma si leziuni penetrante se recomanda tolerarea hipotensiunii si evitarea resuscitarii volemeice agresive pana la oprirea chirurgicala a sangerarii (32).

Absenta hipotensiunii arteriale nu exclude diagnosticul de soc (5). Astfel, in studiul lui Rivers si colab. (34) pacientii aveau PAS normala dar semne clare de soc, atat in lotul control, cat si in cel tratat. In schimb, prezenta

hipotensiunii semnifica starea de soc decompensat si este definitorie in clasificarea hemoragiei (tabelul 2). Se considera chiar ca hipotensiunea arteriala este un semn tardiv al socului si ca ea este precedata de hipoperfuzie tisulara (35). Astfel, la pacientii cu soc traumatic monitorizati, PAS mai mica de 90 mm Hg a fost inregistrata abia cand deficitul de baze a fost de -20 si s-a asociat cu o mortalitate de 65 %.

Aceste evidente medicale ale ultimilor ani explica absenta hipotensiunii arteriale din definitia moderna a socului: disfunctie circulatorie si celulara datorata insuficientei aportului si/sau utilizarii unor cantitati suficiente de oxigen, manifestata prin markeri de hipoperfuzie cu sau fara hipotensiune arteriala (1).

La pacientii instabili hemodinamic, PA ar trebui monitorizata la fiecare 5 minute, cel mai bine continuu si invaziv (21). Deoarece PAS si PA diastolica (PAD) pot varia in functie de tehnica de masurare, se recomanda utilizarea PAM ([PAM = PAS+ 2PAD]:3) (3).

Intre PA masurata direct si indirect, noninvaziv, exista diferente, mai ales in conditii de rezistenta vasculara crescuta (35) insa, desi acuratetea masuratorilor indirecte este mai mica in soc, ele sunt acceptate in fazele initiale ale evaluarii (1,26). Masurarea invaziva a PA este indicata cat mai rapid posibil si devine obligatorie in socul refractar (1). Ea este utila si pentru aprecierea responsivitatii la fluide (36).

Pe de alta parte, trebuie remarcat ca presiunea masurata invaziv poate fi diferita la nivel central fata de periferie (37). Ceea ce determina insa presiunea de perfuzie la nivelul organelor este presiunea la nivel central (aorta, femurala) si aceasta este recomandata pentru monitorizare in soc, in cursul administrarii de doze mari de vasoconstrictoare sau in prezenta balonului de contrapulsatie.

Indexul de soc de refera la raportul intre FC si PAS si poate identifica pacienti cu hipoperfuzie daca este $> 0,9$ (5). Valoarea acestui raport in comparatie cu semnele linice clasice este controversata, nefiind dovedita in studii prospective. Modificarea raportului in dinamica, de exemplu prin cresterea FC si scaderea PAS la schimbarea pozitiei de decubit dorsal cu cea de sedere (modificari posturale) este mult mai utila in aprecierea hipovolemiei (38).

Debitul urinar scazut (oliguria) este un semn precoce de perfuzie inadecvata la nivel tisular (3). In hipovolemie, se instaleaza inaintea tahicardiei sau hipotensiunii arteriale. Debitul urinar este si un parametru important de monitorizare non-invaziva a resuscitarii in soc, care are ca scop mentinerea unei valori $> 0,5$ ml/kg/ora (5,39). El are insa valoare limitata ca indice al perfuziei, deoarece este afectat si de alti factori decat de fluxul renal si trebuie interpretat in context.

Pulsoximetria este considerata al 5-lea semn vital a carui monitorizare este standard in STI (3). Ea reprezinta un indicator global de oxigenare si, in acelasi timp, o tinta terapeutica in resuscitare.

2. Indicatorii metabolici ai hipoperfuziei

Parametrii clinici conventionali prezentati mai sus sunt considerati markeri insensibili ai alterarilor fluxului microcirculator si tisular (1). Astfel, alterarea semnelor vitale poate semnifica prezenta socului, inasa absenta modificarilor nu exclude *hipoperfuzia oculta*, care este definita ca hipoperfuzie tisulara si de organ in prezenta unor semne vitale cvasi-normale (40). Ea poate fi evidentiata printr-un examen fizic atent si prin evaluarea markerilor metabolici ai hipoperfuziei tisulare, care sunt reprezentati de: acidoza lactica, scaderea bicarbonatului seric si deficitul de baze (5). Ei au avantajul ca se pot determina la patul bolnavului. Gradul si durata cresterii acidului lactic, scaderii pH-ului si deficitului de baze se coreleaza cu aparitia disfunctiilor de organ si prognosticul nefavorabil al pacientilor (41).

Acidoza lactica poate indica hipoperfuzia tisulara chiar cand semnele vitale sunt normale (42). Perfuzia inadecvata si transportul insuficient de oxigen induc glicoliza anaeroba si generare de lactat si ioni de hidrogen care ajung in circulatie si determina acidemie (43). Nivelul acidului lactic in soc este asociat hipoxiei tisulare dar el nu reflecta numai productia crescuta ci si metabolizarea inadecvata sau alti factori (4). Astfel, la pacientii cu insuficienta hepatica nivelul lactatului poate ramane ridicat timp mai indelungat. Exista si situatii de hipoperfuzie fara lactatemie sau situatii de crestere a nivelului lactatului fara hipoperfuzie (convulsii, frison, detresa respiratorie, diverse medicatii, deficit de tiamina, cetoacidoza, boala neoplazica extensiva), ceea ce limiteaza valoarea lactatului ca marker metabolic al socului (4,5). Un lactat mai mare de 2 mmol/l trebuie inasa sa atraga atentia asupra posibilitatii hipoxiei tisulare (4).

Hiperlactatemia se coreleaza, mai ales in stadii precoce, cu scorul SOFA si este un marker timpuriu al disfunctiei de organ (44). Deasemeni, este un predictor al mortalitatii (45), chiar si in absenta socului (46), iar un gradient pozitiv al lactatului intre vena cava superioara si artera pulmonara se coreleaza cu supravietuirea pacientilor critici (47) Reducerea lactatului si corectarea acidozei semnifica restaurarea fluxului corect, si pot fi utilizate in aprecierea severitatii socului si a raspunsului la tratament (48). Cu toate acestea, exista un singur studiu controlat-randomizat care a introdus corectarea nivelului lactatului in algoritmul de tratament (49). Acesta a aratat ca imbunatatirea transportului de oxigen la pacienti cu valori crescute ale lactatului sau care nu se normalizaseră, s-a corelat cu scaderea morbiditatii

si a sederii in spital post chirurgie cardiaca.

O analiza recenta a literaturii arata ca lactatul este util in stratificarea pacientilor critici si recomanda, desi fara evidente medicale suficiente, determinarea sa de rutina (50).

Deficitul de baze este un alt paramentru util in monitorizarea socului. In acidozele induse de hipoperfuzie, deficitul de baze reflecta cantitatea de baze necesara pentru a aduce 1 l de sange total la un pH normal, in conditii de PaO_2 , PaCO_2 si temperatura normale (2). Similar lactatemiei, pH-ul scazut si deficitul de baze pot avea si cauze non-hipoxice, care pot fi concomitente socului si care includ disfunctia hepatica, renala, boala pulmonara cronica, hipotermia, pierderea de bicarbonat, hipercloremia, cocaina (1,50). Ele reprezinta insa surogate acceptabile ale perfuziei inadecvate in soc (51). Valoarea predictiva a deficitului de baze in soc este insa mai mica decat a lactatului, intre cei 2 parametri existand discordante in aproximativ o treime din cazuri (52).

Cu toate aceste limite, nivelul acidului lactic si deficitul de baze sunt in prezent cei mai buni markeri metabolici ai hipoperfuziei (5).

3. Alti biomarkeri ai hipoperfuziei

Saturatia venoasa in oxigen in sangele venos mixt (SVO_2) reprezinta un paramentru global al oxigenarii, un indicator al "suficientei circulatorii" care nu poate fi folosit pentru caracterizarea unui anumit teritoriu (38).

SVO_2 este estimat dupa formula: $\text{SVO}_2 = \text{SaO}_2 - \text{Vo}_2/\text{Hb} \times 1,34 \times \text{DC}$. Rezulta ca modificarile SVO_2 reflecta alterarile DC in conditiile in care continutul arterial in oxigen (CaO_2), determinat de SaO_2 si Hb si VO_2 , nu se modifica (21). Ca si alti parametri de monitorizare, el trebuie interpretat in context. Valoarea normala a SVO_2 este 68-77% (3). Valorile normale sau crescute sunt mai greu de interpretat dar cele scazute reflecta o tulburare a balantei intre cererea si oferta de oxigen (1). Disoxia tisulara este sugerata de valori mai mici de 45-50% (21). Ea poate fi insa prezenta si la valori mai mari, daca extractia tisulara de oxigen (O_2ER) este afectata. Aceasta este estimata dupa formula: $\text{O}_2\text{ER} = 1 - \text{SVO}_2$, considerand ca $\text{SaO}_2 = 1$. In conditiile afectarii O_2ER , hiperlactatemia poate fi un marker de hipoperfuzie mai fidel decat SVO_2 (46).

Avantajul major al monitorizarii SVO_2 este detectarea la patul bolnavului a tendintelor si a modificarilor abrupte ale raportului global cerere-aport de oxigen (2).

ScVO_2 este un surogat al SVO_2 (53). El masoara saturatia venoasa intr-o vena centrala si se coreleaza in anumite conditii cu SVO_2 (54). Valoarea normala este cu 5% mai mare decat a SVO_2 (21). Utilitatea clinica a acestei

corelatii este insa controversata (55). Recent, Grissom si colab.(13) au evindentiat cel mai mare numar de valori pereche SVO_2 - $ScVO_2$ la o populatie de pacienti cu leziune pulmonara acuta, inclusiv cu soc. Marea variabilitate a valorilor (intervale largi de confidenta) fac insa ca aceasta corelatie sa nu aiba valoare practica. Totusi, se poate spune ca la acest grup de pacienti (leziune pulmonara acuta), un $ScVO_2 > 70\%$ exclude posibilitatea ca SVO_2 sa fie mai mic de 60%. Din pacate, in practica ar fi interesanta valoarea predictiva a unui $ScVO_2 < 70\%$, asociat, eventual, unei cresteri a lactatului.

Diferenta veno-arteriala a presiunii partiale a bioxidului de carbon (PCO_2) este un alt surogat al evaluarii perfuziei. Astfel, s-a aratat ca atunci cand tinta terapeutica a saturatiei in oxigen in sangele venos central ($ScvO_2$) este atinsa ($> 70\%$) un gradient $P(cv-a)CO_2 > 6$ mmHg poate identifica pacientii care nu au fost suficient resuscitati (56).

4. Monitorizarea circulatiei regionale si microcirculatiei

Avand in vedere ca in soc exista maldistributie a perfuziei la nivel tisular, masuratorile circulatiei regionale si microcirculatiei ar fi utile in aprecierea prognosticului iar imbunatatirea lor ar putea fi in beneficiul pacientului cu soc (1). Observatii recente sugereaza ca alterarile microcirculatiei in soc sunt independente de variabilele sistemice si ca acestea din urma nu sunt suficient de sensibile pentru a reflecta modificarile fluxului periferic (57). Studiile care au masurat fluxul si oxigenarea in tesuturile periferice sugereaza ca vasoconstrictia compensatorie rezulta in maldistributie la nivel microcirculator si ca aceasta este asociata cu disfunctia multipla de organe (58). Pe de alta parte, modificarile microcirculatiei sunt mai accentuate in socul septic decat in alte forme de soc, in ciuda modificarilor sistemice similare (59).

Metodele care sunt utilizate in prezent pentru monitorizarea circulatiei si/sau oxigenarii regionale sunt cuprinse in tabelul 4. Cele mai multe sunt inca experimentale si nu au fost inca introduse in practica.

Tabelul 4. Metode de determinare a circulatiei si oxigenarii tisulare (dupa ref. 1 si 59)

Macroscopice	Microscopice
Tonometria gastrica	Polarizarea ortogonala spectrala (OPS)
Capnometria sublinguala	Vizualizarea campurilor intunecate (SDF)
Fluxmetria cu laser Doppler	Microscopia intravitata
Clearance-ul verdei de indocianina	Spectroscopia in infrarosu (NIRS)
Metabolismul lidocainei	

Tonometria gastrica a fost prima metoda de apreciere a circulatiei regionale utilizata in practica. Ea presupune masurarea pH-ului intramucos sau

a diferentei de PCO_2 la nivel intramucos si arterial (59). Tonometria gastrica s-a dovedit a avea valoare prognostica la pacienti critici si la cei in soc, dar tehnica nu este inca standardizata (60). Astfel, intreruperea nutritiei enterale si administrarea concomitenta de blocanti de H_2 ii limiteaza utilizarea (59). Studiile prospective recente nu sustin vreun beneficiu al resuscitarii ghidate de aceste masuratori (61) si utilizarea de rutina nu este recomandata (1). Mai mult, studii experimentale sustin ca o crestere a gradientilor de PCO_2 intre tesut si artera sau vena si artera ar reflecta hipoperfuzia (stagnarea circulatiei) si nu disoxia tisulara (62).

Capnografia sublinguala este tehnic mai simpla, ieftina si noninvaziva (1). Ea este corelata cu severitatea bolii (63) si este utila in triajul pacientilor cu soc (64). Deasemeni, se coreleaza cu tonometria gastrica (65). Astfel, la pacientii critici, PCO_2 sublingual si gradientul intre PCO_2 sublingual si arterial s-au corelat cu tonometria gastrica si au fost semnificativ mai mari la nonsupravietuitori. Din pacate, aceasta tehnica nu este suficient validata in practica (62).

Tehnicile mai noi de vizualizare a microcirculatiei dau posibilitatea studierii directe, la patul bolnavului, a tulburarilor microcirculatiei in soc si a efectelor diverselor terapii (66) insa valoarea lor in imbunatatirea prognosticului ramane de dovedit. Microscopia intravitala a fost utilizata experimental insa la om nu s-a putut aplica decat la nivelul degetelor, regiune a carei microcirculatie este influentata si de factori externi (59).

Polarizarea spectrala ortogonală (OPS) si vizualizarea campurilor intunecate (SDF) au fost recent introduse in practica. Ele se bazeaza pe principiul aplicarii unei lumini suficiente la nivelul organelor superficiale, care datorita difuziei si reflectiei luminii la nivelul straturilor profunde sa devina translucide (59). Lumina este absorbita de hemoglobina (Hb) continuta in eritrocite si va permite vizualizarea microcirculatiei. Tesuturile care pot fi studiate trebuie sa fie protejate de un strat epitelial subtire. Cel mai accesibil tesut este mucoasa sublinguala, insa tehnicile se pot utiliza si la nivelul colostomelor, ileostomelor, mucoasei rectale sau vaginale. Utilizand OPS s-a dovedit ca supravietuitorii starilor de soc au perfuzia capilara restabilita mai rapid si ca imbunatatirea acesteia reprezinta un factor de prognostic mai bun decat nivelul lactatului sau hemodinamica globala (63).

Spectroscopia in infrarosu (NIRS) utilizeaza spectrul apropiat de infrarosu pentru a masura saturatia tisulara in oxigen (59). Ea nu este sensibila sau specifica pentru hipoperfuzie ca valoare statica, insa modificarea in dinamica, mai ales in timpul reoxigenarii, este emblematica (67).

5. Aprecierea responsivitatii la administrarea de fluide

Administrarea de fluide constituie prima linie de tratament la pacientul instabil hemodinamic (39). La cei mai multi pacienti, socul poate fi rapid reversat prin administrare de fluide si utilizand metode simple de monitorizare (semne clinice, presiune arteriala, debit urinar) (2). Totusi nu toti pacientii raspund la "proba de umplere" (68), iar balanta hidrica cumulativa reprezinta un factor de prognostic nefavorabil (69). Teoretic, proba de umplere are ca scop cresterea debitului bataie (DB) sau a DC (70). Aceasta presupune ca ventriculul stang (VS) se afla pe partea ascendenta a curbei Frank-Starling si ca DC poate fi crescut prin cresterea volumului. Daca VS se afla pe partea plata a curbei, incarcarea cu volum va determina edem si disoxie tisulara. Rezulta ca aprecierea raspunsului la administrarea de fluide in faza de resuscitare a socului este cruciala.

Aprecierea responsivitatii la fluide face parte din conceptul de monitorizare hemodinamica functionala, care presupune masurarea DC in timpul unei modificari a presarcinii si administrare de fluide daca modificarea de presarcina a indus modificari ale DC (38).

Din pacate, semnele clinice (turgor, presiune arteriala, frecventa cardiaca, debit urinar, examen pulmonar) nu reflecta responsivitatea la administrarea de fluide. Necesitatea terapiei cu fluide poate fi insa apreciata clinic, observand raspunsul la o proba de umplere sau la ridicarea pasiva a membrilor inferioare (69).

Proba de umplere consta in administrarea rapida (in 10-15 minute), eventual repetata, a 250 ml de solutie cristaloida (sau a unei cantitati echivalente de coloid) sau in ridicarea membrilor inferioare, in scopul cresterii PVC cu cel putin 2 mmHg (1). Raspunsul pozitiv presupune imbunatatirea functiei cardiace (DB sau DC) sau a perfuziei tisulare (70). In acest caz, se poate considera ca pacientul se afla pe partea ascendenta a curbei Frank-Starling si ca DC poate fi inca crescut prin administrare de fluide.

Proba ridicarii membrilor inferioare (passive leg rising - PLR) se realizeaza prin ridicarea pasiva a acestora la 90° (69) sau prin ridicarea la 45° pentru 4 minute, cu mentinerea trunchiului in pozitie de decubit dorsal (1). Cresterea imediata a DC sau a masuratorilor de presarcina este interpretata ca responsivitate la fluide. PLR este o alternativa a testelor dinamice (vezi mai jos) la pacienti cu aritmie sau ventilatie spontana (71), la care valoarea predictiva a responsivitatii la fluide a fost dovedita, fara riscurile incarcarii volemeice (72). PLR este echivalenta cu o proba de umplere endogena (aproximativ 300 ml), care transfera sange de la nivelul membrilor la nivelul toracelui (72). Ea se poate realiza, cu efect volemic crescut, si din pozitia asezat la 45° si trecerea in decubit dorsal si apoi ridicarea membrilor la 45° (73). In

aceasta situatie este recrutat si rezervorul volemic splanhnic. Sensibilitatea acestei probe pentru responsivitatea la fluide este mai mare decat a celei realizate numai din pozitia de decubit dorsal.

In ultimii 30 de ani, principala metoda de apreciere a hipovolemiei si a necesitatii umplerii volemice, a fost **determinarea presarcinii**. Presarcina este definita, conform legii Frank-Starling, de lungimea fibrelor miocardice inainte de inceperea contractiei ventriculare (sfarsitul diastolei) (36). In mod obisnuit, ea este apreciata pe baza presiunilor de umplere cardiace (presiune venoasa centrala si presiune de ocluzie a arterei pulmonare) sau a volumului ventricular la sfarsitul diastolei.

Presiunea venoasa centrala (PVC) este presiunea masurata la nivelul atrului drept sau in vena cava superioara (74). Ea este considerata o masura indirecta a volemiei, care este influentata de o multitudine de factori si a carei interpretare trebuie sa ia in calcul caracteristicile pacientului, alte variabile hemodinamice si factori fiziologici externi (75). Astfel, un individ normal cu un volum normal poate avea un PVC mic si sa nu necesite administrare de volum. In schimb, alt individ, cu valori inalte, poate beneficia de cresterea volumului. Pe de alta parte, PVC poate fi crescuta la cei cu boli pulmonare obstructive, la pacienti ventilati mecanic cu presiune pozitiva, la cei cu tratament vasopresor sau cu acidoza (care determina vasoconstrictie vasculara centrala) (74).

PVC nu reprezinta o masura a perfuziei. Valorile pot fi normale (0-6 mmHg), in conditii de perfuzie inadecvata sau scazute, in prezenta unei perfuzii normale (5). Mult mai utila este urmarirea presiunilor in dinamica, ca urmare a unor interventii terapeutice (38).

Dogma conform careia PVC reflecta volumul intravascular a fost recent infirmata de o analiza sistematica a literaturii, care a demonstrat ca PVC nu este corelata cu volemia si ca nu este predictibila pentru raspunsul hemodinamic la administrarea de fluide (68). Avand in vedere aceste rezultate, monitorizarea PVC nu este recomandata trebuie in decizia clinica a terapiei volemice.

Presiunea de ocluzie in artera pulmonara (POAP) se obtine prin umflarea balonasului de la varful cateterului introdus pe cale venos centrala intr-o ramura a arterei pulmonare. POAP reflecta, in conditii de contractilitate miocardica si functie pulmonara normale, presiunea din atrul stang iar, daca valva mitrala este sanatoasa, presiunea tele-diastolica a VS (LVEDP) (76). In conditii de complianta ventriculara normala, aceasta este proportionala cu volumul tele-diastolic al VS (LVEDV), iar POAP poate fi considerata un indicator al presarcinii. Daca ventriculul are complianta diminuata, POAP corespunde insa unei presarcini crescute si relatia de proportionalitate dintre presiune si volum este pierduta.

Acuratetea masuratorilor POAP este esentiala pentru o interpretare corecta. Ea este influentata de pozitionarea cateterului arterial pulmonar (CAP) si de respiratie (77). Varful cateterului trebuie sa se afle intr-o zona pulmonara West III, in care presiunea pulmonara tele-diastolica este mai mare decat presiunea venoasa pulmonara si decat presiunea alveolara. La pacientii cu ventilatie mecanica, cresterea presiunii intratoracice in inspir se transmite vascularizatiei pulmonare si POAP este fals crescuta. In schimb, scaderea presiunii intratoracice din respiratia spontana se insoteste de o scadere a acesteia. Pentru ca masuratorile sa poata fi reproductibile, oricare ar fi modul de ventilatie, POAP se determina la finalul expirului. Pe de alta parte, PEEP-ul sau auto-PEEP-ul pot determina supraestimarea presiunii la sfarsitul expirului dar aceasta contributie poate fi calculata si este posibil sa obtinem valoarea corectata a POAP (77).

Din cele prezentate mai sus, rezulta ca, datorita erorilor de inregistrare, discrepantei intre masuratori si presiunile transmurale si modificarilor de complianta ventriculara, presiunile de umplere cardiaca nu reprezinta indicatori fideli ai presarcinii ventriculare (68). De altfel, este dovedit ca, la indivizi sanatosi, spre deosebire de volumul ventricular, atat PVC cat si POAP nu se coreleaza cu presarcina ventriculara, performanta cardiaca si modificarea acesteia dupa administrare de fluide (78). Ele sunt insa utile pentru titrarea terapiei la pacienti cu insuficienta cardiaca severa, cardiomiopatie, hipovolemie (79).

Desi masuratorile presiunilor de umplere cardiaca sunt recomandate in ghidurile existente pentru resuscitarea volemica (39), ele reprezinta valori statice si nu sunt predictibile pentru raspunsul la administrarea de fluide (80), mai ales daca nu sunt repetate si corelate cu alti parametri (69).

Indicatorii volumetrici propusi in ultimii ani pentru evaluarea presarcinii la patul bolnavului sunt: aria tele-diastolica a VS (LVEDA), masurata ecografic, volumul tele-diastolic al VD (RVEDV), masurat cu un cateter pulmonar modificat (cu raspuns rapid) si volumul sanguin intratoracic (ITBV) si volumul global end-diastolic (GEDV) masurate prin termodilutie transpulmonara (TD TP) (76).

Masurarea ecografica a volumului ventricular end-diastolic nu este simpla, mai ales pentru VD, este dependenta de operator si costisitoare (1). Ea este insa o metoda mai buna de apreciere a presarcinii decat masurarea presiunilor de umplere la diverse categorii de pacienti critici (81), desi nu s-a dovedit a fi predictiva pentru responsivitatea la administrarea de fluide (68).

Masurarea indexului volumului tele-diastolic al VD (RVEDVI) se realizeaza cu generatiile noi de CAP cu termistor cu raspuns rapid si electrozi

pentru electrocardiograma intracardiaca, care permit masurarea continua a DC si a fractiei de ejectie a VD (FEVD)(76). Prin calcularea DB si a raportului DB/FEVD se poate deriva volumul tele-diastolic al VD (RVEDV) iar din diferenta RVEDV-DB, volumul tele-sistolic al VD. RVEDV este un parametru util in aprecierea presarcinii VD, mai ales la pacientii ventilati mecanic cu presiune pozitiva la sfarsitul expirului, la care cresterea presiunii intratoracice determina valori fals crescute ale PVC si POAP (77). Desi RVEDV reflecta mai bine presarcina decat presiunile de umplere si chiar decat LVEDA, el nu este predicibil pentru responsivitatea la fluide (82).

Indicatorii volumetrici masurati prin TD-TP sunt GEDV si ITBV (83). TD-TP presupune injectarea unui indicator intr-o vena centrala si citirea modificarii de temperatura intr-o artera. GEDV este o valoare masurata iar ITBV este estimat dupa formula: $1,25 \times \text{GEDV}$. ITBV a fost considerat si confirmat ca un indicator sensibil al presarcinii ventriculare, deoarece modificarea volemiei altereaza preferential compartimentul intratoracic, care este un rezervor de volum pentru VS (36). Desi acesti parametri reflecta adecvat presarcina ventriculara si s-au dovedit superiori masuratorilor statice in numeroase studii (76), ei nu s-au dovedit utili in aprecierea raspunsului la administrarea de lichide (68).

In ultimii 10 ani, **testele dinamice de evaluare a hipovolemiei** au cunoscut o utilizare crescanda. Ele au la baza impactul pe care modificarile presiunii pleurale datorate ventilatiei le au asupra intoarcerii venoase si, implicit, asupra DC (70). Astfel, inspirul mecanic scade presarcina VD si creste postsarcina VD. Ambele fenomene duc la scaderea DB al VD, care este minim la sfarsitul inspirului. Presarcina VD este scazuta datorita scaderii gradientului de presiune al intoarcerii venoase, care este dependent de cresterea inspiratorie a presiunii pleurale. Cresterea postsarcinii VD este datorata cresterii inspiratorii a presiunii transpulmonare. Scaderea ejectiei VD duce la scaderea umplerii VS, cu o intarziere de cateva batai, datorita timpului de tranzit pulmonar. Scaderea presarcinii VS conduce la scaderea DB al VS, care este minim la sfarsitul expirului.

Modificarile ciclice respiratorii descrise sunt mai ample cand ventriculul opereaza pe partea ascendenta a curbei Frank-Starling si amplitudinea lor descrie dependenta de presarcina a ambilor ventriculi (38). Aceste teste dinamice permit aprecierea pozitiei pacientului pe curba Frank-Starling, independent de functia ventriculara si complianta, ca si de presiunile si mecanica pulmonara (68). Rezulta ca ele ar putea fi utilizate in ghidarea tratamentului cu fluide.

Testele dinamice cele mai cunoscute sunt: variatia presiunii sistolice (SPV), variatia presiunii pulsului (PPV) si variatia DB (SVV)(36). Variatia presiunii

sistolice in cursul VM poate fi analizata manual pe unda de presiune arteriala (84). In ventilatia cu presiune pozitiva, debitul VS creste ca urmare a cresterii returului venos de la nivel pulmonar si se produce cresterea presiunii sistolice (delta up). In schimb, umplerea ventriculului drept (VD) poate sa scada cu 20-70%, conducand la scaderea debitului bataie (DB) si a debitului VD si, implicit, a PAS (delta down). Suma delta up si delta down, care este diferenta intre valoarea maxima si minima a PAS in timpul unei respiratii mecanice, constituie SPV. Delta down este amplificata la pacientul hipovolemic si masurarea SPV poate fi utila in aprecierea raspunsului la administrarea de fluide (65). Astfel, o valoare delta down mai mare de 5 mmHg are valori predictive negative si pozitive mai mari de 90% pentru aprecierea cresterii DB prin administrare de fluide (1).

Testele dinamice reprezinta indicatori mai buni al responsivitatii la fluide decat masuratorile statice, ale presiunilor si volumelor ventriculare (85) dar, in practica, au o valoare limitata fiind aplicabile doar la pacientii ventilati mecanic controlat, fara respiratie spontana si in conditii relativ stabile. Astfel, o metanaliza recenta a utilizarii modificarilor dinamice ale unde de presiune arteriala in timpul ventilatiei mecanice in scopul detectarii hipovolemiei la pacientul critic, a aratat ca SPV, PPV si SVV au sensibilitate si specificitate mari in determinarea raspunsului la fluide la pacienti critici cu ritm sinusal, sedati si care sunt ventilati controlat cu un volum curent de 8-10 ml/kg (68). Valorile "prag" ale PPV si SVV care identifica pacientii care vor raspunde la administrarea de fluide sunt intre 11 si 13%. Dintre cei 3 parametrii, PPV are acuratetea cea mai buna. Explicatia este tehnica, PPV fiind determinat digital si cu cel mai mic risc de eroare. Deasemeni, meta-analiza a confirmat faptul ca valorile statice ale presarcinii nu au putere predictiva pentru hipovolemie. Este important insa de observat ca, numai 50% dintre pacientii studiati au raspuns la proba de umplere, ceea ce subliniaza importanta determinarii responsivitatii la fluide.

Trebuie remarcat insa ca, atat PPV cat si SVV, s-au dovedit performante in aprecierea responsivitatii la fluide, atat la pacienti cu functie cardiaca normala (85), cat si la cei cu functie alterata (86). Pe de alta parte, trebuie subliniat ca absenta raspunsului la o proba de umplere (absenta cresterii DB in urma administrarii de volum), in special la pacientii cu ARDS, poate fi datorata disfuncției de VD (87). Deoarece aceste metode nu dau informatii despre functia ventriculara, se recomanda suplimentarea informatiilor cu ecocardiografia efectuata la patul pacientului (88). Din pacate, ele nu sunt utile in conditii de sternotomie (89) iar importanta lor la pacienti in soc ramane de dovedit (1).

La pacienti cu respiratie spontana testele dinamice par sa nu aiba valoare

predictiva pentru umplerea volemica (86) insa un studiu recent a aratat ca, la pacienti cu soc, ritm neregulat si ventilati mecanic dar cu respiratie spontana de amplitudine mica, raspunsul hemodinamic la o manevra de ocluzie end-expiratorie este predictiv pentru raspunsul la fluide, acuratetea fiind mai buna decat in cazul testul ridicarii pasive a membrelor inferioare (90).

Alti parametri dinamici derivati sunt: testul variatiei respiratorii sistolice, variatia fluxului aortic, modificarea presiunii atriale drepte si contractia sau colapsul venei cave. Variatia respiratorie a venei cave poate fi masurata ecografic dar performanta in detectarea responsivitatii la fluide este mai mica decat a PPV/SW (86).

6. Monitorizarea functiei cardiace

La unii pacienti, socul persista dupa 30-120 de minute de resuscitare (3). La acesti "non-responders" poate fi utila monitorizarea functiei cardiace pentru orientarea terapiei in continuare: beta agonisti pentru imbunatatirea contractilitatii, oprirea umplerii volemice la cei cu insuficienta cardiaca si hipoxemie etc. (1). Functia cardiaca poate fi apreciata cu ajutorul ecocardiografiei sau prin determinarea debitului cardiac.

Ecocardiografia transtoracica reprezinta o metoda rapida de evaluare a contractilitatii, functiei valvulare si pericardice si de estimare calitativa a umplerii ventriculare (81). Daca este efectuata si interpretata corect, ea ajuta la identificarea cauzelor socului si la interventia terapeutica rapida inasa, pana in prezent, nu s-a dovedit ca imbunatateste prognosticul pacientilor in soc (1). Ea este indicata in socul persistent, in ciuda umplerii volemice.

Monitorizarea DC nu este recomandata de rutina (1). Ea are valoare doar in cazul in care poate ghida terapia care poate imbunatati prognosticul pacientilor. Exista mai multe metode de determinare cantitativa a DC inasa, neavand un "gold standard", nu se poate afirma care este cea mai buna. In general, toate metodele de determinare cantitativa a DC au limite si sunt, in multe cazuri, dependente de operator (91). In plus, studiile clinice au inclus, in general, un numar mic de pacienti in soc, facand analiza diverselor metode si mai dificila.

De obicei, noile metode sunt comparate cu metoda clasica a masurarii DC prin **termodilutie** (TD) pulmonara (TD-P), care presupune injectarea unui bolus de lichid intr-o vena centrala si masurarea temperaturii in artera pulmonara (92). DC este calculat pe baza curbelor de scadere a temperaturii in timpul pasajului de la locul injectarii la locul masurarii. Termodilutia are tendinta de a supraestima DC in situatiile de flux scazut, problema compensata prin folosirea injectatului rece. DC poate fi masurat continuu cu un cateter arterial pulmonar care are un filament special care incalzeste

sângele la temperatură de 43°C (91). Principiul metodei este același ca în TD cu injectat rece dar se elimină erorile de tehnică care țin de volumul și temperatura injectatului.

În cazul tehnicilor de **termodilutie transpulmonară (TD-TP)**, măsurarea se face în loc de artera pulmonară în artera femurală sau brahială (91). Aceste metode de determinare a DC dau rezultate similare la pacienți cu șoc și se corelează satisfăcător și cu rezultatele măsurătorilor care utilizează diluția diversilor markeri (93). Din păcate, numărul de pacienți din aceste studii este prea mic pentru a le recomanda în șoc.

Analiza conturului undei de puls determină DC prin folosirea unui algoritm care are la bază ipoteza conform căreia conturul undei de presiune arterială este dependent de DB iar acesta poate fi estimat pe baza integralei modificării presiunii în timp, intervalul considerat fiind de la sfârșitul diastolei la sfârșitul sistolei (94). Valorile se corelează cu cele obținute prin TD-TP, dar necesită calibrare frecventă, care se realizează prin TD (95). Principalele aparate care utilizează analiza curbei presiunii arteriale intravasculare pentru determinarea DC la patul bolnavului sunt: PiCCO, LiDCO și Vigileo.

PiCCO este un monitor cardiac care măsoară DC continuu, prin TD-TP, care este utilizată pentru calibrarea algoritmului de analiză a conturului curbei de presiune arterială (91). El a fost validat prin comparație cu DC obținut prin TD-P (96). Recalibrarea nu este necesară decât în cazul unor modificări majore ale hemodinamicii (94). Avantajul acestui tip de monitor este că poate determina și ITBV și volumul de apă extravasculară (EVLW).

LiDCO este un monitor care măsoară DC continuu prin tehnica diluției transpulmonare a litiului, utilizată pentru calibrarea algoritmului de analiză a curbei arteriale (91). El a fost validat la diverse categorii de pacienți (94).

Vigileo este un monitor care încorporează un transducer specific (FloTrac) care determină DC continuu, pe baza analizei curbei de presiune care, spre deosebire de celelalte 2 monitoare prezentate mai sus, nu necesită calibrare (94). Validarea sa în comparație cu TD clasică este însă controversată.

Monitorizarea continuă a DC prin tehnica Doppler poate fi obținută prin plasarea unui dispozitiv esofagian printr-un tub nazogastric rigid (92). Inserția dispozitivului poate fi realizată de asistentă și de obicei necesită sedarea pacientului. Riscurile includ perforarea esofagului și posibilă lezare a mucoasei din cauza probei prea lungi, ca și hipoxemia în timpul inserției. Metoda este contraindicată în coarctarea de aortă, leziuni ale esofagului, terapia cu balon de contracție intraaortică (BCIA) și la pacienții cu coagulopatie.

Metoda Doppler esofagian permite însă monitorizarea în timp real a fluxului de sânge în aorta ascendentă sau descendentă (97). Aceasta, cuplată

cu date despre aria aortică, obținute ecografic sau din nomograme, permite calcularea DB și a DC. Cu această metodă există însă tendința subestimării DC (91). Compararea măsurătorilor DC prin metoda TD și prin Doppler esofagian arată o bună corelație, cu excepția cazurilor de aritmii. Aplicabilitatea metodei este limitată și de prezența unui status hemodinamic sever alterat, a regurgitării aortice, obezității (index de masă corporală mai mare de 40) și la vârste mici. Determinarea DC prin Doppler esofagian a fost puțin studiată în soc (98). Modificarile induse de respirație pot fi însă predictibile pentru responsivitatea la fluide (99).

Bioimpedanța electrică transtoracică (BET) măsoară DB folosind un curent alternativ de amplitudine mică și frecvență mare care este descărcat prin torace și detectat de 2 seturi de electrozi așezați în regiunea gâtului și pe toracele lateral (100). Sângele este un bun conductor al impulsului. Deoarece volumul sanguin este mai mare în sistolă, conducerea electrică este îmbunătățită, în timp ce în timpul diastolei, cantitatea de sânge este mai mică și conducerea scade. Schimbările de volum sanguin în aortă, vasul cu cel mai mare volum sanguin și schimbările fazei ulterioare în bioimpedanță sunt utilizate pentru determinarea DB. DC este calculat ca produs $DB \times AV$. Determinările DC prin intermediul BET se corelează bine cu măsurătorile prin Doppler vascular și metoda TD (92). Bioimpedanța electrică reprezintă o metodă promițătoare de monitorizare a DC la pacienți cu soc (1).

Optimizarea DC și a transportului de oxigen se asociază cu un prognostic mai bun la pacienți cu risc crescut (101), dar la pacienții cu soc, nu sunt date suficiente care să susțină beneficiul. Astfel, în studiul lui Rivers și colab. (34), pacienții cu soc septic beneficiază de resuscitarea precoce, protocolizată, care cuprinde și creșterea DC însă acesta nu este, în sine, o țintă terapeutică. Totuși, la pacienții care nu răspund la terapia inițială, determinarea funcției cardiace este justificată pentru clarificarea mecanismelor socului (1). Astfel, în socul cardiogen, cunoașterea DC poate fi utilă, atât pentru diagnosticul cauzei, cât și pentru tratament, care diferă în funcție de etiologie și care trebuie să fie administrat într-un timp scurt pentru a fi eficient: revascularizare în sindroamele coronariene acute, drenaj pericardic în tamponadă, tromboliză în embolia pulmonară masivă (26). În aceste situații, examenul clinic efectuat la patul bolnavului nu este suficient pentru estimarea DC.

7. Monitorizarea cu cateter pulmonar

După introducerea în practică în anii '70, cateterul pulmonar arterial (CAP) a fost larg utilizat, inclusiv în soc, pentru optimizarea DC și a transportului de oxigen (1). Cu ajutorul lui se pot măsura presiuni (PVC, POAP, presiunea în artera pulmonară – PAP), DC prin metoda TD și saturatia în oxigen a

sangelui venos mixt (SVO_2) (92). Cateterele arteriale pulmonare speciale, cu fibra optica, pot masura continuu SVO_2 . Pe baza acestor masuratori se pot calcula: DB, indicii de contractilitate ai ventriculilor, rezistentele vasculare sistemice (RVS), rezistentele vasculare pulmonare (RVP) si parametrii oxigenarii (transportul de oxigen - DO_2 , consumul de oxigen - VO_2 , extractia de oxigen - EO_2). Importanta relatiei dintre parametrii oxigenarii obtinuti cu CAP este insa criticata datorita fenomenului de cuplare matematica (formulele de determinare contin aceleasi variabile).

Cu toate ca infomatiile obtinute cu ajutorul CAP stau la baza tratamentului hemodinamic al pacientilor critici, cu sau fara boala cardiaca, nu exista evidente clare ale beneficiului sau. Testul final al oricarei tehnologii de monitorizare este imbunatatirea prognosticului pacientilor la care este utilizata (102). El poate fi facut in doua moduri: prin evaluarea utilizarii sau prin integrarea datelor obtinute intr-o strategie terapeutica. Din prima categorie fac parte studiile care au raportat morbiditatea si mortalitatea la pacienti tratati sau nu cu CAP. Din a doua categorie fac parte studiile care au raportat efectul unei terapii tintite bazate pe parametrii obtinuti cu CAP.

Studiul lui Connors si colab.(103) publicat in 1996 a declansat o larga disputa in literatura. Acest studiu observational, care a inclus o populatie de 5735 pacienti de terapie intensiva generala, a aratat o crestere a mortalitatii, a costurilor si a spitalizarii la pacientii care aveau CAP. Aceste rezultate au fost ulterior confirmate sau infirmate, accentuand confuzia legata de utilitatea CAP (104). Ulterior, o metaanaliza care a inclus peste 5000 de pacienti a aratat ca monitorizarea cu CAP nu influenteaza mortalitatea sau sederea in spital (105). Dupa ani de dezbateri, cinci studii prospective, randomizate (106-110) care au inclus si pacienti cu soc septic sau cardiogen au analizat efectul CAP asupra morbiditatii si mortalitatii si au aratat ca acesta nu are efecte negative. Aceste rezultate nu dovedesc insa beneficiul CAP.

Pe baza parametrilor hemodinamici obtinuti cu CAP se poate interveni terapeutic in 2 moduri: 1) maximizarea deliberata a acestor parametri sau 2) optimizarea lor individualizata.

1. Ipoteza conform careia, terapia care are ca tinta *obtinerea perioperatorie a unor valori supranormale ale DC si ale transportului de oxigen* ar avea beneficii la pacientii cu risc crescut a fost formulata de Shoemaker si colab.(111). Studiind bolnavi chirurgicali cu risc mare, ei au observat ca supravietuitorii au avut in primele 12 ore postoperator valori mai mari ale indexului cardiac, DO_2 si VO_2 , in comparatie cu cei care nu au supravietuit, desi parametrii uzuali erau asemanatori in ambele grupuri. Ei au considerat ca aceste valori hemodinamice "supranormale" ale supravietuitorilor reprezinta o compensare fiziologica a necesarului metabolic crescut si le-au

recomandat ca tinte terapeutice pentru imbunatatirea prognosticului pacientilor chirurgicali cu risc crescut. Intervenind terapeutic prin administrare de volum, inotrop pozitiv si vasoconstrictoare pentru obtinerea valorilor hemodinamice supra-normale, Shoemaker si colab.(112) au obtinut o reducere dramatica a mortalitatii, de la 33% la 4%. Desi rezultate asemanatoare au fost obtinute si de alte echipe, un studiu recent, multicentric, randomizat si controlat, pe 1994 de bolnavi ASA III si IV, cu varsta peste 60 de ani si cu operatii majore programate sau urgente, nu a confirmat aceste beneficii (113).

Terapia pentru obtinerea parametrilor hemodinamici si de oxigenarea supranormali, condusa cu ajutorul CAP, a dat rezultate negative si la pacientii critici (114,115). Astfel, in studiul lui Hayes si colab. (114) mortalitatea a fost mai mare la pacientii care au fost tratati cu doze mari de inotrop pozitive pentru a ajunge la valori supranormale ale DC. Aceste studii au insa numeroase limite metodologice, ca de exemplu, faptul ca tintele terapeutice sunt atinse intr-un numar limitat de cazuri din loturile cu CAP si ca terapia de optimizare hemodinamica este administrata cu intarziere, 48 de ore in studiul lui Gattinoni (115). Pe de alta parte, in studiul lui Rivers si colab. (34), in care resuscitarea precoce si agresiva ghidata de PVC, PAM si ScVO₂ a redus mortalitatea in sepsisul sever si socul septic de la 46,5 la 30,5 %, inrolarea pacientilor a fost facuta in prima ora de la stabilirea diagnosticului. Pacientii tratati precoce au primit mai multe fluide, dobutamina si inotrop pozitive in primele 6 ore si au avut o recuperare mai rapida si mai importanta a functiilor. Acest studiu este considerat de experti ca o dovada indirecta a beneficiului tratamentului ghidat de parametrii hemodinamici obtinuti cu CAP (116) si aduce in discutie importanta momentului interventiei terapeutice.

De altfel, din meta-analiza lui Boyd si Bennett (117) reiese ca prognosticul pacientilor cu sepsis este ameliorat de imbunatatirea precoce a perfuziei tisulare, inainte de instalarea disfunctiilor de organ iar meta-analiza lui Kern si Shoemaker (118), evidentiaza scaderea mortalitatii la grupurile de pacienti la care optimizarea hemodinamica se face inainte de instalarea disfunctiilor de organ. Mai mult, beneficiul optimizarii hemodinamice este evident la grupurile cu risc crescut, cu mortalitate peste 20 %.

2. Daca obtinerea parametrilor supranormali la pacientii cu risc mare este controversata, utilizarea CAP pentru *optimizarea individualizata a statusului hemodinamic si a oxigenarii tisulare*, pare rationala (116). Aceasta abordare terapeutica porneste de la premisa ca medicul curant intelege perfect elementele de fiziologie circulatorie cat si capcanele care pot apare in cursul masuratorilor si interpretarilor parametrilor monitorizati prin intermediul CAP. Este cunoscut faptul ca, principalele dezavantaje ale monitorizarii cu

CAP sunt legate, pe langa cele datorate invazivitatii metodei, de erorile de masurare si de interpretare a datelor obtinute (119,120).

In concluzie, desi controversata, monitorizarea cu CAP joaca inca un rol important la anumite categorii de pacienti critici, in special la cei cu instabilitate hemodinamica si la care raspunsul la tratament nu este cel asteptat (tabelul 5)(79). Terapia orientata de utilizarea CAP poate genera protocoale standardizate care sa propuna, pe baza unor algoritmuri, decizii specifice statusului hemodinamic observat (116).

Tabelul 5. Indicatiile actuale ale monitorizarii cu cateter arterial pulmonar (dupa ref. 79)

1. Pacient instabil hemodinamic care nu raspunde conform asteptarilor la tratamentul conventional
2. Pacient refractat la terapia initiala
3. Pacienti care prezinta concomitent hipoperfuzie si congestie pulmonara
4. Pacienti la care statusul volemic si presiunile de umplere sunt neclare
5. Pacienti cu hipotensiune arteriala semnificativa si functie renala in agravare

8. Comentarii finale

O analiza recenta a strategiei aplicate in socul septic precoce in STI din Canada, a aratat ca o exista o diversitate de practici (121). Cel mai frecvent, parametrii monitorizati sunt: SaO_2 (100%), debitul urinar (100%), PAM invaziva (96,6%) si PVC (89,2%). Telemetria este utilizata in 94,3% din cazuri. CAP este utilizat in 24,7% din cazuri iar ScVO_2 in doar 9,8% din cazuri. De obicei, tintele resuscitarii sunt debitul urinar (96,5%) si presiunea arteriala (91,8%). O explicatie a subutilizarii ScVO_2 este oferita de ipoteza conform careia rezultatele obtinute de Rivers (34) a fi datorate precocitatii resuscitarii si nu monitorizarii continue a ScVO_2 .

O analiza similara efectuata in SUA in 30 de centre academice a aratat aceeasi subutilizare a ScVO_2 (122). Doar 7 % dintre medicii din departamentele de primiri urgente utilizau protocolul propus de Rivers (34). Principalele bariere erau considerate: necesitatea monitorizarii speciale, necesitatea canularii venoase centrale, resursele implicate si timpul solicitat.

Datele de mai sus atrag atentia asupra lipsei evidentelor medicale care sa sustina beneficiul unui tip de monitorizare in soc si necesitatea studiilor prospective care sa verifice utilitatea unor algoritmuri de resuscitare.

Cu toate acestea, algoritmul propus de Rivers este in prezent baza terapiei socului septic iar tinta terapeutica a ScVO_2 este din ce in ce mai mult utilizata in practica (123). Tendinta actuala este insa de a inlocui in algoritmul de tratament parametrii statici ai presarcinii (PVC) cu indicii de responsivitate la fluide, de a creste pragul PAM la care sunt indicati agentii vasoactivi la

75-85 mmHg și de a adăuga la ScVO₂ un indicator al perfuziei tisulare, de tipul P(cv-a)CO₂ (21).

9. Recomandări pentru monitorizarea hemodinamică în soc

Având în vedere gravitatea diagnosticului de soc și necesitatea intervenției rapide pentru ameliorarea prognosticului pacienților care dezvoltă acest sindrom, Conferința Internațională de Consens din aprilie 2006 de la Paris, a avut ca scop stabilirea unor recomandări pentru monitorizarea hemodinamică în soc și a implicațiilor acestora pentru strategia terapeutică (1). Recomandărilor au fost formulate de un juriu alcătuit din 11 persoane din 5 Societăți de profil.

Metodologia de lucru a fost următoarea: au fost audiate 25 de prezentări ale unor experți în domeniu, care au avut ca obiectiv răspunsul la câteva întrebări prestabilite. Acestea au fost:

1. Care sunt caracteristicile epidemiologice și fiziopatologice ale socului la pacienții internați în STI ?
2. Trebuie monitorizată în soc presarcina și răspunsul la umplerea volemică ?
3. Când și cum trebuie să monitorizăm în soc DC sau DB ?
4. Care sunt markerii circulației regionale și ai microcirculației care pot fi monitorizați și cum poate fi evaluată funcția celulară în soc ?
5. Care sunt evidențele medicale ale utilizării monitorizării hemodinamice în terapia socului ?

Ulterior, a fost revăzută literatura și s-a stabilit nivelul de recomandare și calitatea evidențelor medicale conform *sistemului GRADE*, care are avantajul că permite formularea unor recomandări puternice, în ciuda existenței unor evidențe medicale de calitate slabă (124). Nivelul N1 – puternic sau N2 – slab al recomandărilor se bazează pe balanța dintre beneficii, riscuri, costuri și resurse. *Calitatea evidențelor* (CE) medicale se clasifică astfel: înaltă – grad A, moderată – grad B, slabă – grad C, foarte slabă – grad D.

În urma acestui proces de analiză, au fost formulate 17 recomandări. Acestea sunt cuprinse în tabelul 6. Una dintre cele mai importante ca impact clinic este legată de definiția socului, care pune accentul pe semnele de hipo-perfuzie tisulară prezente la examenul fizic și elimină hipotensiunea arterială ca element definitoriu al socului. Pe de altă parte, singurul marker biologic recomandat pentru diagnosticul și stadializarea socului rămâne lactatul seric. Utilizarea de rutină a cateterului arterial pulmonar a debitului cardiac sau a parametrilor statici ai presarcinii, pentru aprecierea răspunsului la administrarea de fluide, nu sunt recomandate.

Tabelul 6. *Recomandari pentru monitorizarea hemodinamica in soc si implicatiile acestora (modificat dupa ref. 1)*

1. Socul este definit ca o maldistributie generalizata a fluxului sanguin care impiedica distributia sau utilizarea cantitatilor suficiente de oxigen, rezultand disoxie tisulara si care poate pune viata in pericol N1, CE B
 2. Hipotensiunea arteriala (PAS < 90 mmHg, PAS cu 40 mmHg mai mica fata de cea de baza sau PAM < 65 mmHg) este frecventa in soc, dar prezenta ei nu este obligatorie; in schimb, definitia socului presupune evidentierea perfuziei tisulare inadecvate la examenul fizic N1, CE B
 3. Presiunea arteriala tinta in resuscitarea initiala in soc depinde de situatia clinica:
 - PAM 40 mmHg - in hemoragia necontrolata datorata traumei, pana la controlul chirurgical a sangerarii N1, CE B
 - PAM 90 mmHg - in leziuni cerebrale traumatice fara hemoragie sistemica N1, CE C
 - PAM > 65 mmHg - in toate celelalte situatii N1, CE B
 4. La pacientii cu istoric sau semne clinice de soc, se recomanda monitorizarea frecventa a presiunii arteriale si parametrilor examenului fizic (semne de hipo-perfuzie, debit urinar, status mental). La cei cu soc refractar se recomanda monitorizarea invaziva a presiunii arteriale N1, CE D
 5. In absenta hipotensiunii arteriale , daca diagnosticul de soc este sugerat de anamneza sau examenul fizic, se recomanda masurarea unui marker al perfuziei inadecvate (scaderea ScVO₂ sau a SVO₂, cresterea lactatului seric, cresterea excesului de baze, scaderea pH-ului indusa de un deficit de perfuzie) N1, CE B
 6. Masuratorile seriate ale lactatului si/sau ale deficitului de baze sunt utile in aprecierea prognosticului N2, CE B
 7. Cu exceptia lactatului seric si a deficitului de baze, nu se recomanda determinarea de rutina a altor bio-markeri pentru diagnosticul sau stadializarea socului N1, CE A
 8. Tonometria gastrica, capnografia sublinguala, polarizarea ortogonala spectrala precum si alte tehnici de apreciere a microcirculatiei sau a circulatiei regionale, nu sunt recomandate de rutina N1, CE B
 9. Raspunsul la fluide nu poate fi apreciat numai pe baza masurarii presarcinii N1, CE B
 10. In soc, valori joase ale parametrilor statici obisnuiti ai presarcinii ca PVC, PAD, sau POAP (de exemplu < 4 mmHg) si ale volumelor ventriculare, reprezinta o indicatie imediata a resuscitarii volemeice, atent monitorizate N1, CE C
 11. Raspunsul la administrarea de fluide poate fi apreciat printr-o proba de umplere. Aceasta consta in administrarea rapida (in 10-15 minute), eventual repetata, a 250 ml de solutie cristaloida (sau a unei cantitati echivalente de coloid) sau in ridicarea membrelor inferioare, in scopul cresterii PVC cu cel putin 2 mmHg. Raspunsul pozitiv presupune imbunatatirea functiei cardiace sau a perfuziei tisulare. N1, CE C
 12. Utilizarea masuratorilor dinamice ale raspunsului la fluide (variatiia presiunii pulsului, modificarea fluxului aortic, variatiia presiunii sistolice, variatiia sistolica respiratorie, colapsul venei cave) nu este recomandata de rutina N1, CE A
- La anumiti pacienti, aceste masuratori pot fi inasa avantajoase. N1, CE B
13. In soc, nu se recomanda utilizarea de rutina a cateterului arterial pulmonar N1, CE A

14. In soc, masurarea debitului cardiac nu este recomandata de rutina N1, CE B
 15. Ecocardiografia sau masurarea DC trebuie avute in vedere la cei cu disfunctie ventricul-lara evidenta clinic si la care socul persista in ciuda resuscitarii volemice N2, CE B
 16. La pacientii cu soc septic, se recomanda instituirea de urgenta (in 6 ore sau, ideal, mai rapid) a terapiei cu obiective hemodinamice, mai ales daca ScVO₂ este < 70% N1, CE B
 17. In soc, nu se recomanda atingerea unor valori supranormale ale transportului de oxigen N1, CE A
-

In concluzie, in ciuda numeroaselor studii care sustin utilitatea diverselor tehnici de monitorizare la bolnavul critic, evidentele medicale care sa le recomande in soc sunt putine. Parametrii clinici ai hipoperfuziei constituie in continuare baza evaluarii initiale. Directiile de cercetare care se desprind in urma Conferintei de Consens privind monitorizarea in soc sunt urmatoarele (1):

1. Compararea metodelor statice si dinamice de determinare a presarcinii ca factor de predictie a raspunsului la terapia fluidica, in contextul unor interventii cu obiective hemodinamice care sa imbunatateasca prognosticul pacientilor critici
2. Evaluarea titrarii tratamentului pentru obtinerea unor anumite valori ale DC, cu sau fara asocierea cu tinte de ScVO₂ pentru ameliorarea prognosticului pacientilor cu soc
3. Definirea celei mai bune metode de determinare a DC, daca acesta are un rol in prognostic
4. Evaluarea monitorizarii microcirculatiei si a circulatiei regionale ca obiective terapeutice la pacienti in soc.

BIBLIOGRAFIE

1. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007; 33:575-590.
2. Todd SR, Turner KL, Moore FA. Shock: general. In: Gabrielli A, Layon JA, Yu M (editori) "Civetta, Taylor, & Kirby's: Critical Care", 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009; cap 55.
3. Cheatham ML, Block EFJ, Promes JY et al. Shock: an overview. In: Irwin RS si Rippe JM (editori) "Intensive care medicine". Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 6th edition, 2008, p.1831-1842.
4. Vincent JL. Shock. In: Yearbook in intensive care. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Berlin 2007: 261-267.
5. Cocchi MN, Kimlin E, Walsh M, Donnino MW. Identification and resuscitation of the trauma patient in shock. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2007; 25:623-642.
6. Cinat ME, Hoyt DB. Hemorrhagic shock. In: Gabrielli A, Layon JA, Yu M (editori) "Civetta, Taylor, & Kirby's: Critical Care", 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009; cap 58.
7. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA* 2005;294:448-454.
8. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:344-353.

9. Kohnsaka 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.
10. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007;35:S441-S4448.
11. Ikossi DG, Knudson MM, Morabito DJ, et al. Continuous muscle tissue oxygenation in critically injured patients: A prospective observational study. *J Trauma* 2006; 61:780-788.
12. Chien LC, Lu KJ, Wo CC, et al. Hemodynamic patterns preceding circulatory deterioration and death after trauma. *J Trauma* 2007; 62:928-932.
13. Grissom C, Morris AH, Lanken PN, et al. Association of physical examination with pulmonary artery catheter parameters in acute lung injury. *Crit Care Med* 2009; 37:2720-2726.
14. Vincent JL, Moraine JJ, van der Linden P. Toe temperature versus transcutaneous oxygen tension monitoring during acute circulatory failure. *Intensive Care Med* 1988;14:64-68.
15. Lima A, Jansen TC, van Bommel J, Ince C, Bakker J. The prognostic value of the subjective assessment of peripheral perfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2009; 37:934-938.
16. Kaplan LJ, McPartland K, Santora TA, Trooskin SZ. Start with a subjective assessment of skin temperature to identify hypoperfusion in intensive care unit patients. *J Trauma* 2001;50:620-627.
17. McGee S, Abernethy WB 3rd, Simel DL: The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281:1022-1029.
18. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004; 291:2746-2754.
19. Victorino GP, Battistella FD, Wisner D. Does tachycardia correlate with hypotension after trauma? *J Am Coll Surg* 2001;196:679-684.
20. Brown CV, Velmahos GC, Neville AL, et al. Hemodynamically "stable" patients with peritonitis after penetrating abdominal trauma: identifying those who are bleeding. *Ann Emerg Med* 2005;140:767-772.
21. Kipnis E, Robin E, Vallet B. Refining the tools for early goal-directed therapy in septic shock. JL Vincent (ed), 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009: 205-218.
22. Alberti C, Brun-Buisson C, Chevret S, et al. Systemic inflammatory response and progression to severe sepsis in critically ill infected patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;171:461-468.
23. Edelman DA, White MT, Tyburski JG, et al. Post-traumatic hypotension: should systolic blood pressure of 90-109 mmHg be included? *Shock* 2007;27:134-138.
24. Stern SA, Dronsen SC, Birrer P, et al. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med* 1993;22:155-163.
25. Eastridge BJ, Salinas J, McManus JG, et al. Hypotension begins at 110 mmHg: redefining "hypotension" with data. *J Trauma* 2007;63:291-297.
26. Iakobishvili Z, Hasdai D. Cardiogenic shock: treatment. *Med Clin North Am* 2007;91:713-727.
27. [Carl M](#), [Alms A](#), [Braun J](#), et al. Guidelines for intensive care in cardiac surgery patients: haemodynamic monitoring and cardio-circulatory treatment guidelines of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery and the German Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;55(2):130-48.
28. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005;33:78-786.
29. Jhanji S, Stirling S, Patel N, et al. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1961-1966.
30. Knotzer H, Hasibeder WR. In search of the optimal perfusion pressure - Does the microcirculation give us the answer? *Crit Care Med* 2009;37:2120-2121
31. Marino PL. Hemorrhage and hypovolemia. In: "The ICU book". Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007:211- 232.
32. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med* 1994;331:1105-1109.
33. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007;62:307-310.
34. 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.
35. Parks JK, Elliott AC, Gentilello LM, et al. Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of advanced trauma life support principles in a large national sample. *Am J Surg* 2006;192:7270731.
36. Monnet X, Teboul JL. Volume responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13:549-553.
37. Smith J, Camporota L, Beale R. Monitoring arterial blood pressure and cardiac output using central or peripheral arterial pressure waveforms. Vincent (ed), 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009: 285-296.
38. Pinski MR. Functional hemodynamic monitoring: a personal perspective. JL Vincent (ed), 2009 Yearbook

- of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009, p. 306-310.
39. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327.
 40. Blow O, Magliore L, Claridge JA, et al. The golden hour and the silver day: detection and correction of occult hypoperfusion within 24 hours improves outcome from major trauma. *J Trauma* 1999; 47:964-969.
 41. Cerovic O, Golubovic V, Spec-Marn A, et al. Relationship between injury severity and lactate levels in severely injured patients. *Intensive Care Med* 2003;29:1300-1305.
 42. Marino PL. Acid-base interpretation. In: "The ICU book", Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007:531-546.
 43. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-2240.
 44. Jansen TC, van Bommel J, MD, Woodward R, Mulder PGH, Jan Bakker. Association between blood lactate levels, Sequential Organ Failure Assessment scores, and 28-day mortality during early and late intensive care unit stay: A retrospective observational study. *Crit Care Med* 2009; 37:2369-2374.
 45. Trzeciak S, Dellinger RP, Chansky ME, et al: Serum lactate as a predictor of mortality inpatients with infection. *Intensive Care Med* 2007; 33:970-977.
 46. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670-1677.
 47. Gutierrez G, Comignani P, Huespe L, et al. Central venous to mixed venous blood oxygen and lactate gradients are associated with outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:1662-1668.
 48. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185:485-491.
 49. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, et al. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:1052-1059.
 50. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J, Jansen TC, Bommel JV, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic Health Technology Assessment. *Crit Care Med* 2009; 37:2827-2838.
 51. Paladino L, Sinert R, Wallace D, et al. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation* 2008; 77:363-368.
 52. Martin MJ, FitzSullivan E, Salim A, et al. Discordance between lactate and base deficit in the surgical intensive care unit: which one do you trust? *Am J Surg* 2006;191:625-630.
 53. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572-1578.
 54. Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, et al. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103:249-257.
 55. Varpula M, Karlsson S, Ruokonen E, et al. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med* 2006; 32:1336-1343.
 56. Vallee F, Valet B, Mathe O, et al. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:2218-2225.
 57. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al. The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403-408.
 58. Knotzer H, Hasibeder W. Microcirculatory function monitoring at the bedside—A view from the intensive care. *Physiol Measure* 2007; 28:R65-R86.
 59. De Backer D. Monitoring microcirculation: the next frontier? In: Yearbook in intensive care medicine. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2007, p.301-305.
 60. Poeze M, Solberg BC, Greve JW, Ramsay G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med* 2005; 33:2494-500.
 61. Group TMTCT. Splanchnic hypoperfusion-directed therapies in trauma: a prospective, randomized trial. *Am Surg* 2005; 71:252-260.
 62. Dubin A, Edui VSK, Ince C. Determinants of tissue PCO₂ in shock and sepsis: relationship to the microcirculation. JL Vincent (ed), 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009, p.195-204.
 63. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microvasculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:1825-1831.
 64. Weil MH, Nakagawa Y, Tang W, et al. Sublingual capnometry: a new noninvasive measurement for diagnosis and quantitation of severity of circulatory shock. *Crit Care Med* 1999; 27:1225-1229.
 65. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31:818-822.

66. Ince C. Sidestream dark field (SDF) imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. *Crit Care* 2005;8 [Suppl 1]:P72.
67. Gomez H, Torres A, Zenker S, et al. Use of noninvasive NIRS during a vascular occlusion test to assess dynamic tissue O₂ saturation response. *Intensive Care Med* 2008;34:1600-1607.
68. 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.
69. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006;34:1333-1337.
70. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: A critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121:2000-2008.
71. Monnet X, Teboul JL. Passive leg raising. *Intensive Care Med* 2008; 34:659-663.
72. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006; 34:1402-1407.
73. Jabot J, Teboul JL, Richard C, Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: importance of the postural change. *Intensive Care Med* 2009;35:85-90.
74. Magder S. Central venous pressure monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:219-227.
75. Breukers RM, Trof RJ, Groeneweld ABJ. Cardiac filling volumes and pressures in assessing preload responsiveness during fluid challenge. JL Vincent (ed), 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009: 265-274.
76. Della Rocca G, Costa MG, Spagnesi L. Update on preload indexes: more volume than pressure. In: JL Vincent (ed), 2009 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2009: 275-284.
77. Marini JJ, Leatherman JW. Pulmonary artery occlusion pressure: measurement, significance, and clinical uses. In: Pinsky MR, Payen D (eds). *Functional hemodynamic monitoring*. Springer, Heidelberg, 2005:111-134.
78. Kumar A, Anel R, Bunnell E, et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. *Crit Care Med* 2004;32(3):691-699.
79. Mebazaa A, Gheoghiade M, Piña JL, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 2008;S129.
80. Osman D, Ridet C, Ray P, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64-68.
81. Viellard-Baron A, Slama M, Cholley B, et al. Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution. *Intensive Care Med* 2008; 34(2):243-249.
82. Wiesenack C, Fiegl C, Keyser A, Prasser C, Keyl C. Assessment of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22(9):658-665.
83. Hofer CK, Furrer L, Matter-Ensner S, et al. Volumetric preload measurement by thermodilution: A comparison with transoesophageal echocardiography. *Br J Anaesth* 2005; 94:748-755.
84. Perel A. The physiological basis of arterial pressure variation during positive-pressure ventilation. *Réanimation* 2005;14:162-171.
85. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional hemodynamic parameters including the respiratory systolic variation test and static preload indicators. *Br J Anesth* 2005;95:746-755.
86. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, et al. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 2003; 31:1399-1404.
- 86'. Cavallaro E, Sandroni C, Antonelli M. Functional hemodynamic monitoring and dynamic indices of fluid responsiveness. *Minerva Anesthesiol* 2008; 74:123-135.
87. Vieillard-Baron A, Charron C. Preload responsiveness or right ventricular dysfunction? *Crit Care Med* 2009;37.
88. Charron C, Caille V, Jardin F, et al. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:249-254.
89. de Waal EEC, Rex S, Kruitwagen CLJJ, Kalkman CJ, Buhre WF. Dynamic preload indicators fail to predict fluid responsiveness in open-chest conditions. *Crit Care Med* 2009; 37:510-515.
90. Monnet X, Osman D, Ridet C, Lamia B, Richard C, Teboul JL. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:951-956.
91. de Waal EEC, Wappler F, Buhre WF. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anesthesiol* 2009;22:71-77.
92. Gerhardt MA, Skeechn TM. Monitoring the cardiac surgical patient. In: Hensley FA, Martin DE, Gravlee GP (eds) "A practical approach to cardiac anesthesia" Lippincott Williams & Wilkins, 4th edition, Philadelphia, 2008:104-141

93. Sakka SG, Reinhart K, Weigsheider K, Meier-Hellman A. Comparison of cardiac output and circulatory blood volumes by transpulmonary thermo-dye dilution and transcutaneous indocyanine green measurement in critically ill patients. *Chest* 2002;121:559-65.
94. Ceconi M, Rhodes A, Della Rocca G. From arterial pressures to cardiac output. *JL Vincent* (ed), 2008 Yearbook of intensive care and emergency medicine, Springer-Verlag, Berlin 2008, p. 591-600.
95. Hamzaoui O, Monnet X, Richard C, et al. Effects of changes in vascular tone on the agreement between pulse contour and transpulmonary thermodilution cardiac output measurements within an up to 6-hour calibration-free period. *Crit Care Med* 2008;36:435-440.
96. Goedje O, Friedl R, Hannekum A. Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamically unstable patients. *Med Sci Monit* 2001;7:1344-1350.
97. Schober P, Loer SA, Schwarte LA. Perioperative hemodynamic monitoring with transesophageal Doppler technology. *Anesth Analg* 2009 Aug;109(2):340-353.
98. Sharma J, Bhise M, Singh A, et al. Hemodynamic measurements after cardiac surgery: transesophageal Doppler versus pulmonary artery catheter. *Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:746-750.
99. Poelaert J, Roosens C. Non-invasive haemodynamic monitoring. In: Yearbook in intensive care medicine. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin 2007: 269-285.
100. Sodaliski T, Kutarski A. Impedance cardiography: A valuable method of evaluating haemodynamic parameters. *Cardiol J* 2007;14(2):115-26.
101. Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care* 2005; 9:R771-779.
102. Ospina-Tascón GA, Cordioli RL, Vincent JL. What type of monitoring has been shown to improve outcomes in acutely ill patients? *Intensive Care Med* 2008 34:800-820.
103. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996;276:889-897.
104. Monnet X, Richard C, Teboul JL. The pulmonary artery catheter in critically ill patients. Does it change outcome? *Minerva Anestesiologica* 2004; 70(4):219-24.
105. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *JAMA* 2005; 294:1664-1669.
106. Rhodes A, Cusack RJ, Newman PJ, et al. A randomised, controlled trial of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:256-264.
107. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome - A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(20):2713-2720.
108. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472-477.
109. ARDSnet. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213-2224.
110. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625-1633.
111. Shoemaker WC. Cardiorespiratory patterns of surviving and nonsurviving postoperative patients. *Surg Gynecol Obstet* 1972; 134:810-814.
112. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients. *Chest* 1988; 94:1176-1186.
113. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003;348(1):5-14.
114. 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.
115. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-directed hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-1032.
116. Pinsky MR, Vincent JL. Let us use pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 2005; 33(5): 1119-1122.
117. Boyd O, Bennett D. Enhancement of perioperative tissue perfusion as a therapeutic strategy for major surgery. *New Horiz* 1996; 4:453-465.
118. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30(8):1686-1692.
119. Jain M, Canham M, Upadhyay D, Corbridge T. Variability in interventions with pulmonary artery catheter data. *Intensive Care Med* 2003; 29:2059-2062.
120. Johnston IG, Jane R, Fraser JF, Kruger P, Hickling K. Survey of intensive care nurses' knowledge relating to the pulmonary artery catheter. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32(4):564-8.

121. McIntyre LA, Hebert PC, Fergusson D, et al. A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Critical Care* 2007; 11:R74.
122. Jones A, Kline J. Use of goal-directed therapy for severe sepsis shock in academic emergency departments. *Crit Care Med* 2005; 33:1888-1889.
123. Rivers E. Mixed vs central venous oxygen saturation may not be numerically equal, but both are still clinically useful. *Chest* 2006; 129:507-508.
124. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328:1490-1498.