

Efecto del tono vasomotor sobre los índices dinámicos de precarga. Impacto en la optimización de la reposición con fluidos

Dres. Juan Pablo Bouchacourt*, Juan Carlos Grignola†

RESUMEN

Introducción: el uso de vasoconstrictores puede afectar la capacidad de predecir la respuesta a volumen de los índices dinámicos.

Objetivo: analizar los efectos del tono vasomotor aumentado sobre los índices dinámicos en un modelo de hemorragia.

Métodos: se estudiaron 12 conejos durante normovolemia, luego de extracción de 20% de la volemia (HEM), durante la infusión de fenilefrina (FEN) y luego de la reposición con hidroxietilalmidón (HEA). Se midieron la presión (PAo) y flujo de la aorta (FAo) infradiaphragmática, las presiones venosa central y ventricular izquierda, permitiendo estimar la variación de la presión arterial de pulso (VPP), del volumen sistólico (VVS) y la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI). Se monitorizó la pulsioximetría obteniendo la variación de la onda de pulso oximétrica (VOP) y la variación del índice pletismográfico (VIP). El tono vasomotor fue estimado mediante la resistencia vascular total ($RVT=PAo/FAo$) y la complacencia ($C=SV/PAo$ pulso).

Resultados: durante HEM todos los índices dinámicos aumentaron ($p<0,05$). La FEN determinó un descenso del FAo ($p<0,05$) y un aumento del tono vasomotor ($p<0,05$), seudonormalizando los índices dinámicos. El HEA normalizó el FAo y los índices dinámicos. La PDFVI no se modificó. Hubo correlación significativa entre la VVS y la VPP, VOP y la VIP durante N, HEM y HEA (sin fenilefrina), no habiendo correlación durante la infusión de fenilefrina.

Conclusiones: la fenilefrina redujo los índices dinámicos enmascarando la pérdida de volumen posiblemente por el aumento del tono vasomotor. Este debería considerarse durante la optimización de la reposición con fluidos.

Palabras clave:

ÍNDICES DINÁMICOS DE PRECARGA
VARIACIÓN DE LA PRESIÓN DE PULSO
VARIACIÓN DEL VOLUMEN SISTÓLICO
TONO VASOMOTOR

SUMMARY

Introduction: the use of vasoconstrictors may affect the ability to predict fluid responsiveness of dynamic indicators.

Objective: to analyze the effects of an increased vasomotor tone on dynamic indicators in a model of hemorrhage.

Methods: twelve rabbits were studied during normovolemia, after withdrawal of 20% of blood volume (HEM), during phenylephrine infusion (PHE) and after replacement with hydroxyethyl starch (HES). Measurements of blood pressure and flow of infradiaphragmatic aorta (AoP - AoF), central venous (CVP) and left ventricular (LVP) were performed, thus allowing to estimate the variation of pulse arterial pressure (PAP), of systolic volumen (SVV) and end-distolic pressure of the left ventricle (LVEDP). Pulse oximetry was monitored to obtain the pulse oximetry wave variation (POV) and the plethysmographic variability index (PVI). Vasomotor tone was estimated by calculating the total vascular resistance ($TVR=AoP/AoF$) and compliance ($C=SV/AoP$ pulse).

Results: during HEM there was an increase in all dynamic indicators ($p<0.05$). PHE determined a decrease in the AoF ($p<0.05$) and an increase in the vasomotor tone ($p<0.05$), resulting in a pseudonormalization of the dynamic indicators. The HES normalized the AoF and the dynamic indicators. LVEDP was not modified. There was a significant correlation between the SVV and the PAP, POV and the PVI during N, HEM and HES (without phenylephrine); there was no correlation during phenylephrine infusion.

Conclusions: phenylephrine reduced the dynamic indicators and concealed the volume deficit probably due to an increase of vasomotor tone. This should be taken into account during optimization of fluid replacement.

Key words:

DYNAMIC PRELOAD INDICATORS
VARIATION OF PULSE ARTERIAL PRESSURE
SYSTOLIC VOLUME VARIATION
VASOMOTOR TONE

* Departamento y Cátedra de Anestesiología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

† Departamento de Fisiopatología. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Correspondencia: Juan C. Grignola. Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Avda Italia 2870 Montevideo, Uruguay. Correspondencia: Dr. Juan Carlos Grignola. Correo electrónico: jgrig@fmed.edu.uy

Este trabajo obtuvo el Primer Premio en el XVIII Congreso Uruguayo de Anestesiología

RESUMO

Introdução: o uso de vasoconstritores pode afetar a capacidade de predizer a resposta a volume dos índices dinâmicos.

Objetivo: analisar os efeitos do tônus vasomotor aumentado sobre os índices dinâmicos em um modelo de hemorragia.

Métodos: estudaram-se 12 coelhos durante normovolemia, após a extração de 20% da volemia (HEM), durante a infusão de fenilefrina (FEN) e logo após a reposição com hidroxietilalmidon (HEA). Mediram-se a pressão (PAo) e o fluxo da aorta (FAo) infradiaphragmática, as pressões venosa central e ventricular esquerda (VI), permitindo estimar a variação da pressão arterial do pulso (VPP), do volume sistólico (VVS) e a pressão diastólica final do VI (PDFVI). Monitorizou-se a oximetria de pulso obtendo a variação da onda de pulso oximétrica (VOP) e a variação do índice pletismográfico (VIP). O tônus vasomotor foi estimado mediante a resistência vascular total ($RTV=PAo/FAo$) e a complacência ($C=SV/PAo$ pulso).

Resultados: durante HEM todos os índices dinâmicos aumentaram ($p<0.05$). A FEN determinou um descenso do FAo ($p<0.05$) e um aumento do tônus vasomotor ($p<0.05$), pseudonormalizando os índices dinâmicos. O HEA normalizou o FAo e os índices dinâmicos. O HEA normalizou o FAo e os índices dinâmicos. A PDFVI não se modificou. Houve correlação significativa entre VVS e a VPP, VOP e a VIP durante N, HEM e HEA (sem fenilefrina), não havendo correlação durante a infusão de fenilefrina.

Conclusões: a fenilefrina diminui os índices dinâmicos mascarando a perda do volume possivelmente pelo aumento do tônus vasomotor. Este deveria considerar-se durante a otimização da reposição com fluidos.

Palavras chave: ÍNDICES DINÂMICOS DE PRÉ-CARGA
VARIACÃO DA PRESSÃO DE PULSO
VARIACÃO DO VOLUME SISTÓLICO
TÔNUS VASOMOTOR

INTRODUCCIÓN

La optimización de la reposición de fluidos es una tarea muchas veces difícil en el paciente sometido a una cirugía mayor. Uno de los mayores desafíos en el paciente hemodinámicamente inestable es estimar el estado de la volemia y la capacidad de responder a la administración de volumen, aumentando el gasto cardíaco (GC). Si bien existen diferencias en la literatura acerca del desafío de volumen a realizar (desde 100 ml en 60 segundos hasta 20 ml/kg en 20 minutos) y la definición de respondedor y no respondedor (desde 5% hasta 25% de aumento del volumen sistólico), el propósito inmediato luego de la administración de fluido es incrementar el GC mediante el aumento de la precarga. Mientras que la hipovolemia determina una inadecuada perfusión y disfunción orgánica, la hiperreposición se asocia con un aumento de las complicaciones posoperatorias, au-

mento de la estadía hospitalaria y la mortalidad⁽¹⁻⁵⁾. Ello destaca la importancia de identificar la capacidad de respuesta a la precarga en forma rápida, precisa y con una invasividad mínima, previo a la administración de fluidos en el paciente hemodinámicamente inestable. Los índices dinámicos de precarga basados en la interacción corazón-pulmón durante la ventilación mecánica han demostrado ser buenos predictores de la respuesta a la administración de fluidos. Estos índices reflejan los cambios del volumen sistólico inducidos por la presión intratorácica positiva, resultando en cambios en la onda de pulso. Cuando el corazón se encuentra en la porción ascendente de la curva de Frank-Starling, la variación de la onda de pulso es mayor, siendo el paciente respondedor; mientras que si se encuentra en la porción plana, la variación es menor y, por lo tanto, el paciente no mejorará su GC con la administración de fluidos. Dentro de los índices dinámicos se destacan la variación del volumen sistólico (VVS) y los índices de presión relacionados, y dentro de estos los invasivos como la variación de la presión de pulso (VPP) y los no invasivos como la variación del índice pletismográfico (VIP) y la variación de la onda de pulso pletismográfica (VOP). Se ha demostrado que estos índices poseen un alto valor predictivo a la respuesta de volumen, habiéndose propuesto un valor de 12-13% de variación para identificar al paciente como respondedor⁽⁶⁻⁸⁾. Recientemente se ha sugerido que el uso de vasoconstritores puede afectar la habilidad de estos índices en predecir la respuesta al volumen^(9,10). Las catecolaminas, al aumentar el tono vasomotor y redistribuir la sangre del árbol vascular, modificarían los índices dinámicos e interferirían con la predicción a la respuesta de volumen. El objetivo del presente trabajo es analizar los efectos del aumento del tono vasomotor sobre los índices dinámicos de precarga en un modelo experimental de hemorragia.

MÉTODOS

Este trabajo fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA, Facultad de Medicina, Universidad de la República -<http://www.chea.udelar.edu.uy/>). Se siguieron todos los protocolos de cuidado y manejo de los animales de experimentación (NIH Publication N° 85-23, revised 1996).

INSTRUMENTACIÓN ANIMAL

Se estudiaron 12 conejos hembras New Zealand (2,5 ± 0,5 kg). Previo al ingreso al laboratorio fueron premedicados con acepromazina (0,3 mg/kg i.m.) y meperidina (10 mg/kg i.m.). La inducción anestésica se

realizó con un bolo de midazolam (0,5 mg/kg) por una vía venosa auricular. Luego de esto se realizó una traqueostomía, se colocó un tubo endotraqueal (DI 2,5 mm) y se comenzó con la ventilación mecánica (Amadeus Hamilton Medical AG, Switzerland). Los animales fueron ventilados en el modo Controlada (V_c 9 ml/kg, PEEP 5 cmH₂O, frecuencia respiratoria 40 ± 8 rpm y con una FiO₂ de 60%). Con el objetivo de mantener la normocapnia se monitorizó el EtCO₂ (Datex Inst Corp CD-200-43-00, Helsinki, Finland) y se realizaron gasometrías seriadas (ABL520, Radiometer, Denmark). El mantenimiento de la anestesia se realizó mediante la infusión continua de midazolam (0,5-1 mg/kg/h) y bromuro de rocuronio (0,6 mg/kg/h) para evitar la ventilación espontánea. Se administró una solución salina intravenosa (NaCl 0,9%, 7 ml/kg/min) para el mantenimiento basal y se mantuvo la normotermia con una manta térmica. Se colocó una catéter venoso central triple lumen 4,5F (Pediatric Multicath 3-Vygon) en la vena yugular izquierda para medida de la presión venosa central, extracción de sangre e infusión de drogas. Se colocó un catéter 20G en el ventrículo izquierdo (VI) a través de la carótida derecha para medir la presión ventricular izquierda. Se colocó un sensor de flujo Doppler perivascular a través de una lumbotomía izquierda el que permitió medir en forma continua el flujo aórtico infradiafragmático (FAo) a través de un flujímetro Doppler (model T101, Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, USA). Se monitorizó la presión aórtica (PAo) mediante un catéter 20G colocado desde la arteria femoral izquierda, cuyo extremo distal se avanzó hasta el mismo nivel que el sensor de flujo.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Una vez finalizada la instrumentación los animales fueron estabilizados por 30 minutos. Los registros basales, incluyendo las variables mencionadas se obtuvieron en normovolemia (N) y luego de la extracción progresiva del 20% de la volemia (HEM). Luego de la hemorragia, se aumentó el tono vasomotor mediante la infusión i/v de fenilefrina (FEN) obteniéndose un nuevo conjunto de medidas de las variables mencionadas. El objetivo de la misma fue aumentar el tono vasomotor manteniendo constante la presión arterial media (análisis isobárico). Concluida la infusión de fenilefrina se dejaron 30 min hasta regresar a la situación previa. Posteriormente, se realizó la infusión de hidroxietilalmidón 6% (HEA), reponiendo un volumen similar a la sangre extraída. Una vez finalizado el experimento los animales fueron sacrificados mediante la profundización del plano anestésico y la infusión de cloruro de potasio.

REGISTRO DE DATOS Y ANÁLISIS

Todas la señales fueron registradas en tiempo real y almacenadas en forma digital (SAMAY M16). Los registros hemodinámicos fueron obtenidos al final de la espiración y con el ventilador apagado (figura 1). El volumen sistólico (VS) se obtuvo por la integral de la porción sistólica del flujo aórtico. El tono vasomotor se estimó mediante la resistencia vascular total ($RVT = PAo \text{ media} / FAo$) y la capacitancia arterial ($C = SV / PAo \text{ pulso}$). La precarga del VI se estimó mediante la presión diastólica final (PDFVI). La VPP, VVS y la VOP fueron calculados *off-line* a partir del análisis de tres ciclos respiratorios consecutivos. Los índices dinámicos de precarga se definen por la diferencia relativa entre el máximo y el mínimo de la presión arterial (PPV), del volumen sistólico (VVS) y de la onda de pulso registrada en el pletismógrafo (VOP):

$$100 \times (Q_{\max} - Q_{\min}) / [(Q_{\max} + Q_{\min}) / 2]$$

donde Q= presión de pulso (PP), VS, onda de pulso para VPP, VVS y VOP respectivamente. Tanto el índice de perfusión (IP) como la VIP fueron obtenidos automáticamente y en forma continua mediante el análisis de la onda pletismográfica (LNOP newborn, Masimo Corp). El valor del IP se genera mediante la proporción de absorción de la luz roja e infrarroja. La división de la fracción pulsátil (AC, causada por el flujo sanguíneo) y la fracción no-pulsátil (DC, afectada por la piel y tejidos vecinos) de la luz roja e infrarroja se resume en la siguiente fórmula:

$$IP = (AC/DC) \times 100 (\%).$$

VIP es la medida de los cambios dinámicos del IP durante el ciclo respiratorio, $VIP = (IP_{\max} - IP_{\min}) / IP_{\max}$, y es estimado por el equipo (Rainbow 7, LNOP newborn, Massimo Corp) en un determinado intervalo de tiempo que incluye varios ciclos respiratorios.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La normalidad de la muestra fue analizada con el test de Kolmogorov-Smirnov. Los datos se expresan en media \pm desvío estándar. Para el análisis de los índices dinámicos en las diferentes condiciones experimentales se utilizó el análisis de varianza para medidas repetidas (ANOVA) y se utilizó el test de Bonferroni como *post-hoc*. Se analizó la relación entre la VVS y sus surrogantes (VPP, VOP y VIP) mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizó como software de análisis estadístico el SPSS 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) y se consideró una $p < 0.05$ como significativa.

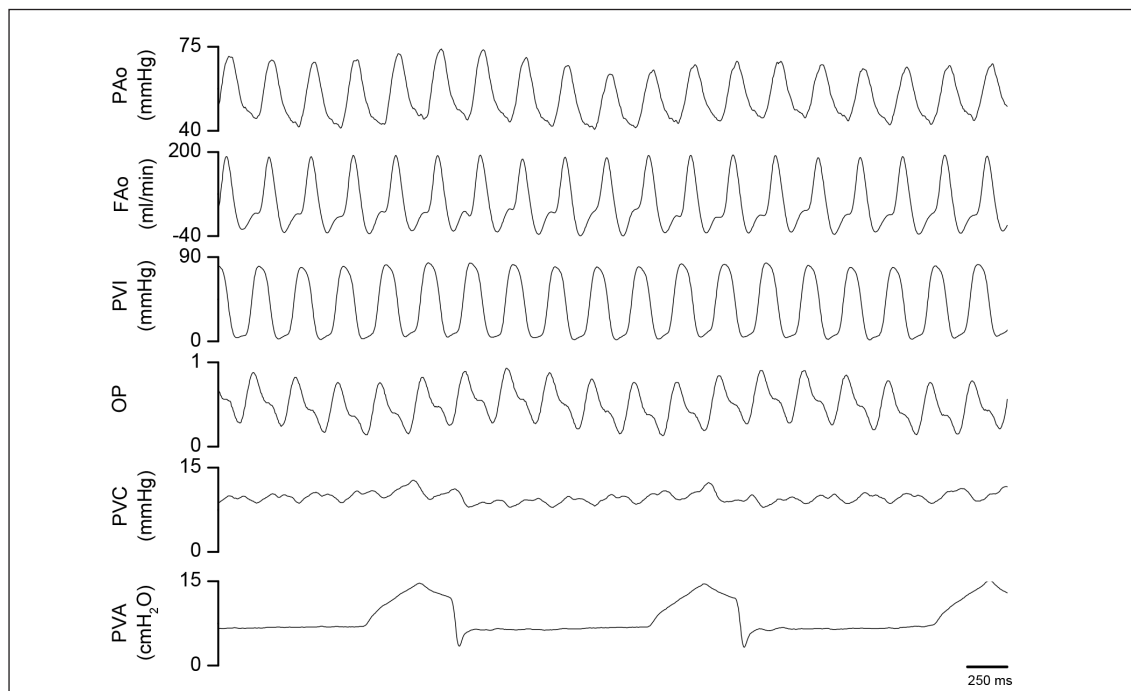


Figura 1. Registro representativo de las diferentes variables hemodinámicas de un conejo sometido a hemorragia progresiva. PAo y FAo: presión y flujo aórticos, PVC: presión venosa central, PVI: presión ventricular izquierda, OP: onda pletismográfica, Pva: presión de la vía aérea.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los cambios hemodinámicos que ocurren durante la hemorragia, la infusión de fenilefrina y la reposición con hidroxietilalmidón. El promedio de extracción de sangre fue de 33 ± 7 ml, ≈ 15 ml/kg y la dosis promedio de infusión de fenilefrina fue de 15 ± 2 $\mu\text{g/kg/min}$. Durante HEM se produjo un descenso del FAo ($p < 0,05$). La infusión de fenilefrina determinó un aumento del tono vasomotor, evidenciado por un aumento de RVT ($p < 0,05$) y disminución de la C, acompañado de un mayor descenso del FAo y del VS ($p < 0,05$). La presión arterial aórtica media (PAoM), la presión aórtica de pulso (PAoP), la presión venosa central (PVC) y la PDFVI no sufrieron modificaciones significativas. Durante HEA se produjo un aumento del FAo, del VS y de la PVC, con un descenso de las RVT ($p < 0,05$). La VPP, VVS, VIP y VOP aumentaron durante HEM ($p < 0,05$) (figura 2). Sin embargo, tanto durante FEN como luego de la reposición con HEA, disminuyeron alcanzando los valores basales en N ($p < 0,05$) (figura 2). Se obtuvo una correlación significativa entre la VVS y la VPP, VOP y la VIP durante N, HEM y HEA (sin fenilefrina) ($r^2 \geq 0,5$) (figura 3 a,b). Sin embargo, no hubo correlación durante la infusión de fenilefrina (figura 3 c,d). En cuatro conejos no se pudo obtener la VIP durante la infusión de fenilefrina.

DISCUSIÓN

Se analizaron los efectos del cambio del volumen sanguíneo intravascular y del tono vasomotor sobre los índices dinámicos de precarga en un modelo experimental de hemorragia en conejos. Tanto la infusión de FEN como la reposición con HEA normalizaron el valor de los índices dinámicos de precarga. No obstante, mientras que sin FEN (N, HEM y HEA) la VVS se correlacionó con los índices surrogantes de presión (tanto invasivo [VPP], como no invasivos [VOP, VIP]), la infusión de FEN determinó la pérdida de dicha correlación, probablemente secundario al aumento del tono vasomotor. A la fecha existen datos insuficientes y contradictorios acerca del efecto de la terapia con drogas vasoconstrictoras sobre los índices dinámicos de precarga, tanto en condiciones experimentales controladas como en el escenario clínico. Noura y colaboradores⁽⁹⁾ demostraron que la infusión de noradrenalina determina un aumento significativo del GC y del VS durante la hipovolemia severa concomitantemente con un descenso de la VPP y de la variación de la presión sistólica. Los autores proponen al desplazamiento de sangre desde sector venoso (reservorio) a la circulación como mecanismo fisiopatológico. Ello está de acuerdo con los datos presentados por Renner y colaboradores⁽¹⁰⁾ en un modelo animal hemorrágico. Sin embargo, dado que el volumen diastólico final global (PiCCO) permaneció incambiado, ellos proponen

Tabla 1. Datos hemodinámicos de los diferentes condiciones experimentales

	N	HEM	FEN	HEA
PAoM (mm Hg)	76±16	77±16	82±13	73±10
FAo (ml. min ⁻¹)	71±18	47±7*	39±10*	68±25 [†]
VS (ml)	0,33±0,06	0,24±0,08	0,19±0,05*	0,33±0,10 [†]
Fc (bpm)	208±30	217±33	201±21	202±31
PAoP (mm Hg)	38±10	33±13	38±13	34±12
PVC (mm Hg)	4,5±2,2	2,8±1,4	4,1±1,3	6,7±2,5 [‡]
PDFVI (mm Hg)	4,7±5,7	5,1±4,7	4,2±4,2	7,1±3,1
RVT (mm Hg.ml ⁻¹ .min ⁻¹)	1,1±0,3	1,6±0,5	2,2±0,6* [‡]	1,3±0,5 [†]
C (ml.mm Hg ⁻¹) × 10 ⁻³	9,7±1,9	8,4±2,4	5,8±3,1	9,9±5,0 [†]

PAoM: presión aórtica media, FAo: flujo aórtico, VS: volumen sistólico, Fc: frecuencia cardíaca, PAoP: presión aórtica de pulso, PVC: presión venosa central, PDFVI: presión diastólica final del ventrículo izquierdo, RVT: resistencia vascular total, C: capacitancia. * p<0,05 vs N, † p<0,05 vs FEN, ‡ p<0,05 vs HEM.

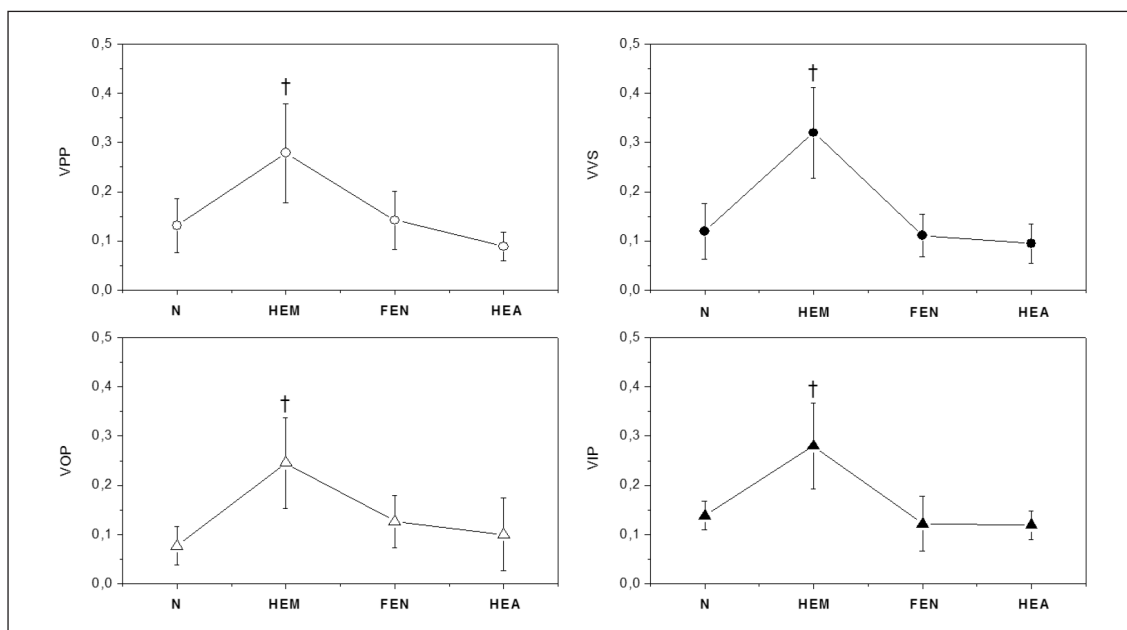


Figura 2. Índices dinámicos de precarga durante normovolemia (N), hemorragia (HEM), infusión de fenilefrina (FEN) y reposición con hidroxietilalmidón (HEA). († p<0,05 vs N, FEN y HEA)

que la noradrenalina actuaría por un mecanismo diferente al desplazamiento de sangre intravascular. En un modelo eurolémico de cerdos ventilados, Kubitz y colaboradores⁽¹¹⁾ mostraron que tanto la VPP como la variación de la presión sistólica se correlacionaron con la VVS (flujímetro Doppler aórtico). Sin embargo, los coeficientes de correlación disminuyeron significativamente durante la infusión de

fenilefrina. En el escenario clínico, Biais y colaboradores⁽¹²⁾ sugirieron que la noradrenalina afecta la habilidad de la VIP para predecir una VPP > 13% en pacientes críticos alterando la correlación entre la VIP y la VPP. Sakka y colaboradores⁽¹³⁾ demostraron en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que el aumento de la presión arterial reduce significativamente la VVS, sin cambios en la variación de la pre-

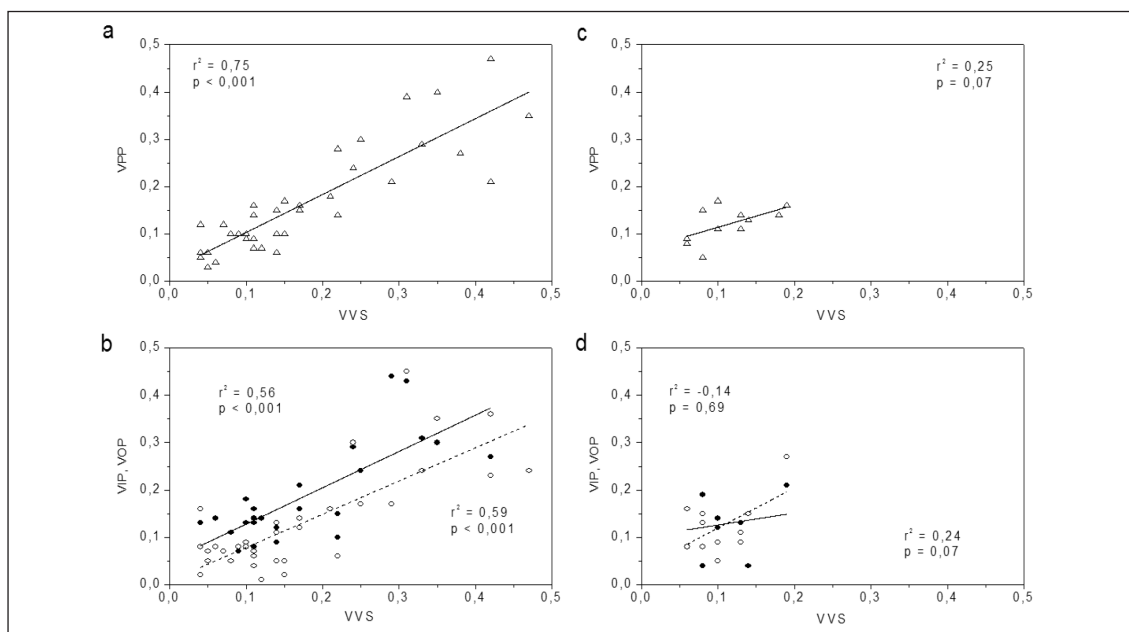


Figura 3. Regresión lineal de Pearson entre la variación del volumen sistólico (VVS) y la variación de la presión de pulso (VPP), la variación de la onda pletismográfica (VOP) y la variación del índice pletismográfico (VIP) sin fenilefrina (N, HEM y HEA) (a,b) y durante la infusión de fenilefrina (c,d)

sión sistólica. Wajima y colaboradores⁽¹⁴⁾, hallaron que en pacientes coordinados para someterse a cirugía electiva, la inducción de hipertensión (FEN) disminuía la VVS, en tanto que la hipotensión inducida (nitroglicerina) aumentaba la VVS. Por el contrario, Hadian y colaboradores⁽¹⁵⁾ propusieron que tanto la VVS y la VPP pueden ser utilizados como guía en la reposición de fluidos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que recibieron fármacos vasoactivos. La presencia simultánea de los efectos directos sobre la rigidez arterial y los efectos indirectos de la presión arterial sobre las propiedades viscoelásticas de la pared arterial durante la terapia con drogas vasoactivas, sumado al efecto sobre la contractilidad cardíaca en los casos del uso de α_1 y β_1 agonistas (noradrenalina), podrían explicar estos datos contradictorios. En el presente estudio se demuestra que la fenilefrina (α_1 -agonista selectivo) induce la “pseudonormalización” de todos los índices dinámicos de precarga luego de producida hemorragia, secundaria a un aumento del tono vasomotor predominante (aumento de la RVT y descenso de la C). El análisis isobárico (PAo media similar), evita el efecto indirecto de la PAo sobre la rigidez arterial. Si bien los agentes α_1 -agonistas tienen la posibilidad tanto de aumentar (reduciendo la complacencia venosa y aumentando la precarga) como de disminuir (a través del aumento de la resistencia venosa) el GC, en general ambos efectos se anulan uno a otro⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La ausencia de cambios significativos en la PDFVI permitiría apoyar un aumento predominante del tono vasomotor.

Al igual que Monnet y colaboradores⁽¹⁹⁾ la señal pletismográfica que permite el registro del VIP, no pudo ser obtenida en una proporción significativa de animales (30%). La onda pletismográfica es generada por los cambios del volumen sanguíneo en los vasos tisulares que son iluminados mediante luz roja e infrarroja. Hipotetizando que la amplitud de la señal esté directamente relacionada con el VS, algunos autores han propuesto estimar la VVS mediante la variación respiratoria del pulso pletismográfico. El VS no es el único determinante de la amplitud de la onda pletismográfica, sino que tanto la distensibilidad arterial como venosa también ejercen influencia sobre la misma. Los vasopresores pueden empeorar la relación entre el VS y el pulso pletismográfico debido a su impacto sobre la compliance de los vasos arteriales y venosos. Probablemente la vasoconstricción generada por la infusión de fenilefrina determine el amortiguamiento de la curva pletismográfica, aboliendo la correlación entre los índices no invasivos (sobre todo el VIP) y la VVS.

CONCLUSIONES

La fenilefrina redujo significativamente todos los índices dinámicos enmascarando la pérdida real de volumen posiblemente por el aumento del tono vasomotor. Tanto la RVT como la C, expresión del tono vasomotor, deberían considerarse durante la optimización de la reposición con fluidos. La pérdida de correlación entre la VVS y sus

surrogantes permitiría diferenciar la seudonormalización de los índices secundario a la infusión de fenilefrina, de la normalización verdadera de los mismos dada por la reposición con HEA. Probablemente la capacidad predictiva del VIP sea menos segura que la de los índices dinámicos invasivos (VVS y VPP) durante el uso de vasopresores.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Boyd JH, Forbes J, Nakada T, et al.** Fluid resuscitation in septic shock: A positive fluid balance and elevated central venous pressure increase mortality. *Crit Care Med* 39:259-265, 2011.
2. **de-Madaria E, Soler-Sala G, Sanchez-Paya J, et al.** Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: A prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 106:1843-1850, 2011.
3. **Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, et al.** Review of a large clinical series: Association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: A retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med* 24:35-46, 2009.
4. **Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H.** "Liberal" versus "restrictive" perioperative fluid therapy—A critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 53:843-851, 2009.
5. **Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al.** Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483-2495, 2011.
6. **Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL.** 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.
7. **Michard F, Teboul JL.** Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002, 121:2000-2008.
8. **Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A.** Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001, 92:984-989.
9. **Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, Besbes L, Boukef R, Mohamed B, Abroug F.** Effects of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2339-2343.
10. **Renner J, Meybohm P, Hanss R, Gruenewald M, Scholz J, Bein B.** Effects of norepinephrine on dynamic variables of fluid responsiveness during hemorrhage and after resuscitation in a pediatric porcine model. *Pediatric Anesthesia* 2009;19:688-694.
11. **Kubitz JC, Forkl S, Annecke T, Kronas N, Goetz AE, Reuter DA.** Systolic pressure variation and pulse pressure variation during modifications of arterial pressure. *Int Care Med* 2008;34:1520-152.
12. **Biais M, Cottenceau V, Petit L, Masson F, Cocharand J-F, Sztark F.** Impact of norepinephrine on the relationship between pleth variability index and pulse pressure variations in ICU adult patients. *Crit Care* 2011;15:R168.
13. **Sakka SG, Becher L, Kozieras J, van Hout N.** Effects of changes in blood pressure and airway pressures on parameters of fluid responsiveness. *Eur J Anaesth* 2009;26:322-327.
14. **Wajima Z, Shiga T, Imanaga K, Inoue T.** Do induced hypertension and hypotension affect stroke volume variation in man?. *J Clin Anesth* 2012; 24:207-11.
15. **Hadian M, Severyn DA, Pinsky MR.** The effects of vasoactive drugs on pulse pressure and stroke volume variation in postoperative ventilated patients. *J Crit Care* 2011;26:328.e1-e8.
16. **Thiele RH, Nemergut EC, Lynch III C.** The physiologic implications of isolated alpha1 adrenergic stimulation. *Anesth Analg* 2011; 113:284-96.
17. **Magder S.** Phenylephrine and tangible bias. *Anesth Analg* 2011; 113:211-213.
18. **Magder S.** Bench-to bedside review: an approach to hemodynamic monitoring-Guyton at the bedside. *Crit Care* 2012; 16:236
19. **Monnet X, Guérin L, Jozwiak M, Bataille A, Julien F, Richard C, Teboul JL.** Pleth variability index is a weak predictor of fluid responsiveness in patients receiving norepinephrine. *Br J Anaesth* 2013;110:207-13.