

Ghiduri de monitorizare hemodinamica in soc

Daniela Filipescu¹

297

Introducere

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 implica microcirculatie inadecvata sustinerii nevoilor si determina disoxie tisulara (2).

Perfuzia poate fi scazuta sistemic (hipotensiune arteriala) sau doar regional (maldistributie), dar rezultatul este acelasi: aportul este inadecvat cererii metabolismului celular (1). Scaderea perfuziei la nivelul unui organ conduce la hipoxie tisulara, metabolism anaerob, activarea cascadei inflamatiei si, in final, la 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 (3) (tabelul 1). Socul hipovolemic este cea mai comuna forma. La randul sau este clasificat in 4 clase in functie de pierderea de volum (4) (tabelul 2). Hipovolemia poate fi datorata hemoragiei sau altor pierderi de fluide.

In socul obstructiv, hipoperfuzia sistematica este datorata unei obstructii mecanice a fluxului de sange spre periferie (1). In socul cardiogen defectul primar este al functiei de pompa a inimii, cel mai frecvent datorat infarctului miocardic acut de ventricul stang (VS) (5). In acest caz, prezenta socului semnifica pierderea a 40% din functia contractila a VS. Socul cardiogen apare in 6-9% din cazurile de infarct miocardic acut (6).

Socul distributiv se caracterizeaza printr-un tablou hiperdinamic (debit

¹ Sectia de Anestezie si Terapie Intensiva Cardiaca, Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. Dr. C.C. Iliescu", Sos. Fundeni 256 sector 2, Bucuresti 022328
E-mail: danielafilipescu@b.astral.ro, Telefon 0744321011

cardiac crescut, hipotensiune arteriala) (3). Cel mai frecvent este datorat sepsisului. Socul septic are o incidenta in sectiile de terapie intensiva (TI) de 6.3-1.7%, fiind in crestere in ultimii ani (2,7). El poate sa apara si asociat altor forme de soc (8). Astfel, in studiul SHOCK, 18% din cei cu soc cardiogen au dezvoltat si sepsis (9). De altfel, tabloul initial al socului cardiogen este in schimbare, cu prezenta frecventa a vasodilatatiei anormale, datorata activarii cascadei proinflamatorii (10).

Tabelul 1. Forme de soc (1, 8)

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

In unele forme de soc, in special septic, hipoperfuzia nu este suficienta pentru a explica disfunctia celulara, fiind implicate disfunctia mitocondriala si alte mecanisme (11).

Strategia in soc cuprinde diagnosticul rapid, identificarea etiologiei si terapia tintita pentru inversarea hipoperfuziei (8).

Tabelul 2. Clase de soc hipovolemic (4)

Parametru	Clasa I	Clasa II	Clasa III	Clasa IV
Clinic	fara modificari	modificari ortostatice ale tensiunii arteriale si frecventei cardiace hipoperfuzie splahnica	soc hipovolemic	soc cu potential ireversibil
Pierdere de sange	<750 ml	750- 1500 ml	1500 - 2000 ml	>2000 ml
Scaderea volemiei	< 15%	15-30%	30-40%	> 40%
Frecventa cardiaca	< 100/min	> 100/min	> 120/min	> 140/min
TA in 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

Monitorizarea hemodinamica in soc

1. Diagnosticul hipoperfuziei

Definitia socului este centrata pe perfuzia tisulara inadecvata. Din pacate, mai ales in stadiile initiale ale socului, detectarea hipoperfuziei este dificila deoarece mecanismele fiziologice compensatorii tind sa previna colapsul vascular. De aceea, mai mult decat in alte sindroame intalnite in TI, monitorizarea fiziologica este esentiala. Indicatorii hipoperfuziei sunt sintetizati in tabelul 3. Cel mai frecvent utilizati sunt: hipotensiunea arteriala, umplerea capilara si modificarile de temperatura ale pielii sau extremitatilor (2). 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, are riscuri mici si poate furniza informatii importante (2). Absenta unor semne clinice de soc nu exclude insa existenta acestuia (12).

Tabelul 3. Indicatori ai hipoperfuziei (modificat dupa 1, 8)

Monitorizare	Indicatori
Examen fizic	Piele rece, cleioasa Modificarea starii de constienta (anxietate, confuzie, letargie, obnubilare, coma) Timp de umplere capilara prelungit
Semne vitale	Pot fi initial normale Tahicardie, bradicardie Hipotensiune Tahipnee Hipotermie Index de soc (frecventa/presiune) > 0,9 Scaderea debitului urinar
Markeri metabolici	Acidoza metabolica Lactat crescut Deficit de baze crescut

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.

Frecventa cardiaca este de obicei modificata in soc, adesea in sens crescator. Tahicardia reflecta de obicei pierderea de volum intravascular si reprezinta un mecanism compensator care intervine pentru mentinerea debitului cardiac (DC) (1). 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 pot sa nu prezinte tahicardie (13). Pacientii cu hipovolemie pot prezenta chiar o bradicardie relativa datorita cresterii paradoxale a tonusului parasimpatic, varstei inaintate sau medicatiei betablocante (14). Prezenta bradicardiei la un pacient in soc este un semn de gravitate care necesita interventie rapida (1).

Hipotensiunea arteriala a fost intotdeauna un element de diagnostic al socului. Ea poate fi datorata hipovolemiei, scaderii contractilitatii miocardice sau vasodilatatiei (1). Cu toate acestea, nu sunt date suficiente care sa sustina un anumit nivel al presiunii arteriale ca fiind patologic. Hipotensiunea este arbitrar definita ca o valoare a presiunii arteriale sistolice (PAS) < 90 mmHg (8). Recent, s-a aratat insa ca pacientii traumatizati, cu valori intre 91 si 109 mmHg, au mortalitate crescuta si, in prezent, se considera ca pragul de 109 mmHg ar fi mai adecvat pentru definirea socului (15). In plus, la cei cu traumatisme inchise, PAS mai mica de 95 de mmHg nu este un parametru sensibil pentru hemoragie (16). Sensibilitatea pentru pierderea moderata de sange este 13 % iar pentru cea importanta de doar 33%.

In socul cardiogen, nu a fost investigat nivelul optim al presiunii arteriale, dar se recomanda mentinerea PAS > 100 mmHg (17). In socul septic, o presiune arteriala medie (PAM) > 65 mmHg pare sa fie suficienta in majoritatea cazurilor (18).

Pe de alta parte, valoarea presiunii arteriale 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) (19), intarziata (20) sau precoce-masiva cu produse de sange (21), trebuie aleasa in functie de gravitatea cazului (8). Este cunoscut ca la pacientii cu trauma si leziuni penetrante se recomanda tolerarea hipotensiunii si evitarea resuscitarii volemice agresive pana la oprirea chirurgicala a sangerarii (20).

Revenirea presiunii arteriale la normal nu este echivalenta cu corectarea maldistributiei din organele vitale, care poate persista (soc criptic) iar neomogenitatile microcirculatiei joaca un rol crucial in dezvoltarea disfunctiilor de organ (22).

Absenta hipotensiunii nu exclude diagnosticul de soc (8). Astfel, in studiul lui Rivers si colab. (23) pacientii aveau presiune normala dar semne clare de soc, atat in lotul control, cat si in cel de tratament. In schimb, prezenta hipotensiunii semnifica starea de soc decompensat si este definitorie in clasificarea hemoragiei (tabelul 2). In socul hemoragic, hipotensiunea arteriala anunta o mortalitate de peste 50 % (24). Se considera chiar ca hipotensiunea arteriala este un semn tardiv al socului si ca ea este precedata de hipo-

perfuzie tisulara (25). 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 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 (2).

Intre presiunea arteriala masurata direct si indirect exista diferente, mai ales in conditii de rezistenta vasculara crescuta (26) insa, desi acuratetea masuratorilor indirecte este mai mica in soc, ele sunt acceptate in fazele initiale ale evaluarii (2). Deoarece PAS si presiunea arteriala diastolica (PAD) pot varia in functie de tehnica de masurare, se recomanda utilizarea PAM ([PAM = PAS+ 2PAD]:3) (1).

Indexul de soc se refera la raportul intre frecventa cardiaca si PAS si poate identifica pacienti cu hipoperfuzie (8). Valoarea acestui raport in comparatie cu semnele clasice este controversata, nefiind dovedita in studii prospective.

Temperatura pielii poate indica hipoperfuzia si are valoare prognostica (27), insa valoarea predictiva pozitiva a unei temperaturi scazute este mica (28). Valoarea predictiva negativa este mai buna (92%) si poate fi imbunatatita prin adaugarea valorii scazute a bicarbonatului.

Debitul urinar scazut (oliguria) este un semn precoce de perfuzie inadecvata la nivel tisular (1). 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 (8). 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 TI (1). Ea reprezinta un indicator global de oxigenare si in acelasi timp o tinta terapeutica in resuscitare.

Parametrii fiziologici conventionali prezentati sunt markeri insensibili ai alterarilor fluxului microcirculator si tisular (2). Astfel, alterarea semnelor vitale poate semnifica prezenta socului insa absenta modificarilor nu exclude **hipoperfuzia oculta** (29).

Hipoperfuzia oculta este definita ca hipoperfuzia tisulara si de organ in prezenta unor semne vitale cvasi-normale (8). Ea poate fi evidentiata printr-un examen fizic atent si prin **evaluarea markerilor metabolici ai hipoperfuziei tisulare** (8). Acestia cuprind: scaderea bicarbonatului, acidoza lactica si deficitul de baze. Ei au avantajul ca se pot determina la patul bolnavului,

ca și semnele vitale (30). Gradul și durata creșterii acidului lactic, scaderii pH-ului și deficitului de baze se corelează cu apariția disfuncțiilor de organ și prognosticul prost al pacienților (31, 32).

Acidoza lactică poate indica hipoperfuzia tisulară chiar și atunci când semnele vitale sunt normale (8). Perfuzia inadecvată și transportul insuficient de oxigen induc glicoliza anaerobă și generare de lactat și ioni de hidrogen care ajung în circulație și determină acidemie (33).

Nivelul acidului lactic în soc este asociat hipoxiei tisulare, dar el nu reflectă numai producția crescută și metabolizarea inadecvată sau alți factori (34). Similar, pH-ul scăzut și deficitul de baze pot avea și cauze non-hipoxice (1). Ele reprezintă însă surrogate acceptabile ale perfuziei inadecvate în soc și reducerea lactatului și corectarea acidozei semnifică restaurarea fluxului corect (29) și pot fi utilizate în aprecierea severității socului și a răspunsului la tratament (35). Astfel, necorectarea lactatului în cursul tratamentului este un factor de prognostic important, fiind corelată cu creșterea morbidității și mortalității (36). Cu toate acestea, există un singur studiu controlat-randomitizat care a introdus corectarea nivelului lactatului în algoritmul de tratament (37). Acesta a arătat că îmbunătățirea transportului de oxigen s-a corelat cu scăderea morbidității și a șederii în spital post chirurgie cardiacă, indiferent de nivelul lactatului.

Există și situații de hipoperfuzie fără lactatemie sau situații de creștere a nivelului lactatului fără hipoperfuzie (convulsii, detresa respiratorie, diverse medicații, deficit de tiamină, cetoacidoză) ceea ce limitează valoarea lactatului ca marker metabolic al socului (8).

Deficitul de baze este un alt parametru util în monitorizarea socului. În acidozele induse de hipoperfuzie, deficitul de baze reflectă cantitatea de baze necesară pentru a aduce 1 l de sânge total la un pH normal, în condiții de PaO_2 , PaCO_2 și temperatură normale (8). Valoarea predictivă a deficitului de baze în soc este mai mică decât a lactatului, între cei 2 parametri existând discordanțe în aproximativ o treime din cazuri (38). În plus, deficitul de baze poate fi crescut în diverse alte patologii care pot fi concomitente socului (insuficiența renală cronică, boala pulmonară cronică etc) (19).

Cu toate aceste limite, nivelul acidului lactic și deficitul de baze sunt în prezent cei mai buni markeri metabolici ai hipoperfuziei (8).

Alți biomarkeri. Socul este asociat cu inflamația sistemică, fie datorită agresiunii primare (infecție, soc septic) fie datorită răspunsului secundar la hemoragie, hipovolemie sau leziune tisulară severă (3). Toți pacienții cu soc au în sânge: leucocitoză, reactanți de fază acută (proteina C reactivă), mediatori ai inflamației (citokine, chemokine), biomarkeri (receptori solubili ai

citokinelor, molecule de adeziune, precursori ai calcitoninei), dar in cantitati diferite, in functie de soc (2). Astfel, in socul septic, nivelele markerilor inflamatiei (TNF, IL-6, precursori de calcitonina) sunt mai crescute decat in socul hemoragic sau cardiogen si cresterea unora se coreleaza cu mortalitatea (30). In socul cardiogen nivelele de IL-6 sunt ridicate, dar cele de TNF sunt mai joase decat in socul septic sau hemoragic (40). Desi rolul markerilor inflamatiei in soc este bine studiat, nu exista date care sa sustina determinarea acestora ca biomarkeri in diagnostic si stadializare.

Peptidul natriuretic de tip B (BNP) este un marker al insuficientei cardiace (41). Concentratiile sale sunt frecvent crescute la pacientii critici si au valoare predictiva, insa ele nu se pot substitui monitorizarii hemodinamice obisnuite (42).

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 (2). 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 (2)

Macroscopice	Microscopice
Tonometria Capnometria sublinguala Fluxometria cu laser Doppler Clearance-ul verdei de indocianina Metabolismul lidocainei	Polarizarea ortogonala spectrala Vizualizarea campurilor intunecate Microscopia intravitala Spectroscopia in infrarosu

Tonometria gastrica s-a dovedit a avea valoare prognostica la pacienti critici (43,44), dar tehnica nu este inca standardizata. Studiile prospective nu sustin vreun beneficiu al resuscitarii ghidate de aceste masuratori (45) si utilizarea sa de rutina nu este recomandata (2). Capnografia sublinguala este tehnic mai simpla, ieftina si noninvaziva (3). Ea se coreleaza cu tonometria gastrica (Marik) si este utila in triajul pacientilor cu soc (47). Tehnicile mai noi de vizualizare a microcirculatiei (48) dau posibilitatea studierii directe, la patul bolnavului a tulburarilor microcirculatiei in soc si a efectelor diverselor terapii (49), insa valoarea lor in imbunatatirea prognosticului ramane de dovedit. Folosind polarizarea spectrala ortogonala s-a dovedit insa ca supravietuirii starilor de soc au perfuzia capilara restabilita rapid (50).

2. Inversarea hipoperfuziei

La cei mai multi pacienti, resuscitarea incepe cu examenul fizic si estimarea DC, socul putand fi inversat utilizand metode simple de monitorizare (semne clinice, presiune arteriala, debit urinar) si terapie cu fluide (2).

Necesitatea terapiei cu fluide poate fi apreciata clinic, observand raspunsul la o **proba de umplere** realizata cu un bolus de fluid sau prin ridicarea membrelor inferioare la 90 de grade (51). Cresterea imediata a DC este interpretata ca responsivitatea la fluide. Valoarea predictiva a ridicarii membrelor inferioare a fost dovedita atat la pacienti cu respiratie spontana cat si mecanica, fara riscurile incarcarii volemice (52).

O alta metoda de apreciere a necesitatii umplerii volemice este **aprecierea presarcinii**. Presarcina este definita, conform legii Frank-Starling, de lungimea fibrelor miocardice inainte de inceperea contractiei ventriculare (sfarsitul diastolei) (53). In mod obisnuit, ea este apreciata pe baza presiunilor (presiune venoasa centrala - PVC si presiune de ocluzie a arterei pulmonare - POAP) sau a volumului ventricular la sfarsitul diastolei, masurat ecografic (54).

PVC este 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 (19). Ea nu este o masura a perfuziei. Valorile pot fi normale (0-6 mmHg) in conditii de perfuzie inadecvata sau scazute in prezenta unei perfuzii normale (8). 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) (3).

POAP reflecta, in conditii de contractilitate miocardica si functie pulmonara normale, presiunea din atriu stang iar, daca valva mitrala este sanatoasa, presiunea telediastolica a VS (PTDVS) (3). Acuratetea masuratorilor POAP este esentiala pentru o interpretare corecta. Ea este influentata de pozitionarea CAP si de respiratie (55). Varful cateterului trebuie sa se afle intr-o zona in care presiunea masurata la varful balonasului umflat sa reflecte presiunea venoasa pulmonara (zona West III) si nu presiunea alveolara (zonele West I si II). La pacientii hipovolemici si/sau cu presiune alveolara crescuta, in cazul utilizarii unor nivele crescute de PEEP, zona West III este insa redusa. La pacientii cu ventilatie mecanica, cresterea presiunii intratoracice in inspir se transmite vascularizatiei pulmonare si POAP este fals crescuta (56). In mod similar, scaderea presiunii intratoracice din respiratia spontana se insoteste de o scadere a acesteia. De aceea, oricare ar fi modul de ventilatie, POAP se va masura 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 (57).

Chiar daca masuram corect POAP si luam in considerare si presiunea intratoracica, ea nu poate fi asimilata cu presarcina ventriculului stang (55). POAP reflecta presiunea de umplere a VS, dar relatia cu volumul acestuia depinde de complianta ventriculara. Astfel, o valoare a POAP corespunde unei presarcini normale daca ventriculul este compliant sau unei presarcini crescute daca ventriculul are complianta diminuata (57).

Desi aceste masuratori de presiune sunt recomandate in ghidurile existente pentru resuscitarea volemica (58), valoarea lor in aprecierea responsivitatii la fluide este limitata (59), mai ales daca nu sunt repetate si corelate cu alti parametri (60). Mult mai utila este dinamica lor ca urmare a unor interventii terapeutice (61).

La pacientii ventilati mecanic, masuratorile dinamice par a fi indicatori mai buni ai responsivitatii la fluide (62, 63). Ele au la baza impactul pe care modificarile presiunii pleurale datorate ventilatiei le au asupra intoarcerii venoase si, implicit, asupra DC (64). Astfel, 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); umplerea ventriculului drept (VD) poate sa scada cu 20-70%, conducand la scaderea debitului bataie si a debitului VD si, implicit, a PAS (delta down) (62). Aceste valori reprezinta variatia presiunii sistolice (VPS) din cursul ventilatiei mecanice. Delta down este amplificata la pacientul hipovolemic (65) si masurarea VPS poate fi utila in aprecierea raspunsului la administrarea de fluide. Alti parametri derivati sunt: variatia presiunii pulsului, testul variatiei respiratorii sistolice, variatia fluxului aortic, modificarea presiunii atriale drepte si contractia sau colapsul venei cave (60). Desi acesti parametri si-au dovedit eficacitatea in aprecierea responsivitatii la fluide, ei au o valoare limitata deoarece au fost utilizati la pacientii ventilati mecanic, fara respiratie spontana si in conditii relativ stabile – post chirurgie cardiaca (66). La pacienti cu respiratie spontana par sa nu aiba valoare predictiva a umplerii volemice (67), iar importanta lor la alte categorii de bolnavi ramane de dovedit (2).

La unii pacienti insa, socul persista dupa 30-120 de minute de resuscitare. 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. (2).

Optimizarea debitului cardiac si a transportului de oxigen se asociaza cu un prognostic mai bun la pacienti cu risc crescut (68), dar la pacientii cu soc nu sunt date suficiente care sa sustina beneficiul. Astfel, in studiul

lui Rivers si colab.(23), pacientii cu soc septic beneficiaza de resuscitarea precoce, protocolizata, care cuprinde si cresterea DC insa acesta nu este, in sine, o tinta terapeutica. Totusi, la pacientii care nu raspund la terapia initiala, determinarea functiei cardiace este justificata pentru clarificarea mecanismelor socului (2).

Astfel, in socul cardiogen, cunoasterea DC poate fi utila atat pentru diagnosticul cauzei cat si pentru tratament, care difera in functie de etiologie si care trebuie sa fie administrat intr-un timp scurt pentru a fi eficace: revascularizatie in sindroamele coronariene acute, drenaj pericardic in tamponada, tromboliza in embolia pulmonara masiva (5). In aceste situatii, examenul clinic efectuat la patul bolnavului nu este suficient pentru estimarea DC.

Ecocardiografia transtoracica reprezinta o metoda rapida de evaluare a contractilitatii, functiei valvulare si pericardice si de estimare calitativa a umplerii ventriculare (69). Daca este efectuata si interpretata corect, ea ajuta la identificarea cauzelor socului si interventia terapeutica rapida insa, pana in prezent, nu s-a dovedit ca imbunatateste prognosticul pacientilor in soc (2). Ea este totusi indicata in socul persistent, in care exista semne de disfunctie ventriculara in ciuda umplerii volemice.

Exista mai multe **metode de determinare cantitativa a DC** insa, 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 unele cazuri, dependente de operator. In plus, studiile au inclus, in general, un numar mic de pacienti in soc, facand analiza si mai dificila.

De obicei, noile metode sunt comparate cu metoda clasica a masurarii DC prin termodilutie (TD), care presupune injectarea unui bolus de lichid intr-o vena centrala si masurarea temperaturii in artera pulmonara (70). DC este calculat pe baza curbelor de scadere a temperaturii in timpul pasajului de la locul injectarii la locul masurarii. In cazul tehnicilor de termodilutie transpulmonara (TD-TP), masurarea se face in artera femurala sau brahiala in loc de artera pulmonara. Aceste metode de determinare a DC dau rezultate similare la pacienti cu soc (71) si se coreleaza satisfactor si cu rezultatele masuratorilor care utilizeaza dilutia diversilor markeri (72,73). Din pacate, numarul de pacienti din aceste studii este prea mic pentru a le recomanda in soc.

Analiza curbei de presiune arteriala masoara aria din portiunea sistolica a curbei, de la sfarsitul diastolei pana la sfarsitul ejectiei sistolice (70). Valorile se coreleaza cu cele obtinute prin TD-TP, dar necesita calibrare frecventa, care se realizeaza prin termodilutie (74). Determinarea DC prin Doppler esofagian a fost putin studiata (75), iar metoda Fick a dat rezultate nesatisfacatoare in soc (76).

Indexul lucrului ventricular stang (ILVS) cuantifica munca ventriculara si poate identifica pacientii cu disfunctie cardiaca (70). El este calculat ca forta generata (diferenta de presiune creata de fiecare ventricul) x distanta (volumul de sange ejectat la fiecare bataie): $ILVS = (PAM-PAOP) \times DB$. Scaderea muncii VS poate fi datorata hipovolemiei, insa ea reflecta contractilitatea doar in conditiile in care presarcina si postsarcina sunt constante, conditii mai greu de atins in practica (1).

Dupa introducerea in practica in anii '70 (77), **cateterul pulmonar arterial (CAP)** a fost larg utilizat, inclusiv in soc, pentru optimizarea debitului cardiac si a transportului de oxigen (1). Cu ajutorul lui se pot masura presiuni (PVC, POAP, presiunea in artera pulmonara – PAP), DC prin metoda termodilutiei si saturatia in oxigen a sangelui venos mixt (SVO_2) (70).

Pe baza acestor masuratori se pot calcula: DB, indicii de contractilitate ai ventriculilor (ILVS si ILVD), 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) (3). Importanta relatiei dintre parametrii oxigenarii obtinuti cu CAP este insa criticata datorita fenomenului de cuplare matematica (formulele de determinare contin aceleasi variabile) (78).

Cateterile arteriale pulmonare speciale pot masura continuu SVO_2 , parametru care reflecta rezerva generala de oxigen si ale carui modificari pot reflecta alterarile DC (79). Aceasta corelatie este valabila daca VO_2 si continutul arterial in oxigen (CaO_2) nu se modifica. Avantajul major al monitorizarii SVO_2 este detectarea la patul bolnavului a tendintelor si a modificarilor abrupte ale raportului global cerere-aport de oxigen (70).

SVO_2 este un parametru global al oxigenarii, dar nu poate fi folosit pentru caracterizarea unui anumit teritoriu. Valorile normale sau crescute sunt mai greu de interpretat, dar cele scazute reflecta o tulburare a balantei intre cererea si oferta de oxigen (1). Ca si alti parametri de monitorizare el trebuie interpretat in context. Factorii fiziologici de care depinde sunt: hemoglobina, VO_2 , DC si SaO_2 (3). $ScVO_2$ este un surogat al SVO_2 . El masoara saturatia venoasa intr-o vena centrala si se coreleaza in anumite conditii cu saturatia sangelui venos mixt, din artera pulmonara (80).

CAP cu termistor cu raspuns rapid si electrozi pentru electrocardiograma intracardiaca permit determinarea fractiei de ejectie a ventriculului drept (FEVD) (81). Prin calcularea DC si a DB cu ajutorul microprocesorului incorporat se poate deriva din raportul DB/FEVD volumul tele-diastolic al VD (VTDVD) iar din diferenta VTDVD-DB, volumul telesistolic al VD. VTDVD 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 (55).

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. El poate fi facut in doua moduri: prin evaluarea utilizarii sau prin integrarea datelor obtinute intr-o strategie terapeutica (2). 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. (82) 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 (83,84) sau infirmate (85-86), accentuand confuzia legata de utilitatea CAP. Dupa ani de dezbateri, cinci studii randomizate recente (87-91) 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. Ulterior, o metaanaliza care a inclus peste 5000 de pacienti a aratat ca monitorizarea cu CAP nu influenteaza mortalitatea sau sederea in spital (92). 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 (93).

1. Ipoteza conform careia terapia care are ca tinta obtinerea perioperatorie a unor valori supranormale ale DC si transportului de oxigen ar avea beneficii la pacientii cu risc crescut a fost formulata de Shoemaker si colab.(94). 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 considera ca aceste valori hemodinamice "supranormale" ale supravietuitorilor reprezinta o compensare fiziologica a necesarului metabolic crescut si le recomanda 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.(95) au obtinut o reducere dramatica a mortalitatii, de la 33% la 4%. Aceste rezultate au fost confirmate, ulterior, de studiile echipelor lui Boyd (96), Wilson (97) si Lobo (98). In schimb, un studiu multicentric, randomizat si controlat, pe 1994 de bolnavi ASA III si IV,

cu vârsta peste 60 de ani și cu operații majore programate sau urgente, nu a confirmat aceste beneficii (99).

Terapia condusă cu ajutorul CAP, pentru obținerea parametrilor hemodinamici și de oxigenare supranormali, a dat rezultate negative și la pacienții critici (100,101). Aceste studii au însă numeroase limite metodologice. Principala problemă este legată de faptul că țintele terapeutice sunt atinse într-un număr limitat de cazuri din loturile cu CAP! O altă problemă este legată de întârzierea cu care este administrată terapia tintită, de exemplu 48 de ore în studiul lui Gattinoni (101). Pe de altă parte, în studiul lui Rivers și colab. (23), în care resuscitarea precoce și agresivă ghidată de PVC, PAM și ScVO₂ a redus mortalitatea în sepsisul sever și șocul septic de la 46,5 la 30,5 %, înrolarea pacienților a fost făcută în prima oră de la stabilirea diagnosticului. Pacienții tratați precoce au primit mai multe fluide, dobutamina și inotrop pozitive în primele 6 ore și au avut o recuperare mai rapidă și mai importantă a funcțiilor. Acest studiu este considerat de experți ca o dovadă indirectă a beneficiului tratamentului ghidat de parametrii hemodinamici obținuți cu CAP (JL Vincent - comunicare personală) și aduce în discuție importanța momentului intervenției terapeutice.

De altfel, într-o meta-analiză recentă, se evidențiază scăderea mortalității la grupurile de pacienți la care optimizarea hemodinamică se face înainte de instalarea disfuncțiilor de organ (102). Deasemeni, din meta-analiză lui Boyd și Bennett (103) reiese că prognosticul pacienților cu sepsis este ameliorat de îmbunătățirea precoce a perfuziei tisulare, înainte de instalarea disfuncțiilor de organ. Mai mult, beneficiul optimizării hemodinamice este evident la grupurile cu risc crescut, cu mortalitate peste 20 % (102).

2. Dacă obținerea parametrilor supranormali la pacienții cu risc mare este controversată, utilizarea CAP pentru optimizarea individualizată a statusului hemodinamic și a oxigenării tisulare, pare rațională (104). Această abordare terapeutică porneste de la premisa că medicul curant înțelege perfect elementele de fiziologie circulatorie și capcanele care pot apărea în cursul măsurătorilor și interpretărilor parametrilor monitorizați prin intermediul CAP. Este cunoscut faptul că principalele dezavantaje ale monitorizării cu CAP sunt legate, pe lângă cele datorate invazivității metodei, de erorile de măsurare și de interpretare a datelor obținute (105,106).

Terapia orientată de utilizarea CAP poate genera protocoale standardizate care să propună, pe baza unor algoritmi, decizii specifice statusului hemodinamic observat. Un algoritm de diagnostic și tratament hemodinamic a fost recomandat recent de Pinsky și Vincent (104). El include între parametri SVO₂, DC și POAP, susținând că monitorizarea cu CAP joacă încă un rol important la pacienții cu instabilitate hemodinamică.

O analiza recenta a strategiei aplicate in socul septic precoce in STI din Canada, a aratat ca exista o diversitate de practici (107). Parametrii cei mai frecvent monitorizati sunt: SaO₂ (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 ScVO₂ in doar 9,8% din cazuri. Cel mai frecvent, tintele resuscitarii sunt debitul urinar (96,5%) si presiunea arteriala (91,8%). O explicatie a subutilizarii ScVO₂ este oferita de ipoteza conform careia rezultatele obtinute de Rivers (23) ar fi datorate precocitatii resuscitarii si nu monitorizarii continue a ScVO₂.

O analiza similara efectuata in SUA in 30 de centre academice a aratat aceeasi subutilizare a ScVO₂ (108). Doar 7 % dintre medicii din departamentele de primiri urgente utilizau protocolul propus de Rivers (23). 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 algoritmi de resuscitare.

Ghid de monitorizare hemodinamica in soc

Avand in vedere gravitatea diagnosticului de soc si necesitatea interventiei rapide pentru ameliorarea prognosticului pacientilor care dezvolt acest sindrom, Conferinta Internationala de Consens din aprilie 2006 de la Paris a avut ca scop stabilirea unor recomandari pentru monitorizarea hemodinamica in soc si a implicatiilor acestora pentru strategia terapeutica (2). Recomandarilor au fost formulate de un juriu alcatuit din 11 persoane din 5 societati de profil.

Metodologia de lucru a fost urmatoarea: au fost audiate 25 de prezentari ale unor experti in domeniu, care au avut ca obiectiv raspunsul la cateva intrebari prestabilite. Acestea au fost:

1. Care sunt caracteristicile epidemiologice si fiziopatologice ale socului la pacientii internati in TI ?
2. Trebuie monitorizata in soc presarcina si raspunsul la umplerea volumica ?
3. Cand si cum trebuie sa monitorizam in soc DC sau DB ?
4. Care sunt markerii circulatiei regionale si ai microcirculatiei care pot fi monitorizati si cum poate fi evaluata functia celulara in soc?
5. Care sunt evidentele medicale ale utilizarii monitorizarii hemodinamice in terapia socului?

Ulterior, a fost revazuta literatura si s-a stabilit nivelul de recomandare si calitatea evidentelor medicale conform sistemului GRADE, care are avanta-

jul ca permite formularea unor recomandari puternice, in ciuda existentei unor evidente medicale de calitate slaba (109). Nivelul L1 – puternic sau L2 – slab al recomandarilor se bazeaza pe balanta dintre beneficii, riscuri, costuri si resurse. Calitatea evidentelor (CE) medicale se clasifica astfel: inalta – grad A, moderata – grad B, slaba – grad C, foarte slaba – grad D.

In urma acestui proces de analiza, au fost formulate 17 recomandari. Acestea sunt cuprinse in tabelul 5. Una dintre cele mai importante ca impact clinic este legata de definita socului, care pune accentul pe semnele de hipo-perfuzie tisulara prezente la examenul fizic si elimina hipotensiunea arteriala ca element definitoriu al socului. Pe de alta parte, singurul marker biologic recomandat pentru diagnosticul si stadializarea socului ramane lactatul seric. Utilizarea de rutina a cateterului arterial pulmonar sau a parametrilor statici ai presarcinii, pentru aprecierea raspunsului la administrarea de fluide, nu sunt recomandate.

Tabelul 5. Recomandari pentru monitorizarea hemodinamica in soc si implicatiile acestora (2)

1. Socul este definit ca o maldistributie generalizata a fluxului sanguin care impiedica distributia sau utilizarea cantitatilor suficiente de oxigen, rezultand disoxie tisulara care poate pune viata in pericol	<i>L1, CE B</i>
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, definita socului presupune evidentierea perfuziei tisulare inadecvate la examenul fizic	<i>L1, CE B</i>
3. Daca diagnosticul de soc este sugerat de anamneza sau examenul fizic, in absenta hipotensiunii arteriale, se recomanda masurarea unui marker al perfuziei inadecvate (scaderea ScVO ₂ sau a SVO ₂ , cresterea lactatului seric, cresterea excesului de baze, scaderea pH-ului indusa de un deficit de perfuzie)	<i>L1, CE B</i>
4. Cu exceptia lactatului seric si a deficitului de baze, nu se recomanda determinarea de rutina a altor bio-markeri pentru diagnosticul sau stadializarea socului	<i>L1, CE A</i>
5. 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	<i>L1, CE B</i>

- PAM 90 mmHg – in leziuni cerebrale traumatice fara hemoragie sistemica
L1, CE C

- PAM > 65 mmHg - in toate celelalte situatii
L1, CE B

6. Raspunsul la fluide nu poate fi apreciat numai pe baza masurarii presarcinii
L1, CE B

7. 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
L1, CE C

8. 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
L1, CE C

9. Utilizarea masuratorilor dinamice ale raspunsului la fluide (variatiile presiunii pulsului, modificarea fluxului aortic, variatiile presiunii sistolice, variatiile sistolice respiratorii, colapsul venei cave) nu este recomandata de rutina
L1, CE A

La anumiti pacienti, aceste masuratori pot fi inasa avantajoase.

L1, CE B

10. In soc, masurarea debitului cardiac nu este recomandata de rutina
L1, CE B

11. Ecocardiografia sau masurarea DC trebuie avute in vedere la cei cu disfunctie ventriculara evidenta clinic sau la cei la care socul persista in ciuda resuscitarii volemeice
L2, CE B

12. Masuratorile seriate ale lactatului si/sau ale deficitului de baze sunt utile in aprecierea prognosticului
L2, CE B

13. Tonometria gastrica, capnografia sublinguala, polarizarea ortogonală spectrala precum si alte tehnici de apreciere a microcirculatiei sau a circulatiei regionale, nu sunt recomandate de rutina
L1, CE B

14. 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 recoman-

da monitorizarea invaziva a presiunii arteriale

L1, CE D

15. In soc, nu se recomanda utilizarea de rutina a cateterului arterial pulmonar

L1, CE A

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%

L1, CE B

17. In soc, nu se recomanda atingerea unor valori supranormale ale transportului de oxigen

L1, CE A

Concluzii

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 (2):

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. 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, 2007, p.1831-42.
2. 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; 33:575-90.
3. Vincent JL. Monitorage et grands syndromes hemodynamiques. In: "Le manuel de reanimation, soins intensifs et medicine d'urgence", Springer, 2eme edition, 2005:170-216.
4. Committee on Trauma. Advanced trauma life support student manual. American College of Surgeons, Chicago 1989:47-59.
5. Iakobishvili Z, Hasdai D. Cardiogenic shock: treatment. Med Clin N Am 2007; 91:713-27.

6. Godberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, et al. Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999; 340:1162-68.
7. 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; 34:344-53.
8. Cocchi MN, Kimlin E, Walsh M, Donnino MW. Identification and resuscitation of the trauma patient in shock. *Emergency Medicine Clinics of North America* 2007;25:623-42.
9. 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; 294:448-54.
10. Kohsaka S, Menon V, Lowe AM, et al. Systemic inflammatory response syndrome after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Arch Intern Med* 2005;165:1643-50.
11. Brealy D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcomes of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-223.
12. McGee S, Abernethy WB 3rd, Simel DL. The rational of clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281:1022-29.
13. Victorino GP, Battistella FD, Wisner D. Does tachycardia correlate with hypotension after trauma / *J Am Coll Surg* 2001;196:679-84.
14. 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; 140:767-72.
15. Edelman DA, White MT, Tyburski JG, et al. Post-traumatic hypotension: should systolic blood pressure of 90-109 mmHg be included? *Shock* 2007; 27:134-38.
16. Stern SA, Dronson 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; 22:155-63.
17. Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, et al. Guidelines for management of patients with ST elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:E1-E211.
18. 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.
19. Marino PL. Hemorrhage and hypovolemia. In: "The ICU book". Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007: 211-32.
20. 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; 331:1105-09.
21. Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma* 2007;62:307-310.
22. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007;35:S441-S4448.
23. 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;345:1368-77.
24. Heckbert SR, Vedder NB, Hoffman W, et al. Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients. *J Trauma* 1998;45:545-9.
25. 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;192:727-31.
26. Cohn JN. Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA* 1997;199:118-22.
27. 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.
28. 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;50:620-7.
29. 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;47:964-9.
30. Boldt J, Kumble B, Suttner S, Haisch G. Point-of-care (POC) testing of lactate in the intensive care patient. Accuracy, reliability, and costs of different measurement systems. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:194-9.
31. Bakker J, Gris P, Coffernils M, et al. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-6.
32. 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.
33. Marino PL. Acid-base interpretation. In: "The ICU book", Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 3rd edition, 2007, p.531-46.

34. Revelly JP, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005;33:2235-40.
35. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185:485-91.
36. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:1637-42.
37. Polonen P, Ruokonen E, Hippelainen M, et al. A prospective, randomized study of goal-oriented hemodynamic therapy in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 2000;90:1052-59.
38. 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;191:625-30.
39. de Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* 1997;25:607-13.
40. Geppert A, Steiner A, Zorn G, et al. Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med* 2002;30:1987-94.
41. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-7.
42. Tung RH, Garcia C, Morss AM, et al. Utility of B-type natriuretic peptide for the evaluation of intensive care unit shock. *Crit Care Med* 2004;32:1643-7.
43. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-10.
44. 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.
45. Group TMTCT. Splanchnic hypoperfusion-directed therapies in trauma: a prospective, randomized trial. *Am Surg* 2005;71:252-60.
46. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markers of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:818-22.
47. 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;27:1225-9.
48. Ince C. Sidestream dark field (SDF) imaging: an improved technique to observe sublingual microcirculation. *Crit Care* 2005;8 [Suppl 1]:P72.
49. Spronk PE, Ince C, Gardien MJ, et al. Nitroglycerin in septic shock after intravascular volume resuscitation. *Lancet* 2002;360(9343):1395-6.
50. 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;32:1825-31.
51. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006;34:1333-7.
52. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med* 2006;34:1402-7.
53. Opie LH. Ventricular function. In: *The heart: physiology from cell to circulation*. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1994:343-89.
54. Viellard-Baron A, Slama M, Cholley B, et al. Echocardiography in the intensive care unit: from evolution to revolution. *Intensive Care Med* 2007;nov 9-epub.
55. Marini JJ, Leatherman JW. Pulmonary artery occlusion pressure: measurement, significance, and clinical uses. In: Pinsky MR, Payen D (eds). *Functional hemodynamic monitoring*. Springer, Heidelberg, 2005:111-34.
56. Pinski MR. Pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med* 2003; 29:19-22.
57. Pinsky MR. Clinical significance of pulmonary artery occlusion pressure. *Intensive Care Med* 2003; 29: 175-8.
58. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
59. 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):691-9.
60. Pinsky MR, Payen D. Functional hemodynamic monitoring. *Critical Care* 2005;9:566-72.
61. Magder S. Central venous pressure monitoring. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:219-27.
62. Coriat P, Vrillon M, Perel A, et al. A comparison of systolic blood pressure variations and echocardiographic estimates of end-diastolic left ventricular size in patients after aortic surgery. *Anesth Analg* 1994;78:46-53.

63. 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;95:746-55.
64. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003;29:352-60.
65. Perel A. The physiological basis of arterial pressure variation during positive-pressure ventilation. *Réanimation* 2005;14:162-71.
66. Reuter D, Felbinger TW, Kilger F, et al. Optimizing fluid therapy in mechanically ventilated patients after cardiac surgery by on-line monitoring of left ventricular stroke volume variations: a comparison to aortic systolic pressure variations. *Br J Anaesth* 2002;88:124-6.
67. 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;31:1399-404.
68. Poeze M, Greve JW, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care* 2005;9:R771-9.
69. Joseph MX, Disney PJ, DaCosta R, Hutchison SJ. Transthoracic echocardiography to identify or exclude cardiac cause of shock. *Chest* 2004;126:1592-7.
70. Boldt J. Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Critical Care* 2002;6:52-9.
71. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellman A. Comparison of pulmonary artery and arterial thermodilution cardiac output in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:843-6.
72. Sakka SG, Reinhart K, Weigsheder 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.
73. Holm C, Melcer B, Horbrand F. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. *Burns* 2001;27:161-6.
74. Goedje O, Friedl R, Hannekum A. Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit* 2001;7:1344-50.
75. Sharma J, Bhise M, Singh A, et al. Hemodynamic measurements after cardiac surgery: transesophageal Doppler versus pulmonary artery catheter. *Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;19:746-50.
76. Baylor P. Lack of agreement between thermodilution and fick methods in the measurement of cardiac output. *J Intensive Care Med* 2006;21:93-8.
77. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970; 283: 447-51.
78. Hanique G, Dugernier T, Lattre PF, et al. Significance of pathologic oxygen supply dependency in critically ill patients: comparison between measured and calculated methods. *Intensive Care Med* 1994;25:1044-66.
79. Reinhart K. Principles and practice of SvO₂ monitoring. *Intensive Care World* 1988; 5: 121-4.
80. 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;103:249-57.
81. Zwissler B, Briegel J. Right ventricular catheter. *Curr Opin Crit Care* 1998;4:177-83.
82. Connors AF, Speroff T, Dawson NV, et al. The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA* 1996;276:889-97.
83. Mackirdy FL, Howie JC. The relationship between the presence of pulmonary artery catheters and the case mixed adjusted outcome of patients admitted to Scottish ICU's. *Clin Intensive Care* 1997;8:9-13.
84. Polanczyk CA, Rohde LE, Goldman L, et al. Right heart catheterization and cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery - An observational study. *JAMA* 2001;286(3):309-14.
85. Murdoch SD, Cohen S, Khan W, et al. Pulmonary artery catheterization and mortality in critically ill patients. *Br J Anesth* 2000;85:611-5.
86. Vieillard-Baron A, Girou E, Valente E, et al. Predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome: focus on the right heart catheterization. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1597-601.
87. 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;28:256-64.
88. 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.
89. 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;366:472-7.
90. ARDSnet. Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-24.

91. Binaanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005;294:1625-33.
92. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients. *JAMA* 2005;294:1664-9.
93. 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.
94. Shoemaker WC. Cardiorespiratory patterns of surviving and nonsurviving postoperative patients. *Surg Gynecol Obstet* 1972;134:810-14.
95. 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; 94:1176-86.
96. Boyd KD, Thomas SJ, Gold J, et al. A prospective study of complications of pulmonary artery catheterizations in 500 consecutive patients. *Chest* 1983;84:245-9.
97. Wilson J, Woods I, Fawcett J, et al. Reducing the risk of major surgery. Randomized controlled trial or preoptimization of oxygen delivery. *BMJ*, 1999;318:1099-103
98. Lobo SMA, Salgado PF, Castillo VGT, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high risk surgical patients. *Crit Care Med* 2000;28:3396-404.
99. 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.
100. 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;330:1717-22.
101. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-directed hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
102. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002;30(8):1686-92.
103. Boyd O, Bennett D. Enhancement of perioperative tissue perfusion as a therapeutic strategy for major surgery. *New Horiz* 1996;4:453-65.
104. Pinsky MR, Vincent JL. Let us use pulmonary artery catheter correctly and only when we need it. *Crit Care Med* 2005; 33(5): 1119-22.
105. Jain M, Canham M, Upadhyay D, Corbridge T. Variability in interventions with pulmonary artery catheter data. *Intensive Care Med* 2003;29:2059-62.
106. 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.
107. McIntyre LA, Hebert PC, Fergusson D, et al. A survey of Canadian intensivists' resuscitation practices in early septic shock. *Critical Care* 2007;11:R74.
108. Jones A, Kline J. Use of goal-directed therapy for severe sepsis shock in academic emergency departments. *Crit Care Med* 2005;33:1888-9.
109. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-8.