

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

---

# Resuscitarea volemică în sepsis și șocul septic

---

Doctorand **Platon (căsătorită Antal) Oana**

---

Conducător de doctorat Prof.dr. **Natalia Hagău**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	15
<b>1. Sepsisul și șocul septic</b>	19
1.1. Definițiile sepsisului	19
1.2. Epidemiologia sepsisului	21
1.3 Etiologia sepsisului	22
1.4 Fiziopatologia sepsisului	23
1.4.1. Modificările imune din sepsis	23
1.4.2. Modificările coagulării și fibrinolizei din cadrul sepsisului	24
1.4.3. Modificările circulatorii din cadrul sepsisului	25
1.4.4. Disfuncția multiplă de organ: sindromul de detresă respiratorie acută, injuria renală acută, encefalopatia septică, disfuncția hepatică, induse de sepsis	26
1.5 Diagnosticul sepsisului și șocului septic	27
1.6. Managementul sepsisului și șocului septic. Resuscitarea volemică în sepsis și în șocul septic	28
<b>2. Monitorizarea hemodinamică și resuscitarea volemică ghidată de parametrii de monitorizare hemodinamică avansată</b>	29
2.1. Tehnicile de monitorizare hemodinamică avansată care utilizează principiul termodiluției transpulmonare (transpulmonary thermodilution, TPTD).	31
2.2 Tehnicile de monitorizare hemodinamică avansată care utilizează analiza puls-contur	33
2.3 Alte tehnici de monitorizare hemodinamică	33
2.4. Resuscitarea volemică ghidată de parametrii de monitorizare hemodinamică avansată	36
<b>1. Ipoteza de lucru</b>	10
<b>2. Metodologie generală</b>	43
<b>3. Studiu 1. Evaluarea nivelului de concordanță între două metode de monitorizare hemodinamică minimal invazivă la pacientul critic.</b>	45
3.1. Introducere	45
3.2. Ipoteza de lucru	46
3.3. Pacienți și metodă	46
3.4. Rezultate	49
3.5. Discuții	56
3.6. Concluzii	58
<b>4. Studiu 2. Este gradientul femuro-radial al tensiunii arteriale medii influențat de doza de infuzie de Noradrenalină la pacienții cu sepsis sau șoc septic?</b>	59

4.1. Introducere	59
4.2. Ipoteza de lucru	60
4.3. Pacienți și metodă	60
4.4. Rezultate	62
4.5. Discuții	65
4.6. Concluzii	66
<b>5. Studiu 3. Resuscitarea volemică inițială ajustată la greutatea corporală ideală la pacienții cu sepsis și șoc septic.</b>	<b>67</b>
5.1. Introducere	67
5.2. Ipoteza de lucru	67
5.3. Pacienți și metodă	68
5.4. Rezultate	70
5.5. Discuții	73
5.6. Concluzii	74
<b>6. Studiu 4. Utilizarea monitorizării hemodinamice minimal-invazive în identificarea pacienților la risc de a dezvolta injurie renală acută asociată sepsisului</b>	<b>75</b>
6.1. Introducere	75
6.2. Ipoteza de lucru	75
6.3. Pacienți și metodă	76
6.4. Rezultate	78
6.5. Discuții	85
6.6. Concluzii	86
<b>7. Discuții generale</b>	<b>89</b>
<b>8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	<b>91</b>

**Cuvinte cheie:** monitorizare hemodinamică avansată, resuscitare volemică, sepsis și șoc septic

## STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

### 1. Sepsisul și șocul septic

Sepsisul și șocul septic sunt printre cele mai importante cauze de mortalitate și morbiditate la pacienții internați în secțiile de terapie intensivă. Este definit ca o disfuncție organică amenințătoare de viață, cauzată de răspunsul inadecvat al organismului la infecție [1]. Șocul septic este definit ca o subentitate a sepsisului, în care anomaliile circulatorii, metabolice și celulare subiacente sunt suficient de profunde pentru a determina o creștere importantă a mortalității [1]. Profilul hemodinamic din sepsis, caracterizat de prezența șocului distributiv, poate fi complicat de prezența concomitentă a hipovolemiei sau a disfuncției miocardice induse de sepsis, asociind astfel, elemente din șocul hipovolemic și din cel cardiogen. Managementul fluidic, o componentă cheie în tratamentul patologiei septice, devine astfel complicat de patologia intricată. S-a demonstrat că atât terapia fluidică restrictivă, cât și cea liberală au efecte nefavorabile asupra prognosticului și supraviețuirii pacienților septici [2, 3]. În acest context, managementul hemodinamic al pacientului septic devine dificil, și necesită o monitorizare hemodinamică avansată, în scopul optimizării terapiei.

### 2. Managementul fluidic ghidat de parametrii hemodinamici obținuți prin monitorizare hemodinamică avansată

Monitorizarea hemodinamică avansată este un instrument important în cadrul resuscitării volemice din sepsis și șocul septic. Utilitatea indicilor dinamici de monitorizare hemodinamică în aprecierea răspunsului la fluide a fost deja demonstrat [4, 5]. Mai mult, în 2016, recomandarea de utilizare a parametrilor dinamici în defavoarea celor statici este publicată în consensul Societății Europene de Terapie Intensivă (recomandare IB)[6]. În anul 2016, SSC face o recomandare similară, de data aceasta cu referire strictă la pacientul cu patologie septică [7]. Individualizarea resuscitării volemice prin utilizarea monitorizării hemodinamice avansate în sepsis și șocul septic este necesară datorită heterogenității mari a pacienților și a comorbidităților variate pe care aceștia le asociază.

Urmărirea în dinamică a variațiilor SV și CO, precum și a altor parametrii volumetrici, caracterizează resuscitarea volemică personalizată. În cadrul procesului de obținere a indicilor dinamici de monitorizare hemodinamică este necesară utilizarea unei din tehnicile de estimare/măsurare a debitului cardiac descrise anterior.

Astfel, putem concluziona că, un management fluidic optim al pacientului septic nu poate fi făcut decât prin monitorizarea în dinamică a unor parametrii de flux sangvin, care se obțin prin tehnici de monitorizare hemodinamică avansată. Tehnicile validate pentru patologia septică sunt în principal tehnicile „calibrate”. Astfel, așa cum s-a descris deja, PAC rămâne standardul de referință [8]. Tehnicile care utilizează principiul termodiluției transpulmonare au fost deja validate în patologia septică, [9, 10], pe când tehnicile „necalibrate” s-au dovedit a fi cu acuratețe limitată în contextul instabilității hemodinamice sau a prezenței suportului vasoactiv.

## CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

### 1. Evaluarea nivelului de concordanță între două metode de monitorizare hemodinamică minimal invazivă la pacientul critic. Studiu preliminar.

**Obiective:** Scopul acestui studiu [11] a fost de a evalua care dintre aceste două tehnici de monitorizare hemodinamică avansată este adecvată pentru fi utilizată la pacienții septici aflați pe doze crescute de suport vasoactiv: tehnica puls-contur pe platforma Vigileo™, Edwards Lifesciences® (a 3a generație de software), sau tehnica termodiluției transpulmonare pe nou dezvoltata platformă EV1000™, Edwards Lifesciences®.

**Material și metodă:** În cadrul acestui studiu prospectiv observațional, au fost incluși 4 pacienți cu șoc septic, cu doze crescute de suport vasoactiv (Noradrenalină  $\geq 0.6$  mcg/kg/min). Am colectat 385 de perechi de date, într-un la interval de 12 ore, folosind în același timp două metode minimal invazive de monitorizare hemodinamică avansată. Am evaluat nivelul de concordanță între cele două metode de monitorizare hemodinamică avansată. Parametrii incluși în analiza statistică au fost tensiunea arterială medie (TAM), volumul bătaie (SV) și debitul cardiac (CO).

**Rezultate:** Toate metodele statistice utilizate în cadrul acestei cercetări au arătat că cele două metode de monitorizare hemodinamică minimal invazivă prezintă diferențe statistice semnificative și nu pot fi utilizate într-un mod interschimbabil la această categorie de pacienți.

**Concluzii:** În cadrul subgrupului de pacienți cu șoc septic și doze crescute de Noradrenalină ( $\geq 0.6$  mcg/kg/min) nu s-a găsit concordanță între datele de macrohemodinamică obținute prin tehnica puls contur (Vigileo™, sensorul FloTrac, Edwards Lifesciences©, versiunea de software 3.06) și

tehnica termodiluției transpulmonare (EV1000™, senzorul VolumeView, Edwards Lifesciences©, versiunea de software 1.5). Continuarea cercetării este necesară pentru confirmarea acestor rezultate.

## 2. Studiu 2. Este gradientul femuro-radial al tensiunii arteriale medii influențat de doza de infuzie de Noradrenalină la pacienții cu sepsis sau șoc septic?

**Obiective:** Scopul acestui studiu [12] este de a demonstra dacă acest gradient presional femuro-radial există la pacienții cu sepsis și șoc septic, cu sau fără suport vasoactiv cu Noradrenalină.

**Material și metodă:** În cadrul acestui studiu prospectiv observațional au fost incluși doar pacienți cu patologie septică, fără comorbidități semnificative din punct de vedere hemodinamic (cardiace, pulmonare, sau hepatice). Cei 71 de pacienți incluși în studiu au fost stratificați în trei grupuri: cei fără infuzie de Noradrenalină, cei cu infuzie de Noradrenalină  $\leq 0.1$  mcg/kg/min și grupul pacienților cu doze de infuzie continuă de Noradrenalină  $\geq 0.1$  mcg/kg/min. Această stratificare a fost făcută în scopul testării ipotezei conform căreia Noradrenalina nu este implicată în generarea gradientului presional femuro-radial. Datele au fost colectate în paralel pe linia arterială radială și pe cea femurală, fiind înregistrate câte două perechi de măsurători pentru fiecare pacient.

**Rezultate:** Pentru a testa nivelul de concordanță între măsurătorile TAM de la nivel femural și cele de la nivel radial s-a efectuat analiza Bland-Altman pentru toate cele trei grupuri de pacienți. Nu a fost găsită nici o diferență statistic semnificativă între gradientele presionale arteriale femuro-radiale în cadrul celor trei grupuri de pacienți. Rezultatul principal al acestei cercetări a arătat un grad bun de corelație a tensiunii arteriale medii măsurate la nivel femural și radial, la pacienții cu sepsis și șoc septic. Mai mult, gradientul înregistrat, nu pare să fie corelat cu dozele de infuzie de medicație vasoactivă (noradrenalină). După observația conform căreia nu au fost înregistrate cazuri de gradient inversate între cele două măsurători ale MAP efectuate la același pacient, am realizat analiza Bland-Altman separată pentru gradientele femuro-radiale și radiale-femorale ale MAP. Rezultatele obținute au demonstrat un grad mai bun de corelație între cele două situsuri de măsurare ale MAP. Acest tip de analiză statistică modificată nu a mai fost realizată anterior.

**Concluzii:** În studiul nostru, am demonstrat ca noradrenalina nu este un factor determinant al gradientului femuro-radial de tensiune arterială medie.

Am propus o ajustare a analizei Bland-Altman, care, în opinia noastră, ar trebui efectuată separat pentru gradientele femuro-radiale și radiolo-femorale ale MAP, cu scopul de a arăta nivelul real de concordanță între cele două situsuri de măsurare ale tensiunii arteriale.

### **3. Studiu 3. Resuscitarea volemică inițială ajustată la greutatea corporală ideală la pacienții cu sepsis și șoc septic.**

**Obiective:** Scopul acestui studiu [13] a fost de a determina în ce măsură monitorizarea hemodinamică avansată modifică managementul fluidic inițial la pacientul su sepsis și șoc septic. În cadrul acestei cercetări am încercat să evaluăm dacă, în cazul populației supraponderale și cu obezitate, este necesară ajustarea volumului de fluide/kg la greutatea ideală. Mai mult, am utilizat monitorizarea hemodinamică avansată în scopul susținerii sau respingerii acestei ipoteze.

**Material și metodă:** Studiul prezentat în cadrul acestui capitol a fost un studiu prospectiv, observațional, realizat în perioada ianuarie 2016- iulie 2017, într-o terapie intensivă mixtă, a unui spital universitar. Au fost incluși 71 de pacienți cu patologie septică, cu origine pulmonară, urinară sau abdominală. În primele trei ore de la diagnosticul de sepsis aceștia au fost resuscitați volemic conform ghidurilor SSC 2016, ulterior resuscitarea volemică fiind ghidată de parametrii de monitorizare hemodinamică avansată. S-a calculat masa corporală ideală utilizând formula lui Lemmens.

**Rezultate:** Rezultatele cercetării noastre au arătat că mai mult de jumătate din pacienții incluși în studiul nostru erau cu supraponderare sau obezitate. După ajustarea volumului de fluide/kg greutate ideală, procentul pacienților care au primit 30 ml/kg bolus fluidic a crescut de la 49.4% la 70.4. Diferența găsită a fost statistic semnificativă, cu un  $p < 0.01$ . Chiar dacă nu toți pacienții au primit volumul de fluide recomandat de SSC 2016, la trei ore de la includerea în studiu, majoritatea parametrilor macrohemodinamici se aflau în limite normale. Când s-au comparat scorurile SOFA, SOFA cardiovascular, SOFA renal, SOFA pulmonar și APACHE II, calculate la momentul diagnosticului de sepsis și la 24 de ore după includerea în studiu, nu s-a găsit nici o diferență statistic semnificativă între grupul de pacienți care au primit cei 30 ml/kg greutate ideală și cei care nu au primit acest volum. Mai mult, nu am găsit diferențe statistic semnificative între grupurile de pacienți în ceea ce privește proporția de subiecți care prezentau încă oligurie/anurie la 24 ore după includerea. Rata de mortalitate la 28 zile a fost similară în cele două grupuri.

**Concluzii:** Monitorizarea hemodinamică avansată susține ajustarea la greutatea ideală a volumului fluidic din resuscitarea volemică inițială. Un volum lichidian  $< 30$  ml/kg greutate ideală nu a fost găsit ca fiind factor agravant pentru inițierea sau persistența injuriei renale acute asociate sepsisului.

#### **4. Studiu 4. Utilizarea monitorizării hemodinamice minimal-invazive în identificarea pacienților la risc de a dezvolta injurie renală acută asociată sepsisului.**

**Obiective:** Scopul acestui studiu a fost de a identifica parametrii clinici și macrohemodinamici care ar putea ajuta la diagnosticul precoce al sepsis-AKI la pacienții cu sepsis și șoc septic.

**Material și metodă:** Studiul prezentat în cadrul acestui capitol a fost un studiu prospectiv, observațional, și a inclus un număr de 71 de pacienți cu sepsis și șoc septic. Resuscitarea volemică inițială a fost efectuată urmând protocolul local, iar începând cu cea de a 3<sup>a</sup> oră după includerea în studiu și până la 24 de ore după aceea, resuscitarea volemică a pacienților a fost ghidată de parametrii de monitorizare hemodinamică avansată, obținuți prin tehnica termodiluției transpulmonare (EV1000, Edwards Lifesciences©) și de protocolul local. În funcție de prognosticul renal la 24 de ore pacienții au fost stratificați în două grupuri: grupul cu oligurie/anurie și grupul cu debit urinar normal. Analiza statistică a urmărit identificarea unor parametrii cardiovasculari care să identifice pacienții la risc de a dezvolta injurie renală acută indusă de sepsis.

**Rezultate:** S-au comparat scorurile SOFA la momentul includerii în studiu în cadrul celor două grupuri de pacienți și s-au constatat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ). Analiza curbei ROC pentru scorul SOFA a identificat un punct de cut-off  $> 9$  puncte (AUC 0,74, SE 0,06, IC 95% 0,61-0,83,  $p < 0,01$ ) și un punct de cut-off  $> 3$  pentru SOFA cardiovascular (ASC 0,73, SE 0,06, IC 95% 0,61 până la 0,83,  $p < 0,01$ ) în identificarea pacienților la risc de a dezvolta oligurie/anurie. Evaluarea hemodinamică minimal invazivă efectuată în a 3-a oră după includerea în studiu, a arătat atât un SVI cât și un GEDI statistic semnificativ mai mici în grupul oliguric/anuric versus grupul cu diureză normală ( $31,5 \pm 9,3$ , comparativ cu  $37,0 \pm 9,6$ ,  $p = 0,03$  pentru SVI;  $565,8 \pm 133,6$  față de  $661,8 \pm 158,4$ ,  $p = 0,03$  pentru GEDI). Analiza curbei ROC a arătat un punct de cut-off de  $32$  ml/m<sup>2</sup>/bătăie pentru SVI (AUC 0,67, SE 0,07, 95% CI 0,54- 0,78,  $p < 0,05$ ) și o valoare de cut-off de  $583$  ml/m<sup>2</sup> pentru GEDI (AUC 0,67, SE 0,07,



IC 95% 0,54- 0,78,  $p < 0,05$ ) ca fiind predictive pentru oligurie/anurie la 24 de ore de la includerea studiului.

**Concluzii:** Vasoplegia severă în primele 24 de ore de sepsis este asociată cu un risc mai mare de injurie acută renală acută indusă de sepsis. Scorurile SOFA și SOFA cardiovascular pot ajuta la identificarea pacienților cu risc pentru a dezvolta sepsis-AKI. Outcome-ul renal la pacienții cu sepsis și șoc septic poate fi prezis și de persistența, după resuscitarea fluidică inițială, a unui SVI ( $\leq 32$  ml / m<sup>2</sup> / beat) și a unui GEDI scăzute ( $< 583$  ml / kg).

## ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Cercetarea actuală a urmărit demonstrarea rolului monitorizării hemodinamice avansate în cadrul resuscitării volemice personalizate a pacientului cu sepsis și șoc septic.

Până în acest moment, rezultatele unor studii publicate în literatura de specialitate, incriminau Noradrenalina ca fiind factorul determinant al gradientului presional arterial femuro-radial, la pacienții critici. Studiul nostru, publicat în Blood Pressure Monitoring în 2019, efectuat exclusiv pe pacienți cu patologie septică, a demonstrat că acest gradient este independent de doza de infuzie de Noradrenalină. În plus, în comparație cu cercetările anterioare, studiul nostru este realizat pe o populație omogenă, de pacienți cu sepsis și șoc septic, fără patologie asociată severă, care ar putea genera erori în monitorizarea hemodinamică [17].

Alegerea tipului de monitorizare hemodinamică în sepsis și șoc septic este încă controversată, însă un consens mai general, sugerează utilizarea unor tehnici „calibrate” la pacienții cu instabilitate hemodinamică importantă și variații frecvente de tonus vascular. Studiul nostru (RJAIC, 2017) a evaluat concordanța datelor de macrohemodinamică obținute prin analiza pulscontur (tehnică „necalibrată”) cu cele obținute prin tehnica termodiluției transpulmonare (tehnică „calibrată”), la pacienții cu șoc septic, cu suport vasoactiv cu Noradrenalină în doze crescute ( $> 0,6$  mcg/kg/min), dar care nu au prezentat modificări acute de tonus vascular [16]. Rezultatele obținute susțin că tehnicile „necalibrate” nu sunt adecvate monitorizării hemodinamice avansate nici în cadrul acestei categorii de pacienți.

Administrarea volumului optim de fluide în cadrul resuscitării volemice inițiale a pacientului septic este un subiect intens dezbătut astăzi. Până în acest moment studiile cu privire la resuscitarea volemică a pacientului septic,

obez, sunt încă puține. Studiul nostru publicat în 2019 în *The Journal of Critical Care Medicine*, arată că parametrii volumetrici de monitorizare hemodinamică avansată, susțin ajustarea volumului inițial de fluide la greutatea ideală [18]. Noutatea acestei cercetări constă, în primul rând, în faptul că nici o cercetare anterioară cu privire la acest subiect, nu a utilizat indici de monitorizare hemodinamică avansată pentru a-si susține ipoteza. În al doilea rând pacienții incluși în acest studiu sunt exclusiv cu patologie septică, fără comorbidități care ar putea influența hemodinamica pacienților.

Și, în final, am realizat un studiu, care are ca ipoteză utilizarea monitorizării hemodinamice avansate în predicția precoce a injuriei acute renale induse de sepsis. Până în acest moment, concluziile generate de această cercetare, nu au fost demonstrate în alte studii. Acest articol este în curs de evaluare.

PhD THESIS - ABSTRACT

---

# Volemic resuscitation in sepsis and septic shock

---

Doctorand **Platon (căsătorită Antal) Oana**

---

Conducător de doctorat Prof.dr. **Natalia Hagău**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

# TABLE OF CONTENTS

<b>INTRODUCTION</b>	15
<b>1. Sepsis and septic shock</b>	19
1.1. Sepsis definitions	19
1.2. Sepsis epidemiology	21
1.3 Sepsis etiology	22
1.4 Sepsis physiopathology	23
1.4.1. Immune alterations in sepsis	23
1.4.2. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in sepsis	24
1.4.3. Hemodynamic alterations in sepsis	25
1.4.4. Multiple organ dysfunction syndrome in sepsis	26
1.5 Sepsis and septic shock diagnosis	27
1.6. Sepsis and septic shock management. Volemic resuscitation in sepsis and septic shock	28
<b>2. Hemodynamic monitoring and fluid resuscitation guided by advanced hemodynamic monitoring parameters</b>	29
2.1. Advanced hemodynamic monitoring techniques using the transpulmonary thermodilution principle (transpulmonary thermodilution, TPTD).	31
2.2 Advanced hemodynamic monitoring techniques using pulse contour analysis	33
2.3 Other hemodynamic monitoring techniques	33
2.4. Volemic resuscitation guided by advanced hemodynamic monitoring parameters	36
<b>1. Objectives</b>	42
<b>2. General Methodology</b>	43
<b>3. First Study: Assessment of method agreement between two minimally invasive hemodynamic measurements in septic shock patients on high doses of vasopressor drugs. A preliminary study.</b>	45
3.1. Introduction	45
3.2. Objectives	46
3.3. Patients and method	46
3.4. Results	49
3.5. Discussion	56
3.6. Conclusion	58
<b>4. Study 2. Does norepinephrine infusion dose influence the femoral-to-radial mean arterial blood pressure gradient in patients with sepsis and septic shock?</b>	59
4.1. Introduction	59
4.2. Objectives	60

4.3. Patients and method	60
4.4. Results	62
4.5. Discution	65
4.6. Conclusion	66
<b>5. Studiu 3. Initial Fluid Resuscitation Following Adjusted Body Weight Dosing in Sepsis and Septic Shock.</b>	<b>67</b>
5.1. Introduction	67
5.2. Objectives	67
5.3. Patients and method	68
5.4. Results	70
5.5. Discution	73
5.6. Conclusion	74
<b>6. Studiu 4. Hemodynamic predictors for sepsis-induced acute kidney injury</b>	<b>75</b>
6.1. Introduction	75
6.2. Objectives	75
6.3. Patients and method	76
6.4. Results	78
6.5. Discution	85
6.6. Conclusion	86
<b>7. General Discusion</b>	<b>89</b>
<b>8. Originality and Innovative Contributions of the Thesis</b>	<b>91</b>

**Key words:** advanced hemodynamic monitoring, volemic resuscitation, sepsis and septic shock

## STATE OF THE ART

### 1. Sepsis and septic shock

Sepsis and septic shock are among the most important causes of mortality and morbidity in critically ill patients. It is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection [1]. Septic shock is a subset of sepsis in which underlying circulatory and cellular/metabolic abnormalities are profound enough to substantially increase mortality. [1].

The hemodynamic profile of sepsis, characterized by the presence of distributive shock, may be complicated by the concomitant presence of hypovolemia or sepsis-induced myocardial dysfunction, thus associating elements of hypovolemic and cardiogenic shock. Fluid management, a key component in the treatment sepsis, becomes complicated by intricate pathology. It has been shown that both restrictive and liberal fluid therapy have adverse effects on the prognosis and survival of septic patients [2, 3]. In this context, the hemodynamic management of the septic patient becomes difficult, and requires advanced hemodynamic monitoring, in order to optimize fluid therapy.

In this PhD research, these two advanced hemodynamic monitoring techniques were used to guide fluid therapy in the critically ill septic patients.

### 2. Fluid management guided by hemodynamic parameters obtained through advanced hemodynamic monitoring

Advanced hemodynamic monitoring is an important tool in the fluid management of sepsis and septic shock patients. The usefulness of the dynamic hemodynamic monitoring parameters in assessing fluid response was already demonstrated [4, 5]. Moreover, in 2016, the recommendation of using dynamic parameters over static ones was published in the consensus of the European Society of Intensive Care (IB recommendation) [6]. In 2016, SSC made a similar recommendation, but this time with strict reference to the septic patient [7]. Individualization of volume resuscitation volumes using advanced hemodynamic monitoring is necessary due to the high heterogeneity of patients and the various comorbidities that they associate.

Dynamic assessment of SV and CO variations, as well as other volumetric parameters, characterizes personalized volemic resuscitation. In the process of these indices, it is necessary to use one of the techniques for estimating/measuring the cardiac output described above.

Thus, we can conclude that optimal fluid management of the septic patient can only be done by dynamic monitoring of blood flow parameters, which are obtained through advanced hemodynamic monitoring techniques. The validated techniques for septic pathology are mainly the "calibrated" ones. Thus, as already described, the PAC remains the „gold standard” [8]. The techniques using the transpulmonary thermodilution principle have already been validated in septic pathology, [9, 10] while "uncalibrated" techniques have been shown to be limited in the context of hemodynamic instability or the presence of vasoactive support.

## PERSONAL CONTRIBUTION

### **1. The first study. Assessment of method agreement between two minimally invasive hemodynamic measurements in septic shock patients on high doses of vasopressor drugs. A preliminary study**

**Objectives:** The purpose of this study [11] was to evaluate which of the two advanced hemodynamic monitoring techniques is appropriate for use in septic patients on high doses of vasoactive support: the pulse-contour technique on the Vigileo™ platform, Edwards Lifesciences® (3rd software generation), or the transpulmonary thermodilution technique on the newly developed EV1000™ platform, Edwards Lifesciences®.

**Material and method:** In this prospective observational study, we included 4 patients with septic shock on high doses of vasoactive support (Noradrenaline  $\geq 0.6$  mcg / kg / min). We collected 385 data entries during 12-hour intervals from four critically ill patients with septic shock and high doses of vasoactive therapy using two minimally invasive methods at the same time. We assessed the level of agreement between the two methods of advanced hemodynamic monitoring. The parameters included in the statistical analysis were mean arterial blood pressure (MAP), stroke volume (SV) and cardiac output (CO).

**Results:** All statistical methods used in this research showed that these two minimally invasive hemodynamic monitoring methods show statistically significant differences and cannot be used interchangeably in this category of patients.

**Conclusion:** In the subgroup of patients with septic shock and increased doses of Norepinephrine ( $\geq 0.6$  mcg/kg/min) no correlation was found between the macrohemodynamic data obtained through the pulse contour technique (FloTrac/Vigileo™ sensor, Edwards Lifesciences ©, version of software 3.06) and the transpulmonary thermodilution technique (VolumeView/EV1000™ sensor, Edwards Lifesciences ©, software version 1.5). Further research is required to confirm these results.

## 2. The second study. Does Norepinephrine infusion dose influence the femoral-to-radial mean arterial blood pressure gradient in patients with sepsis and septic shock?

**Objectives:** The purpose of this study [12] was to demonstrate whether the femoral-radial arterial pressure gradient exists in patients with sepsis and septic shock, with or without vasoactive support with Norepinephrine.

**Material and method:** In this prospective observational study we included only patients with sepsis and septic shock, without significant hemodynamic comorbidities. 71 patients were included, and they were stratified into three groups: those without Norepinephrine infusion, those with Norepinephrine infusion  $\leq 0.1$  mcg/kg/min, and the group of patients with continuous Norepinephrine infusion doses  $\geq 0.1$  mcg /kg/ min. This stratification was made for the purpose of testing the hypothesis according to which Norepinephrine is not the determinant factor for the femoral-to-radial arterial pressure gradient. Data were collected simultaneously on the radial and femoral arterial lines, with two pairs of measurements being recorded for each patient.

**Results:** To test the level of agreement between the TAM measurements at the femoral and at the radial sites, the Bland-Altman analysis was performed for all three patient groups. No statistically significant differences were found between the femoral and radial arterial pressure gradients among the three groups. The main result of this research showed a good degree of correlation of the MAP measured at the femoral and radial sites, in sepsis and septic shock patients. Moreover, the recorded gradient does not appear to be correlated with the doses of vasoactive medication



(Norepinephrine). After observing that there were no cases of inverted gradients between the two MAP measurements in the same patient, we performed a separate Bland-Altman analysis for the femoral-to-radial and radial-to-femoral gradients of MAP. The results showed a better degree of correlation between the two measurement sites of the MAP.

**Conclusion:** Our study showed that Norepinephrine is not a determinant factor of the femoral-to-radial mean arterial blood pressure gradient. We proposed an adjustment of the Bland-Altman analysis, which, in our opinion, should be performed separately for the femoral-to-radial and radial-to-femoral MAP gradients, in order to show the true level of agreement between the two blood pressure measurement sites.

### 3. The third study. Initial Fluid Resuscitation Following Adjusted Body Weight Dosing in Sepsis and Septic Shock

**Objectives:** The study [13] aimed to determine whether advanced hemodynamic monitoring supports the adjustment of the initial fluid load to the ideal body weight (IBW). In this research we tried to evaluate whether, in the case of the overweight and obese population, it is necessary to adjust the fluid volume/kg to the ideal weight. Furthermore, we used advanced hemodynamic monitoring to support this hypothesis.

**Material and method:** The study presented in this chapter was a prospective, observational one, carried out between January 2016 and July 2017, in a mixed intensive therapy, of a university hospital. 71 patients with sepsis and septic shock of pulmonary, urinary or abdominal origin were included. In the first three hours after the diagnosis of sepsis, they were resuscitated according to the guidelines of the Surviving Sepsis Campaign 2016 and local protocols. Afterwards the fluid resuscitation was guided by the parameters obtained through advanced hemodynamic monitoring. The ideal body mass was calculated using Lemmens' formula.

**Results:** The results of our research showed that more than half of the patients included in this study were overweight or obese. After adjusting the volume of fluids per kg ideal weight, the percentage of patients who received 30 ml/kg fluid bolus increased from 49.4% to 70.4%. The difference found was statistically significant, with a  $p < 0.01$ . Although not all patients received the fluid volume recommended by SSC 2016, three hours after study inclusion, most of the macrohemodynamic parameters were within normal range. When we compared the SOFA, cardiovascular SOFA, renal SOFA, pulmonary SOFA, and APACHE II scores, calculated at the time of diagnosis of sepsis, and 24 hours after study inclusion, no statistically significant

difference was found among the two groups, Moreover, we did not find statistically significant differences among the patients in the two groups in terms of the proportion of subjects still presenting with oliguria/anuria 24 hours after inclusion. The 28-day mortality rate was similar in the two groups.

**Conclusion:** Advanced hemodynamic monitoring was in favor of adjusting the initial fluid load to the IBW. There were no statistically significant differences either in the urinary output outcome at twenty-four hours, or in the twenty-eight-day mortality rates between the patients who received the 30 ml/kg IBW and those who received less than 30 ml/kg IBW.

#### **4. The fourth study. Using minimally invasive hemodynamic parameters to identify patients at risk for sepsis-induced acute kidney injury**

**Objectives:** The purpose of this study was to identify clinical and macrohemodynamic parameters that could help in the early diagnosis of sepsis-induced AKI.

**Material and method:** The study presented in this chapter was a prospective, observational one. It included 71 patients with sepsis and septic shock. Initial volume resuscitation was performed following the local protocol; starting with the third hour and up to the 24<sup>th</sup> hours after study inclusion patients' volemic resuscitation was guided by advanced hemodynamic monitoring parameters, obtained through transpulmonary thermodilution technique (EV1000, Edwards Lifesciences ©) and local protocol. According to the renal outcome at 24 hours, patients were stratified into two groups: the oliguric/anuric group and the normal urinary output group. Statistical analysis aimed to identify cardiovascular parameters that could predict sepsis- induced AKI.

**Results:** SOFA scores were compared at the time of study inclusion among the two groups and statistically significant differences were observed ( $p < 0.05$ ). The ROC curve analysis for the SOFA score identified a cut-off point  $> 9$  points (AUC 0.74, SE 0.06, 95% CI 0.61-0.83,  $p < 0.01$ ) and a cut-off point  $> 3$  for the cardiovascular SOFA (AUC 0.73, SE 0.06, 95% CI 0.61 to 0.83,  $p < 0.01$ ) in identifying patients at risk of developing oliguria/anuria at 24 hours after study inclusion. The minimally invasive hemodynamic evaluation performed at 3 hours after study inclusion showed both a statistically significantly lower SVI and GEDI in the oliguric/anuric group versus the normal diuresis group ( $31.5 \pm 9.3$ , compared with  $37.0 \pm 9.6$ ,  $p = 0.03$  for SVI;

565.8 ± 133.6 versus 661.8 ± 158.4, p = 0.03 for GEDI). The ROC curve analysis showed a cut-off point of 32 ml/m<sup>2</sup>/beat for the SVI (AUC 0.67, SE 0.07, 95% CI 0.54- 0.78, p <0.05) and a cut-off value of 583 ml/m<sup>2</sup> for the GEDI (AUC 0.67, SE 0.07, 95% CI 0.54- 0.78, p <0.05) as predictive for oliguria/anuria at 24 hours after study inclusion.

**Conclusions:** Severe vasoplegia within the first 24 hours of sepsis is associated with an increased risk of acute sepsis-induced acute renal injury. SOFA and cardiovascular SOFA scores can help identify patients at risk for developing sepsis-induced AKI. Renal outcome in patients with sepsis and septic shock may be predicted by a persistently low SVI (≤ 32ml / m<sup>2</sup> / drink) and GEDI (<583 ml / kg) values after the initial fluid resuscitation.

## ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The current research aimed to demonstrate the role of advanced hemodynamic monitoring in the personalized volemic management of the septic patient.

Until now, studies published in the literature, incriminated Norepinephrine a determining factor for the femoral-to-radial arterial pressure gradient, in the critically ill patients. Our study, published in Blood Pressure Monitoring in 2019, conducted exclusively on patients with septic disease, showed that this gradient is independent of the dose of Norepinephrine. In addition, our study is performed on a homogeneous population, of patients with sepsis and septic shock, without severe associated comorbidities, which could bias hemodynamic monitoring parameters [17].

Choosing the type of hemodynamic monitoring in sepsis and septic shock is still controversial, but a more consensus suggests the use of "calibrated" techniques in patients with significant hemodynamic instability and frequent variations in vascular tone. Our study (RJAIC, 2017) evaluated the level of agreement of the macrohemodynamic data obtained through pulse-contour analysis ("uncalibrated" technique) with those obtained through transpulmonary thermodilution technique ("calibrated" technique), in patients with septic shock, on high doses of vasoactive support (Norepinephrine > 0.6 mcg/kg/min) [16]. The obtained results showed that the "non-calibrated" techniques are not suitable for advanced hemodynamic monitoring in this category of patients.

Giving the optimal volume of fluids during the initial fluid resuscitation to a septic, obese patient, is still an issue. Up to this date, there is little data on the volemic resuscitation of this subgroup of patients. Our study published in the *Journal of Critical Care Medicine*, shows that volumetric parameters of advanced hemodynamic monitoring support the adjustment of the initial fluid load to the ideal body weight [18]. The novelty of this research is, first, that no previous research on this topic has used advanced hemodynamic monitoring indices to support its hypothesis. Secondly, the patients included in this study are exclusively with septic pathology, without comorbidities that could influence the hemodynamics.

Finally, we conducted a study, which hypothesized that the use of advanced hemodynamic monitoring may help in the early identification of patients at risk of developing sepsis-induced acute kidney injury. Until now, the conclusions generated by this research have not been demonstrated in other studies. This article is under evaluation.

## REFERINȚE/REFERENCES:

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:801-810.
2. Silversides JA, Perner A, Malbrain MLNG. Liberal versus restrictive fluid therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2019; 45:1440-1442.
3. Sakr Y, Rubatto Birri PN, Kotfis K, et al. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Crit Care Med*. 2017; 45:386-394.
4. Yang X, Du B. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2014; 18:650.
5. 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.
6. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2014; 40:1795-1815.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock, 2016. *Intensive Care Med*. 2017; 43:304-377.
8. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9484): 472-477.
9. Marx G, Schuerholz T, Sümpelmann R, et al. Comparison of cardiac output measurements by arterial trans-cardiopulmonary and pulmonary arterial thermodilution with direct Fick in septic shock. *Eur J Anaesthesiol*. 2005; 22:129-134.
10. Della Rocca G, Costa MG, Coccia C, et al. Cardiac output monitoring: Aortic transpulmonary thermodilution and pulse contour analysis agree with standard thermodilution methods in patients undergoing lung transplantation. *Can J Anaesth*. 2003; 50:707-711.
11. Antal O, Mărginean M, Hagău N. Assessment of method agreement between two minimally invasive hemodynamic measurements in septic shock patients on high doses of vasopressor drugs. A preliminary study. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2017; 24:89-100.
12. Antal O, Ștefănescu E, Hagău N. Does norepinephrine infusion dose influence the femoral-to-radial mean arterial blood pressure gradient in patients with sepsis and septic shock? *Blood Press Monit*. 2019; 24:74-77.
13. Antal O, Ștefănescu E, Mleşnițe M, Bălan AM, Hagău N. Initial Fluid Resuscitation Followin Adjusted Body Weight Dosing in Sepsis and Septic Shock. *J Crit Care Med (Targu Mures)* [head of print].