



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicación Oficial de la Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



REVISIÓN

Coloides versus cristaloides en fluidoterapia guiada por objetivos, revisión sistemática y metaanálisis. Demasiado pronto o demasiado tarde para obtener conclusiones



Javier Ripollés^{a,*}, Ángel Espinosa^b, Rubén Casans^c, Ana Tirado^a, Alfredo Abad^d, Cristina Fernández^e y José Calvo^f

^a Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

^b Thorax anesthesiology and Intensive Care consultant, Thorax centrum, Karlskrona, Suecia

^c Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Anestesia y Reanimación, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^e Universidad Complutense de Madrid, Unidad de Metodología de la Investigación y Epidemiología clínica, Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^f Universidad Complutense de Madrid. Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

Recibido el 29 de mayo de 2014; aceptado el 3 de julio de 2014

Disponible en Internet el 11 de diciembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Fluidoterapia;
Fluidoterapia guiada por objetivos;
Coloides;
Hidroxietilalmidón;
Cristaloides;
Revisión sistemática;
Metaanálisis

Resumen

Introducción: Se han realizado múltiples ensayos clínicos en fluidoterapia guiada por objetivos (FGO), muchos de ellos con el uso de coloides para la optimización de la precarga. Tras la decisión de la Agencia Europea del Medicamento, existe cierta controversia en cuanto a su utilización, beneficios y su posible contribución al fallo renal. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es comparar el uso de coloides de última generación, derivados del maíz, con cristaloides en FGO para determinar las complicaciones y la mortalidad asociadas.

Métodos: Se realiza una búsqueda bibliográfica en MEDLINE Pubmed, EMBASE y Cochrane Library comprobando ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparan cristaloides con coloides dentro de FGO para cirugía mayor no cardíaca de adultos.

Resultados: Se obtuvieron 130 referencias de las que se seleccionaron 38 y 29 fueron analizadas; de ellas 6 fueron incluidas para revisión sistemática y metaanálisis, incluyendo a 390 pacientes. Se apreció que el uso de coloides no se asocia con un aumento de complicaciones pero sí con una tendencia a mayor mortalidad (RR [IC 95%] 3,87 [1,121-13,38]; I² = 0,0%; p = 0,635).

Conclusiones: Debido a las limitaciones de este metaanálisis por el escaso número de ensayos clínicos aleatorizados y pacientes incluidos, los resultados deben tomarse con cautela, y

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ripo542@gmail.com, ripo542@hotmail.com (J. Ripollés Melchor).

KEYWORDS

Fluid therapy;
Objective-guided
fluid therapy;
Colloids;
Hydroxyethyl starch;
Crystalloids;
Systematic review;
Meta-analysis

se propone la realización de nuevos ensayos clínicos aleatorizados, con suficiente potencia estadística en los que se comparen coloides balanceados y no balanceados con cristaloides balanceados y no balanceados, dentro de protocolos de FGO, respetando las indicaciones actuales y las sugerencias emitidas por los grupos de expertos.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Colloids versus crystalloids in objective-guided fluid therapy, systematic review and meta-analysis. Too early or too late to draw conclusions

Abstract

Introduction: Several clinical trials on Goal directed fluid therapy (GDFT) were carried out, many of those using colloids in order to optimize the preload. After the decision of European Medicines Agency, there is such controversy regarding its use, benefits, and possible contribution to kidney failure. The objective of this systematic review and meta-analysis is to compare the use of last-generation colloids, derived from corn, with crystalloids, in GDFT, to determine complications and mortality associated.

Methods: A bibliographic research was carried out in MEDLINE Pubmed, EMBASE and Cochrane Library, corroborating randomized clinical trials in those crystalloids are compared to colloids in GDFT for mayor non-cardiac surgery in adults.

Results: One hundred thirty references were found, among those 38 were selected, and 29 analyzed; of these, 6 were included for systematic review and meta-analysis, including 390 patients. It was perceived that the use of colloids it not associated with the increase of complications, but rather with a tendency to a higher mortality (RR [95% IC] 3.87 [1.121, 13, 38]); $I^2 = 0.0\%$; $P = .635$).

Conclusions: Due to this meta-analysis' limitations for small number of randomized clinical trials and patients included, the results should be taken cautiously, and it is proposed to carry out new randomized clinical trials, with enough statistical power, comparing balanced and non-balanced colloids to balanced and non-balanced crystalloids, following the protocols of GDFT, respecting current guidelines and suggestions made by groups of experts.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introducción

Durante los últimos años se han publicado múltiples ensayos clínicos, así como metaanálisis¹⁻¹¹ en los que se ha demostrado que la utilización de fluidoterapia guiada por objetivos (FGO) perioperatoria disminuye las complicaciones posquirúrgicas^{2-9,11}, la estancia hospitalaria^{2,3} y la mortalidad^{1,7,8}. La FGO se basa en la optimización de la precarga con la utilización de fluidos, inotropos y/o vasoconstrictores mediante algoritmos diseñados con este fin, para alcanzar un determinado objetivo de VS, índice cardíaco o transporte de oxígeno. El fin último de esta optimización es evitar la sobrecarga de líquidos, así como la hipoperfusión tisular y la hipoxia¹².

Desde un punto de vista fisiopatológico, la estabilización hemodinámica con coloides debería dar como resultado una menor cantidad de fluidos administrados¹³, así como un menor tiempo en el que el paciente se encontraría en una situación de hipovolemia relativa y posible hipoperfusión tisular¹⁴.

Tras examinar la evidencia disponible, y basándose principalmente en 3 estudios¹⁵⁻¹⁷, en junio de 2013 el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee de la Agencia

Europea del Medicamento concluyó que los beneficios del uso de coloides (hidroxietilalmidones [HEA]) eran menores que sus riesgos¹⁸, de la misma forma que la Food and Drug Administration, quienes recomendaron evitar su uso en los pacientes con sepsis y en pacientes con insuficiencia renal (IR)¹⁹. Estas conclusiones se basaron en estudios realizados en pacientes con sepsis, no en el contexto de estabilización hemodinámica intraoperatoria por sangrado o hipovolemia relativa, y es muy discutible que se pudieran extrapolar las conclusiones. Recientemente Gillies et al.²⁰, tras realizar una revisión sistemática y metaanálisis en el que se comparaban coloides con distintos tipos de fluidos, concluyeron que el uso de HEA no aumentaba la mortalidad, la estancia hospitalaria, la IR o la necesidad de depuración extrarrenal²⁰; sin embargo, en dicho metaanálisis no se comparaban coloides con cristaloides en estudios en los que se utilizase un algoritmo de FGO y solo incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en los que se comparasen coloides con cristaloides en cirugía no cardíaca²¹⁻²³. El objetivo de esta revisión sistemática y metaanálisis es determinar si el uso de coloides de última generación, derivados del maíz (HE 6%: 130/0,4) para la optimización hemodinámica en FGO disminuye las complicaciones postoperatorias y la mortalidad.

Material y métodos

Criterios de selección

Los buscaron los estudios de acuerdo a los siguientes criterios de selección y según la metodología PRISMA/CONSORT²⁴.

1. Participantes: Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 18 años) sometidos a cirugía no cardíaca programada. No se limitaron los estudios en función del riesgo quirúrgico.
2. Tipos de intervención: FGO intraoperatoria donde se compara el uso de cristaloides con coloides derivados del maíz de última generación (HE 6%: 130/0,4), definiendo esta como aquella monitorización hemodinámica que permite llevar a cabo un algoritmo de optimización hemodinámica basada en el uso de fluidos, inotropos y/o vasopresores para alcanzar valores hemodinámicos normales o supranormales. Se excluye la FTO guiada mediante catéter en arteria pulmonar, así como la FGO guiada con ecocardiografía transesofágica o mediante tecnología obsoleta. Se excluyen aquellos estudios en los que se compara HE con coloide en optimización de volumen sistólico (VS) sin aportar resultados definidos para este metaanálisis. Se limita a coloides derivados del maíz de bajo peso molecular (HE 6%: 130/0,4).
3. Tipos de comparador: Se seleccionan para análisis aquellos estudios en los que se compara la FGO con coloides con la FGO con cristaloides. Se excluyen aquellos en los que se comparan soluciones balanceadas versus no balanceadas. Se excluyen aquellos ECA en los que se compara una tecnología de monitorización con otra, y aquellos ECA en los que se comparan distintos tipos de algoritmos hemodinámicos.
4. Outcomes: El outcome primario son las complicaciones postoperatorias y la mortalidad.
5. Tipos de estudios: Se incluyen ECA en los que se realiza FGO intraoperatoria en cirugía mayor programada no cardíaca.

Fuentes de información

Se utilizaron distintas estrategias de búsqueda (última actualización en marzo de 2014) para identificar los estudios relevantes que cumplieran criterios de inclusión mediante EMBASE, MEDLINE y Cochrane Library. No hubo restricciones en la fecha de publicación. La búsqueda se limitó a artículos publicados en inglés. Se realizó una búsqueda manual adicional con el fin de que todo estudio publicado fuera analizado.

Ítems de búsqueda

La búsqueda se realizó utilizando las siguientes palabras «Fluid Therapy» (Mesh) AND «Hydroxyethyl Starch Derivatives» (Mesh) AND «Isotonic Solutions» (Mesh).

Selección de estudios y extracción de datos

Dos investigadores independientes evaluaron cada título y abstract con el fin de descartar aquellos ECA irrelevantes e identificar aquellos potencialmente relevantes; estos fueron analizados exhaustivamente seleccionando aquellos que cumplían los criterios de inclusión anteriormente expuestos. La extracción de los datos de los ECA incluidos fue realizada por 2 investigadores, y cualquier discrepancia requirió un nuevo análisis, así como la confirmación por un tercer investigador.

La extracción de datos incluyó características de los pacientes incluidos (ASA, edad), tipo de cirugía, tipo de monitorización hemodinámica, algoritmo utilizado, uso de fluidos, inotropos y/vasopresores, complicaciones totales, complicaciones respiratorias, complicaciones infecciosas, complicaciones quirúrgicas, transfusiones y mortalidad. La extracción de datos fue revisada por los autores con el fin de evitar errores en la transcripción de los datos.

Outcomes

El outcome primario estudiado fueron las complicaciones globales y la mortalidad.

Medidas de resumen y método de análisis

Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico Stata 12.0 para realizar el análisis estadístico. El metaanálisis se realizó mediante el método de la varianza inversa para resultados dicotómicos y datos continuos, los resultados se presentan como riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) El método de la diferencia de media se utilizó con un modelo de efectos aleatorios. Se construyeron forest plots, considerando $p < 0,05$ como estadísticamente significativa. La heterogeneidad de los estudios se evaluó mediante la estadística I^2 ; valores I^2 se definen como poco heterogéneos, de 25-50% moderadamente heterogéneos; y por encima del 50% poco homogéneos. Se realizó el test de χ^2 para heterogeneidad, considerando significación estadística $p < 0,01$.

Aquellos estudios en los que las complicaciones o la mortalidad son igual a 0 no pueden ser incluidos en la creación de forest plots por motivos estadísticos. Para la evaluación de la concordancia en la evaluación de sesgos de los autores se utilizó la estadística kappa.

Resultados

Selección de estudios

Se encontraron 130 referencias en bases de datos electrónicas, de los cuales fueron revisados 38; de estos, se analizaron 29 ECA y se excluyeron aquellos que no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente fueron incluidos 6 ECA^{21,25-29}. No se encontraron ECA mediante búsqueda manual. Se incluyen a 390 pacientes para este metaanálisis. En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo utilizado para la selección de artículos.

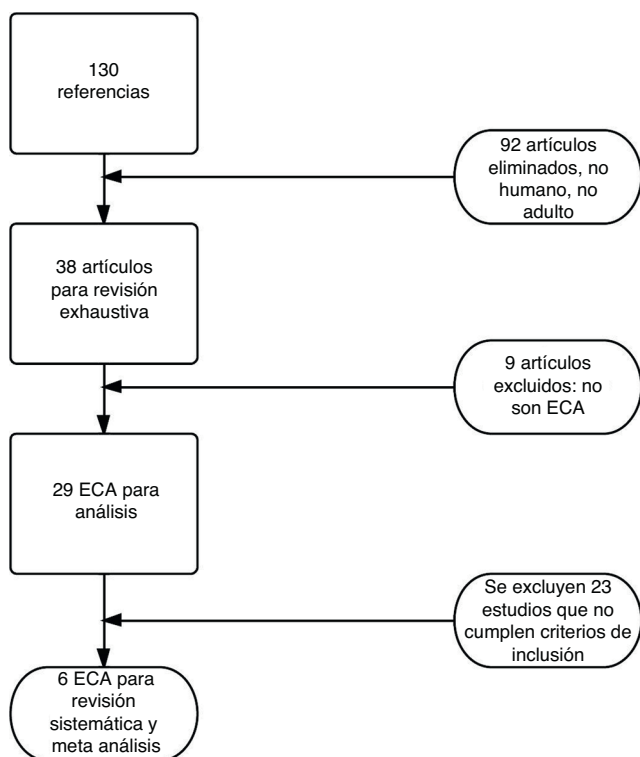


Figura 1 Diagrama de flujo de artículos incluidos.

Evaluación del riesgo de sesgos en estudios individuales

Dos investigadores independientes realizaron la evaluación de la calidad de los ECA incluidos mediante la puntuación de Jadad³⁰; esta escala se utiliza para describir la calidad de los estudios mediante la evaluación de 5 elementos sobre

la aleatorización, el ciego y la aplicación del protocolo, con una puntuación de 1 a 5; siendo un ensayo de alta calidad el que posee una puntuación de 5. Esta evaluación se muestra en la [tabla 1](#).

Características de los estudios incluidos

Los artículos seleccionados describen los resultados de ECA en los que se evalúa la utilización coloides (HE 6%: 130/0,4, balanceados o no balanceados) versus cristaloides (balanceados o no) en FGO intraoperatoria en cirugía programada no cardíaca, en los que se incluyen las complicaciones postoperatorias y/o mortalidad como outcome primario. Las características de los ECA incluidos se muestran en la [tabla 2](#).

De los 6 ECA analizados 3 ECA²⁵⁻²⁷ se realizaron en cirugía gastrointestinal; 2 ECA en neurocirugía^{28,29} y en uno en cirugía ginecológica²¹. En 5 de los 6 ECA incluidos^{21,25-27,29} se describe la mortalidad y las complicaciones^{21,25-27,29}. Se incluyen 28 para revisión sistemática y metaanálisis puesto que describen disminución de transfusión, lo cual puede interpretarse como una complicación. Únicamente 2 ECA describen insuficiencia renal postoperatoria como complicación^{21,27}.

La FGO fue realizada con CardioQ® en 2 ECA^{21,25}, en 2 casos con Flotrac®^{28,29}, con LiDCO Rapid® en un caso²⁷ y mediante el cálculo de variación de presión de pulso en otro caso²⁶. Las características de los pacientes incluidos se muestran en la [tabla 3](#).

La calidad de los ECA valorada mediante la puntuación de Jadad se muestra en la [tabla 2](#), así como la financiación de los ECA incluidos en metaanálisis. En la [tabla 1](#) se expone la descripción de los posibles sesgos. Se encontró una concordancia kappa del 90% en la evaluación de los sesgos entre los 2 investigadores.

Tabla 1 Evaluación del riesgo de sesgos en estudios individuales

Estudio	Año	Aleatorización	Descripción secuencia aleatorización	Doble ciego	Descripción de ciego	Descripción de pérdidas	Total	Comentarios
Senagore et al. ²⁵	2009	1	1	1	0	0	3	Estudio no planeado para detectar complicaciones ni efecto de administración de fluidos
Zhang et al. ²⁶	2012	1	1	0	0	1	3	
Feldheiser et al. ²¹	2013	1	1	1	1	1	5	No diseñado para analizar complicaciones
Yates et al. ²⁷	2014	1	1	1	1	1	5	
Lindroos et al. ²⁸	2014	1	1	0	0	1	3	No diseñado para analizar complicaciones
Lindroos et al. ²⁹	2013	1	1	0	0	1	3	No diseñado para analizar complicaciones

Tabla 2 Características de los ECA incluidos

Estudio	Año	Población	Intervención	Comparador	Outcomes
Senagore et al. ²⁵	2009	Pacientes adultos sometidos a cirugía colorrectal	FGO mediante CardioQ [®] basada en algoritmo de maximización de VS con HE (Voluven [®]); n = 21	FGO mediante CardioQ [®] basada en algoritmo de maximización de VS con Ringer lactato; n = 21	Estancia hospitalaria. Parámetros de recuperación de función intestinal. Complicaciones
Zhang et al. ²⁶	2012	Pacientes adultos sometidos a cirugía gastrointestinal	FGO basada en optimización de VPP < 10% con HE; n = 20	FGO basada en optimización de VPP < 10% con Ringer lactato; n = 20	Estancia hospitalaria. Parámetros de recuperación de función intestinal. Complicaciones
Feldheiser et al. ²¹	2013	Pacientes adultos sometidos a cirugía de ovario	FGO mediante CardioQ [®] basada en algoritmo de maximización de VS con HE balanceado (Volulyte [®]), vasoconstrictores e inotropos para IC > 2,5; n = 24	FGO mediante CardioQ [®] basada en algoritmo de maximización de VS con cristaloides balanceados (Jonosteril [®]), vasoconstrictores e inotropos para IC > 2,5; n = 24	Fluidos totales administrados intraoperatoriamente. Catecolaminas administradas. Estancia hospitalaria. Complicaciones
Yates et al. ²⁷	2014	Pacientes adultos sometidos a cirugía colorrectal	FGO mediante LiDCO Rapid [®] basado en algoritmo de optimización de VVS (VVS < 10%) con HE y dopexamina; n = 104	FGO mediante LiDCO Rapid [®] basado en algoritmo de optimización de VVS (VVS < 10%) con Ringer lactato y dopexamina; n = 98	Complicaciones gastrointestinales en día 5. Complicaciones postoperatorias. Estancia hospitalaria. Parámetros analíticos de coagulación
Lindroos et al. ²⁸	2014	Pacientes adultos sometidos a neurocirugía prono	FGO mediante Flotrac [®] basado en algoritmo de maximización de VS con HE; n = 15	FGO mediante Flotrac [®] basado en algoritmo de maximización de VS con Ringer acetato; n = 15	Fluidos necesarios para estabilización hemodinámica. Alteraciones en coagulación
Lindroos et al. ²⁹	2013	Pacientes adultos sometidos a neurocirugía	FGO mediante Flotrac [®] basado en algoritmo de maximización de VS con HE y vasopresores; n = 14	FGO mediante Flotrac [®] basado en algoritmo de maximización de VS con Ringer acetato y vasopresores; n = 14	Fluidos necesarios para estabilización hemodinámica. Alteraciones en coagulación
Estudio	Diseño	Puntuación de Jadad	Conclusiones	Financiación	País
Senagore et al. ²⁵	ECA doble ciego monocéntrico	3	La utilización de FGO con CardioQ [®] no aporta beneficios y es más costosa que el manejo de la fluidoterapia convencional. La FGO con coloides no aporta beneficios	Deltex medical	EE. UU.
Zhang et al. ²⁶	ECA monocéntrico	3	La utilización de FGO con coloides mejora parámetros de función intestinal y disminuye la estancia hospitalaria	No declarado	China
Feldheiser et al. ²¹	ECA doble ciego monocéntrico	5	La utilización de FGO con coloides proporciona mayor estabilidad hemodinámica, sin aumentar el riesgo de IRA, y disminuye las transfusiones de PFC	Fresenius Kabi	Alemania

Tabla 2 (Continuación)

Estudio	Diseño	Puntuación de Jadad	Conclusiones	Financiación	País
Yates et al. ²⁷	ECA doble ciego monocéntrico	5	La utilización de HE en FGO no aporta beneficios respecto a cristaloides, excepto por un menor balance de fluidos en primeras 24 h	Fresenius Kabi	Reino Unido
Lindroos et al. ²⁸	ECA monocéntrico	3	La utilización de FGO con HE disminuye los fluidos administrados. La administración de 400 cc de HE provoca alteraciones en tromboelastoma	No declarado	Finlandia
Lindroos et al. ²⁹	ECA monocéntrico	3	La utilización de FGO con coloides permite disminuir la administración perioperatoria de líquidos y el balance hídrico	Universidad Helsinki	Finlandia

ECA, ensayo clínico aleatorizado; FGO, fluidoterapia guiada por objetivos; HE, hidroxietilalmidones; IC, índice cardíaco; IRA, insuficiencia renal aguda; PFC, plasma fresco congelado; VPP, variación de presión de pulso; VS, volumen sistólico; VSS, variación de volumen sistólico.

Tabla 3 Características de los pacientes incluidos

Estudio	Año	Cirugía	Monitorización	ASA	Edad	Duración IQ	Riesgo	Describe mortalidad	Describe IRA	Describe complicaciones
Senagore et al. ²⁵	2009	Colorrectal	CardioQ [®]	ND	ND	143 vs. 150	Alto	Sí	No	Sí
Zhang et al. ²⁶	2012	Gastrointestinal	Arterial	I/II vs. I	52,8 vs. 53,3	183 vs. 190	Bajo	Sí	No	Sí
Feldheiser ²¹	2013	Ginecológica	CardioQ [®]	II/III vs. III	58 vs. 52	272 vs. 242	Moderado-alto	Sí	Sí	Sí
Yates et al. ²⁷	2014	Colorrectal	LiDCO Rapid [®]	II vs. II	72 vs. 70	ND	Moderado-alto	Sí	Sí	Sí
Lindroos et al. ²⁸	2014	Neurocirugía	Flotrac [®]	II vs. II	55 vs. 52	169 vs. 132	Alto	No	No	No
Lindroos et al. ²⁹	2013	Neurocirugía	Flotrac [®]	III vs. III	40 vs. 43	145 vs. 146	Alto	Sí	No	Sí

IRA, Acute Kidney Injury; IQ, intervención quirúrgica; ND, no datos.

Tabla 4 Estudios analizados pero no incluidos en metaanálisis

Estudio	n	Motivo por el que se excluye
Krebbel et al. ³¹	40	Se comparan soluciones balanceadas con no balanceadas
Kotake et al. ³²	35	Se utiliza un coloide distinto a HE 6%: 130/0,4
L'Hermite et al. ³³	56	No incluye complicaciones o mortalidad como resultado primario
Dehne et al. ³⁴	60	Se utiliza un coloide distinto a HE 6%: 130/0,4 No se realiza FGO
Godet et al. ³⁵	65	No se realiza FGO
Guo et al. ³⁶	42	Se utiliza un coloide distinto a HE 6%: 130/0,4. No se realiza FGO
Hung et al. ²³	84	No se realiza FGO

FGO, fluidoterapia guiada por objetivos; HE, hidroxietilalmidón.

En la [tabla 4](#) se muestran los estudios analizados pero no incluidos en metaanálisis porque no cumplen los criterios de inclusión previamente descritos^{23,31-36}. Senagore et al.²⁵ compararon fluidoterapia estándar con FGO con coloides (Voluven[®], Fresenius Kabi, Alemania) versus cristaloides (Ringer lactato) en FGO basada en un algoritmo de optimización de VS mediante CardioQ[®] en pacientes de bajo riesgo intervenidos de colectomía segmentaria laparoscópica dentro de un programa de recuperación intensificada (fast track)³⁷. En aquellos casos en los que no se conseguía optimización de VS con 20 mL/kg de HE 6%, se utilizaba Ringer Lactato, no superando en ningún caso las dosis e indicaciones recomendadas. Encontraron una disminución significativa en la cantidad de fluidos necesarios para alcanzar el VS óptimo (863 ± 850 mL vs. 389 ± 289 mL; p < 0,05). En el grupo HE se

presentaron más complicaciones aunque no de forma significativa, y únicamente hubo un paciente fallecido en el estudio, correspondiente al grupo HE. El resultado primario del estudio fue la estancia hospitalaria, no está diseñado para el análisis de complicaciones mayores y no se describen casos de insuficiencia renal postoperatoria ni cómo se define esta.

Zhang et al.²⁶ compararon sendos protocolos de fluidoterapia restrictiva con FGO con coloides (HE 6%: 130/0,4) o con cristaloides (Ringer lactato) en FGO basada en algoritmo de optimización de variación de presión de pulso, en pacientes de bajo riesgo (ASA I-II y pérdida sanguínea estimada < 500 mL) intervenidos de cirugía gastrointestinal, incluyendo gastrectomía y colectomía segmentaria. No se indica que se superaran dosis máximas permitidas de coloide

y en ningún caso este fue utilizado en pacientes con IR. Encontraron una disminución significativa en el uso de vasoconstrictores intraoperatorios, así como una disminución en el tiempo de recuperación de función intestinal a favor del grupo HE ($86,2 \pm 7,2$ h vs. $95,4 \pm 9,1$ h; $p < 0,001$); del mismo modo, detectaron una disminución en la estancia hospitalaria en el grupo HE ($9,1 \pm 1,4$ vs. $11,9 \pm 1,2$ días; $p < 0,001$). No hubo diferencias en las complicaciones entre los distintos grupos, y ningún paciente falleció durante el estudio.

Yates et al.²⁷ compararon el uso de coloides (HE 6%: 130/0,4 balanceado) versus cristaloides en FGO mediante optimización de VS y mantenimiento de variación de volumen sistólico $< 10\%$ utilizando LiDCO Rapid en pacientes de moderado-alto riesgo intervenidos de cirugía colorrectal. La dosis máxima de HE utilizada fue de 50 mL/kg, utilizando una gelatina balanceada (Geloplasma®, Fresenius Kabi, Alemania) en los casos en los que se superaba dicha dosis. Un paciente del grupo HE y un paciente del grupo cristaloides presentaron IR. Los pacientes incluidos en el grupo HE recibieron menos fluidos intraoperatorios, mientras que los pacientes del grupo cristaloides recibieron más fluidos y requirieron mayor dosis de gelatina para ser optimizados. Durante la cirugía, no hubo diferencias en el uso de vasopresores. El resultado primario de este estudio era el tiempo de recuperación de la función intestinal, no encontrando diferencias entre los grupos. No hubo diferencias significativas en complicaciones postoperatorias, ni en estancia hospitalaria. Hay que destacar que 4 pacientes del grupo HE desarrollaron IR aguda en el postoperatorio mientras que solo 2 del grupo cristaloides la presentaron. Fallecieron 5 pacientes del grupo HE y 2 en el grupo cristaloides. Se analizó la respuesta inflamatoria sistémica mediante el análisis de IL-6, no hallando diferencias entre grupos.

Feldheiser et al.²¹ compararon coloides balanceados (HE 6%: Volulyte, Fresenius Kabi, Alemania) versus cristaloides balanceados (Jonosteril, Fresenius Kabi, Alemania) en FGO basada en optimización de VS y mantenimiento de índice cardíaco $> 2,5$ mL/kg/min, monitorizados con CardioQ® en pacientes de bajo-moderado riesgo que precisaron cirugía de resección citorreductiva de ovario. Se limitó el uso de HE a la dosis máxima recomendada, utilizando plasma fresco congelado, una vez sobrepasada esta. La utilización de HE permitió una mejor estabilización hemodinámica, en menor tiempo y con menor cantidad de fluidos, y una disminución significativa de unidades de plasma fresco congelado; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en las complicaciones postoperatorias, la estancia hospitalaria ni la mortalidad, si bien el estudio no estaba diseñado con este fin, siendo el resultado primario el total de líquidos administrados durante el periodo intraoperatorio.

Lindroos et al.²⁸ compararon el uso de coloide (HE 6%: 130/0,4 no balanceado) con cristaloides balanceado (Ringer acetato) en FGO basada en optimización de VS con fluidos y vasopresores, monitorizado este con Flotrac®, en pacientes de bajo riesgo intervenidos de neurocirugía en posición prona. Se demostró que la necesidad de administración de fluidos era un 25% mayor con cristaloides que con coloide para alcanzar la estabilización hemodinámica. No hubo diferencias significativas en la estancia hospitalaria ni en las complicaciones. Un paciente del grupo HE recibió transfusión de concentrado de hemáties. No se indican fallecimientos en el estudio. No se indica que se superaran dosis máximas permitidas de coloides ni IR postoperatoria.

En otro ECA en neurocirugía, Lindroos et al.²⁹ compararon el uso de coloides (HE 6%: 130/0,4 no balanceado) con

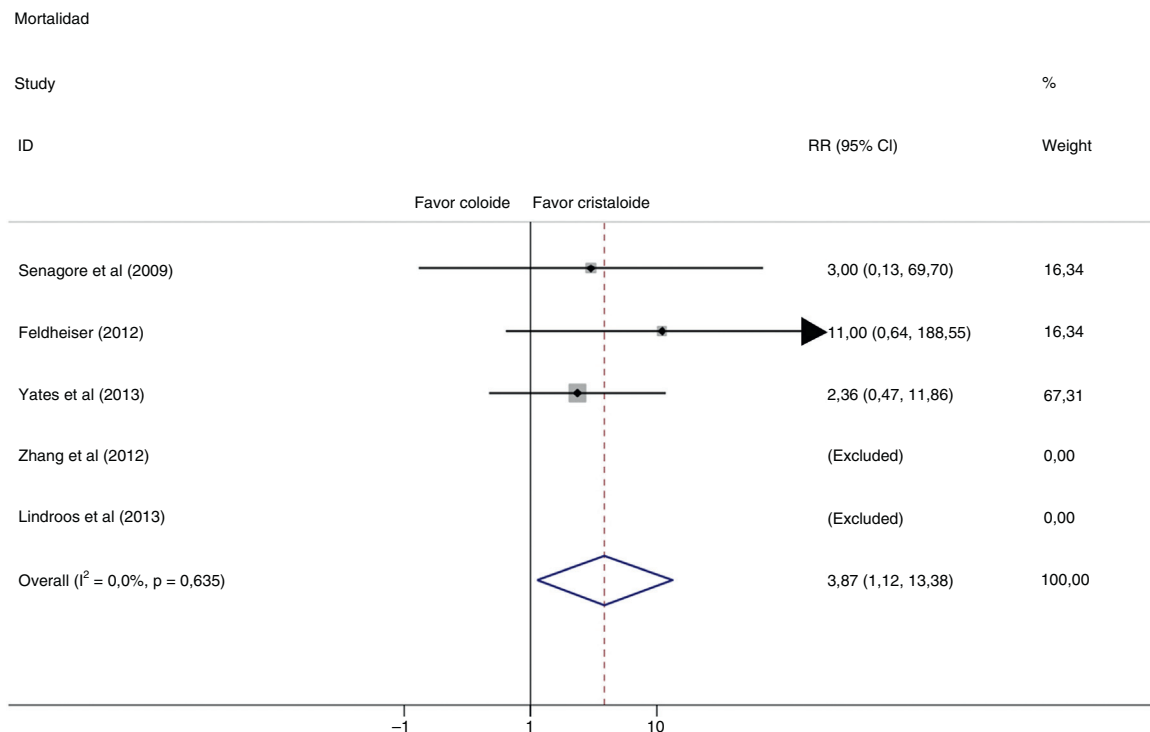


Figura 2 Coloides versus cristaloides. Mortalidad.

cristaloide balanceado (Ringer acetato) con el mismo algoritmo de FGO en pacientes intervenidos de craniectomía en posición sentada; del mismo modo encontraron una menor disminución de fluidos utilizados para estabilización hemodinámica (< 34%) con el uso de coloides, mientras que no hallaron diferencias significativas en complicaciones postoperatorias ni en la estancia hospitalaria; no reportaron datos de IR postoperatoria ni mortalidad, asumiendo pues que no hubo fallecidos. No se indica que se superaran dosis máximas permitidas de coloides.

Outcomes primarios

Complicaciones totales

De los 6 ECA analizados, solo 2 describen las complicaciones totales asociadas. No se hallaron diferencias, ni tampoco se evidenció que el uso de coloides se asocie a complicaciones. (RR: 1,17; IC 95%: 0,86-1,61) (fig. 2).

Mortalidad

La mortalidad fue analizada en 3 ECA de los 6 analizados. Se encontró una tendencia al aumento de mortalidad a favor de FGO con coloides (RR: 3,87-1,121; IC 95%: 13-38; I² = 0,0%; p = 0,635), estimando en los 3 estudios incluidos una mayor mortalidad en el grupo coloides frente al grupo cristaloide. No hay heterogeneidad, aunque parecería que hay una tendencia a publicar los resultados positivos (fig. 3).

Discusión

La comparación de coloides con cristaloide en FGO se ha realizado en múltiples intervenciones quirúrgicas, con distintos tipos de monitorización hemodinámica, con diversos algoritmos y alcanzando objetivos mediante diferentes métodos; así como en pacientes con distinto riesgo quirúrgico.

Los principales resultados de este metaanálisis son: 1) No existen diferencias en cuanto a complicaciones postoperatorias con la utilización de FGO con coloides o con cristaloide. 2) Existe una tendencia al aumento de la mortalidad asociada a la FGO con coloides. 3) En los estudios analizados no se determina la IR como resultado primario ni de acuerdo a criterios internacionalmente aceptados, por lo que no es posible obtener conclusiones respecto a IR asociada a uso de coloides. Hay que destacar que el elevado número de complicaciones que se indican en el estudio de Senagore et al.²⁵ corresponden en gran parte a complicaciones menores (destacando estas en el grupo HE [4 vs. 20]) y que este estudio tiene como outcome primario la estancia hospitalaria. No está diseñado para el análisis de complicaciones mayores. No se describe la causa del fallecimiento en el grupo HE. Ocurre lo mismo en el estudio de Yates et al.²⁷, en el que no se indican las causas de fallecimiento, y el ECA no está diseñado para el análisis de complicaciones; y, por otra parte, los pacientes del grupo cristaloide presentaban un transporte de oxígeno basal mayor (554 vs. 496; p = 0,01), aunque 4 pacientes presentaron IR aguda postoperatoria en el grupo HE y solo 2 en el grupo cristaloide.

Feldheiser et al.²¹ reportan una tendencia al aumento de mortalidad (5 vs. 0; p = 0,051), si bien estos fallecidos corresponden a progresión tumoral, y no están directamente relacionados con el algoritmo hemodinámico. No indican IR

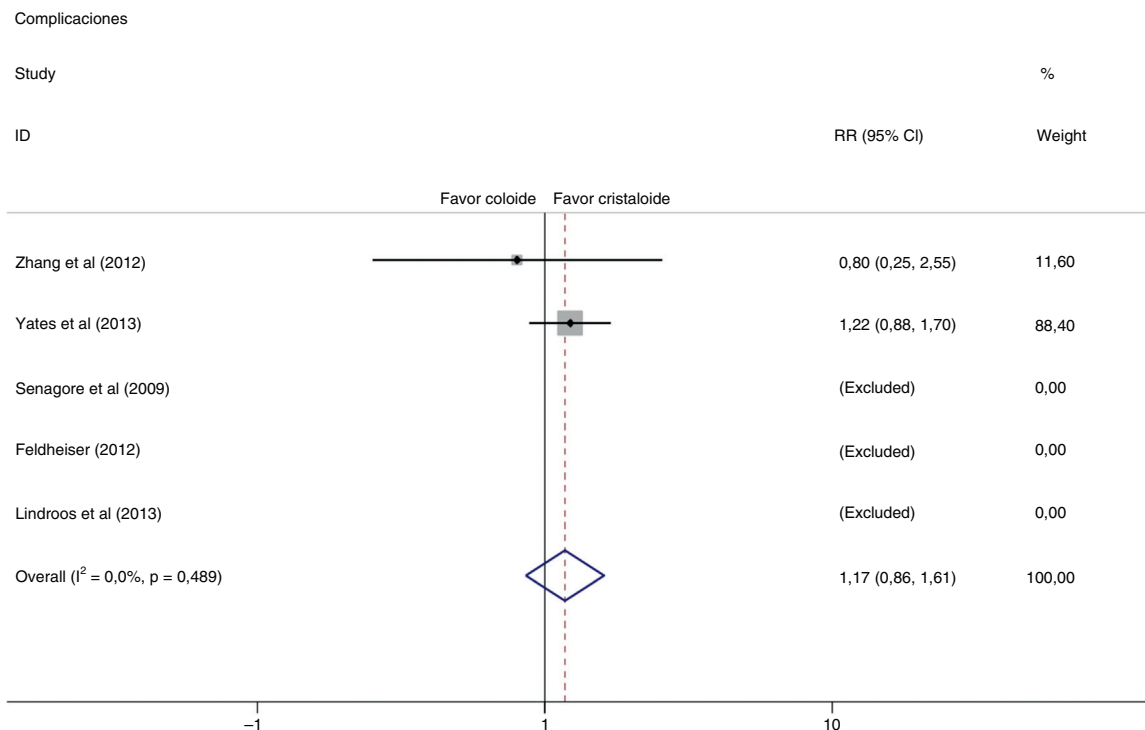


Figura 3 Forest plot. Coloides versus cristaloide. Complicaciones totales.

como complicación postoperatoria. Los estudios realizados por Lindroos et al.^{28,29} no están diseñados para el análisis de complicaciones, y se asume que no hay sesgo de publicación, es decir, que no hay fallecidos en el estudio o durante el seguimiento de este. Los resultados obtenidos en este metaanálisis muestran que existe una tendencia al aumento de mortalidad con la utilización de FGO con coloides, aunque, como se describe anteriormente, esta no está directamente relacionada con la intervención, puesto que se obtiene una disminución significativa de las complicaciones. El sostenimiento de un gasto cardíaco adecuado podría dar lugar a un mantenimiento de la función inmunológica y proteger los órganos que están en riesgo de hipoperfusión intraoperatoria³⁸, particularmente en cirugía gastrointestinal; se ha demostrado que la utilización de FGO con coloides mejora un 20% el flujo de la arteria mesentérica superior, y hasta un 40% la microcirculación en la mucosa gastrointestinal³⁹; en este sentido sería esperable una disminución de complicaciones asociadas con el uso de coloides, sin embargo, con la evidencia existente no es posible confirmarlo.

Por otra parte, estudios en sujetos sanos han demostrado que el flujo sanguíneo de la mucosa perianastomótica de colon es similar con fluidoterapia con coloides o cristaloides⁴⁰.

La premisa básica de la FGO consiste en asegurar un volumen circulante óptimo; la asociación de fluidoterapia restrictiva⁴¹ con la identificación de la precarga óptima o de aquellos pacientes que aumentarían su VS mediante una carga de volumen (respondedores a fluidos) implica una hipovolemia relativa; la rápida corrección de esta resulta fundamental para asegurar una correcta perfusión tisular. Esta, a priori, debería realizarse más rápido con coloides, puesto que, como se ha demostrado en pacientes sanos y en modelos animales, el ratio de fluidos necesarios para alcanzar un objetivo de estabilización hemodinámica es de 1:4⁴²; sin embargo, esto no puede confirmarse con los datos obtenidos en este metaanálisis ni ha podido demostrarse con estudios recientes específicamente diseñados para determinarlo³³. La asociación de IR con el uso de coloides en el ámbito quirúrgico no ha sido demostrada^{20,43}, y en particular en FGO no es posible demostrarla puesto que en ningún ECA se ha analizado esta como resultado primario, por lo tanto, no es posible obtener conclusiones en lo referente a la asociación de coloides con fallo renal en pacientes quirúrgicos en los que se aplica FGO.

Implicaciones para la investigación

Actualmente existen 2 ECA en curso en los que se están comparando FGO con coloides versus cristaloides en cirugía mayor abdominal, uno en EE. UU. «Effect of Goal-Directed Crystalloid Versus Colloid Administration on Major Postoperative Morbidity» (NCT01195883) en el que se esperan analizar 1.112 pacientes, y con fecha prevista de finalización en noviembre de 2014; y otro en Austria, Europa, «Crystalloids Versus Colloids During Surgery (CC)» (NCT00517127), prevista su finalización en 2016, y, que pretende reclutar a 400 pacientes.

Ambos fueron aprobados antes de la resolución del Pharmacovigilance Risk Assessment Committee y la Food and

Drug Administration. La realización y publicación de estos ECA, así como la realización de futuros ensayos clínicos en este ámbito, resulta fundamental.

En los futuros ECA se deberían seguir las sugerencias emitidas por Meybohm et al.⁴⁴ adaptadas al entorno quirúrgico: limitar el uso de coloides para la estabilización hemodinámica inicial en los casos en los que exista hipovolemia mediante algoritmos de FGO, con el fin de evitar situaciones de hipovolemia e hipovolemia, respetando en todos los casos las dosis máximas permitidas; evitando la administración de estos en pacientes con IR, y realizando un seguimiento adecuado de los pacientes.

Por otra parte, dada la polémica generada por el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, en futuros ensayos clínicos es necesaria la determinación de la función renal mediante escalas internacionalmente validadas (IRA y RIFLE), puesto que estas permiten homogeneizar criterios y medir el comportamiento clínico de esta disfunción^{45,46} así como la realización de estos con coloides balanceados y no balanceados, puesto que este podría ser un factor determinante.

Por lo tanto se requieren nuevos estudios bien diseñados, multicéntricos y con suficiente potencia estadística que comparen cristaloides versus coloides como fluidoterapia en FGO, de acuerdo a las recomendaciones emitidas por Meybohm et al.⁴⁴ adaptadas al entorno quirúrgico y en distintas intervenciones quirúrgicas, que permitan dar luz a la actual polémica que rodea al uso de coloides.

Limitaciones

Debido a que la búsqueda bibliográfica se limitó a Pubmed y EMBASE; podría haber estudios no analizados en este metaanálisis.

El poder estadístico de este metaanálisis para detectar un efecto en las complicaciones y la mortalidad está muy limitado por la baja tasa de complicaciones y de mortalidad, así como por el limitado número de estudios y pacientes incluidos.

Puesto que en los ECA incluidos la IR no es un resultado primario, no pueden obtenerse conclusiones en este campo.

Debido a la heterogeneidad de las intervenciones quirúrgicas en las que se han realizado los ECA, los datos obtenidos en este metaanálisis deben evaluarse junto con el análisis individual de cada ECA incluido.

Por todo ello, los resultados de este metaanálisis, y principalmente los que hacen referencia a mortalidad, deben pues tomarse con cautela.

Conclusiones

Pese a las importantes limitaciones encontradas, este metaanálisis demuestra que el uso de coloides derivados del maíz de última generación (HE 6%: 130/0,4) utilizados en FGO con algoritmos en los que se optimiza la precarga para evitar situaciones de hipovolemia relativa que podrían dar lugar a hipoperfusión tisular, no aumenta las complicaciones postoperatorias; sin embargo, existe una tendencia al aumento de la mortalidad con el uso de estos respecto al uso de cristaloides. Aunque hay una tendencia al aumento de la mortalidad, los autores consideran que, dado el bajo número

de ECA y pacientes incluidos, esta conclusión debe tomarse con cautela, y para su confirmación resulta imprescindible la realización de nuevos ECA, con suficiente potencia estadística en los que se comparen coloides balanceados y no balanceados con cristaloides balanceados y no balanceados, dentro de protocolos de FGO, en los que se realice fluidoterapia restrictiva, y que incluyan el uso de vasoconstrictores e inotropos en el algoritmo de actuación, puesto que estos han demostrado mejores resultados⁴⁷⁻⁵¹, respetando las indicaciones actuales y las sugerencias emitidas por grupos de expertos⁴⁴. Claramente la supervivencia es el objetivo más importante, y es un resultado primario en ECA extremadamente difícil de analizar, dada la baja incidencia de esta en el ámbito quirúrgico, por lo que, futuros ECA deberían tener el suficiente tamaño muestral para poder determinar la influencia de los fluidos administrados en esta.

Contribución de los autores

JR planificó junto a JC este metaanálisis, realizó la búsqueda bibliográfica, analizó los resultados, redactó el metaanálisis y envió el manuscrito.

AE y AT participaron en la búsqueda bibliográfica y en la selección de artículos.

RC participó en la evaluación de los artículos incluidos y en la redacción del manuscrito.

JC planificó junto a JR el metaanálisis, supervisó el trabajo en todas sus fases y corrigió el texto hasta la conclusión del definitivo.

CF realizó la estadística.

Todos los autores han leído y aprueban el manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a los profesionales de la Biblioteca Profesional del Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid).

Bibliografía

1. Poeze M, Greve JWM, Ramsay G. Meta-analysis of hemodynamic optimization: relationship to methodological quality. *Crit Care*. 2005;9:R771-9.
2. Abbas SM, Hill AG. Systematic review of the literature for the use of oesophageal Doppler monitor for fluid replacement in major abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2008;63:44-51.
3. Walsh SR, Tang T, Bass S, et al. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2008;62:466-70.
4. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med*. 2009;37:2079-90.
5. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, et al. Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2009;96:331-41.
6. Dalfino L, Giglio M, Puntillo F, et al. Haemodynamic goal-directed therapy and postoperative infections: earlier is better. A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15:R154.
7. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011;112:1392-402.
8. Gurgel ST, do Nascimento PJ. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials. *Anesth Analg*. 2011;112:1384-91.
9. Corcoran T, Rhodes JEJ, Clarke S, et al. Perioperative fluid management strategies in major surgery: a stratified meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;114:640-51.
10. Srinivasa S, Taylor MHG, Sammour T, et al. Oesophageal Doppler-guided fluid administration in colorectal surgery: critical appraisal of published clinical trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:4-13.
11. Arulkumaran N, Corredor C, Hamilton MA, et al. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:648-59.
12. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. 2000;28:3396-404.
13. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, et al. The intravascular volume effect of Ringer's lactate is below 20%: a prospective study in humans. *Crit Care*. 2012;16:R86.
14. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Comparison of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 and saline solution for resuscitation of the microcirculation during the early goal-directed therapy of septic patients. *J Crit Care*. 2010;25:659e1-8.
15. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-39.
16. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367:124-34.
17. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367:1901-11.
18. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency [consultado 25 Abr 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144446.pdf
19. Food and Drug Administration. FDA Safety Communication: Boxed Warning on increased mortality and severe renal injury, and additional warning on risk of bleeding, for use of hydroxyethyl starch solutions in some settings. 2013. November 25, 2013 (Revised).
20. Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al. Incidence of postoperative death and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2014;112:25-34.
21. Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al. Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth*. 2013;110:231-40.
22. Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:794-800.
23. Hung M, Zou C, Lin F, et al. New 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss during major abdominal surgery. A randomized, controlled trial. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:429-35.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al., PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
25. Senagore A, Emery T, Luchtefeld M, et al. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective randomized assessment of goal directed administration of balanced salt solution

- or hetastarch coupled with an enhanced recovery program. *Dis Colon Rectum*. 2009;52:1935–40.
26. Zhang J, Qiao H, He Z, et al. Intraoperative fluid management in open gastrointestinal surgery: goal-directed versus restrictive. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67:1149–55.
 27. Yates DRA, Davies SJ, Milner HE, et al. Crystalloid or colloid for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery. *Br J Anaesth*. 2014;112:281–9.
 28. Lindroos AC, Niiya T, Randell T, et al. Stroke volume-directed administration of hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) and Ringer's acetate in prone position during neurosurgery: a randomized controlled trial. *J Anesth*. 2014;28:189–97.
 29. Lindroos ACB, Niiya T, Silvasti-Lundell M, et al. Stroke volumedirected administration of hydroxyethyl starch or Ringer's acetate in sitting position during craniotomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:729–36.
 30. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
 31. Krebbel H, Feldheiser A, Muller O, et al. Influence of goaldirected therapy with balanced crystalloid-colloid or unbalanced crystalloid solution on base excess. *J Int Med Res*. 2014;42:468–86.
 32. Kotake Y, Fukuda M, Yamagata A, et al. Low molecular weight pentastarch is more effective than crystalloid solution in goal-directed fluid management in patients undergoing major gastrointestinal surgery. *J Anesth*. 2013;28:180–8.
 33. L'Hermite J, Muller L, Cuillon P, et al. Stroke volume optimization after anaesthetic induction: An open randomized controlled trial comparing 0.9% NaCl versus 6% hydroxyethyl starch 130/0.4. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2013;32:e121–7.
 34. Dehne MG, Muhling J, Sablotzki A, et al. Hydroxyethyl starch (HES) does not directly affect renal function in patients with no prior renal impairment. *J Clin Anesth*. 2001;13:103–11.
 35. Godet G, Lehot JJ, Janvier G, et al. Safety of HES 130/0.4 (voluven®) in patients with preoperative renal dysfunction undergoing abdominal aortic surgery: a prospective, randomized, controlled, parallel-group multicentre trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25:986–94.
 36. Guo X, Xu Z, Ren H, et al. Effect of volume replacement with hydroxyethyl starch solution on splanchnic oxygenation in patients undergoing cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Chin Med J*. 2003;116:996–1000.
 37. Ljungqvist O. ERAS-Enhanced Recovery After Surgery: moving evidence-based perioperative care to practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014;24:559–66.
 38. Giglio MT, Marucci M, Testini M, et al. Goal-directed haemodynamic therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2009;103:637–46.
 39. Hildebrand LB, Kimberger O, Arnberger M, et al. Crystalloids versus colloids for goal-directed fluid therapy in major surgery. *Crit Care*. 2009;13:R40.
 40. Kimberger O, Arnberger M, Brandt S, et al. Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology*. 2009;110:496–504.
 41. Lobo SM, Ronchi ls, Oliveira NE, et al. Restrictive strategy of intraoperative fluid maintenance during optimization of oxygen delivery decreases major complications after high-risk surgery. *Crit Care*. 2011;15:R226.
 42. Peng Z-Y, Kellum JA. Perioperative fluids: a clear road ahead? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:353–8.
 43. Martin C, Jacob M, Vicaut E, et al. Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients. *Anesthesiology*. 2013;118:387–94.
 44. Meybohm P, Aken HV, Gasperi AD, et al. Re-evaluating currently available data and suggestions for planning randomised controlled studies regarding the use of hydroxyethyl starch in critically ill patients—a multidisciplinary statement. *Crit Care*. 2013;17:R166.
 45. López JA, Jorge S, Resina C. Prognostic utility of RIFLE for acute renal failure in patients with sepsis. *Crit Care*. 2007;11:408.
 46. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV. Acute kidney injury network (AKIN): report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11:R31.
 47. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, et al. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:R18.
 48. Benes J, Chytra I, Altmann P, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010;14:R118.
 49. Cecconi M, Fasano N, Langiano N, et al. Goal-directed haemodynamic therapy during elective total hip arthroplasty under regional anaesthesia. *Crit Care*. 2011;15:R132.
 50. Pillai P, McEleavy I, Gaughan M, et al. A double-blind randomized controlled clinical trial to assess the effect of doppler optimized intraoperative fluid management on outcome following radical cystectomy. *J Urol*. 2011;186:2201–6.
 51. Bisgaard J, Gilsaa T, Rønholm E, et al. Haemodynamic optimisation in lower limb arterial surgery: room for improvement? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:189–98.