

Terapia de líquidos dirigida por metas en cirugía mayor no cardíaca: metaanálisis y revisión de la literatura

Dr. Juan Lagarda-Cuevas,* Dr. José Salvador Juárez-Pichardo,** Dra. Ana Luisa Hernández-Pérez,***

Dr. Jesús Elizalde-López,† Dr. Gerardo Bermúdez-Ochoa,++ Dr. Néstor Armando Sosa-Jaime,+++

Dr. Lenin Yerves-González,‡ Dr. Jesús Ruiz Díaz-De León,‡‡

Dra. Naxiely Audelia Santiago-Sampe,‡‡‡ Dr. Juan Carlos Ramírez-Celis,§

Dra. Esmeralda Aspuru-García,§§ Dr. Juan Manuel Rodríguez-Zepeda,§§§

Dr. Jesús Esteban-Aguilar||

* The American British Cowdray Medical Center IAP. Campus Santa Fe. Mtro. en Salud Pública Universidad de Nueva York/Mtro. Bioestadística y Sistemas de Información en Salud INSP.

** The American British Cowdray Medical Center IAP. Campus Santa Fe. Anestesiólogo Algólogo, Mtro. en Alta Dirección.

*** The American British Cowdray Medical Center IAP. Campus Santa Fe. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Anestesióloga Pediatra y Cardiovascular. Mtra. en Ciencias Médicas y Candidata a Doctora en Ciencias Médicas.

† UMAE 4 «Luis Castelazo Ayala», IMSS. Anestesiólogo Intensivista.

++ The American British Cowdray Medical Center IAP. Campus Santa Fe. Anestesiólogo Cardiovascular y Jefe de Quirófano.

+++ UMAE Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI. Jefe del Servicio de Anestesiología.

‡ UMAE Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, IMSS. Anestesiólogo.

‡‡ HGR Núm. 1, IMSS, Querétaro. Anestesiólogo.

‡‡‡ Hospital General de Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal. Anestesióloga.

§ Hospital General de Zona con Medicina Familiar Núm. 8, IMSS. Anestesiólogo.

§§ The American British Cowdray Medical Center IAP, Campus Santa Fe. Neumóloga Broncoscopista.

§§§ The American British Cowdray Medical Center IAP, Campus Santa Fe. Anestesiólogo Pediatra.

|| CMN Siglo XXI UMAE, Cardiología.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan Lagarda-Cuevas
Carretera México-Toluca Núm. 5454, interior 2102,
Torre C, Sendero Santa Fe,
Cuajimalpa, 05320, Ciudad de México.
Tel: 55 3910 6274

RESUMEN

Objetivos: Comparar los efectos de la terapia de líquidos dirigidos por objetivos frente a la terapia estándar de manejo de líquidos durante la cirugía electiva mayor no cardíaca, midiendo morbilidad y mortalidad postoperatoria. **Material y métodos:** Se realizó un metaanálisis de ensayos clínicos controlados de pacientes adultos sometidos a cirugía electiva mayor no cardíaca comparando TLDM versus TEML. Los resultados medidos en el período postoperatorio fueron riesgos relativos para morbilidad y mortalidad. **Resultados:** Se incluyeron 14 estudios con 1,924 pacientes, de los cuales 961 fueron tratados con TLDM y 963 con TEML. El TLDM se administró en los estudios utilizando varios monitores hemodinámicos invasivos (ecocardiograma transesofágico, línea arterial, catéter venoso central, etc.). El TLDM redujo significativamente la morbilidad del paciente (RR 0.798, IC del 95%: 0.694-0.918, p = 0.002).

Las complicaciones incluidas en el análisis fueron: fuga de anastomosis, ileo postoperatorio, dehiscencia e infección de herida quirúrgica. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la mortalidad entre ambos tipos de terapias (RR 0.784, IC del 95%: 0.461-1.335, p = 0.370). Las causas más comunes de mortalidad se debieron a complicaciones cardiovasculares mayores (IAM, arritmias, etc.). **Conclusiones:** La terapia de líquidos dirigida por objetivos (TLDM) parece beneficiar a pacientes sometidos a cirugía electiva mayor no cardíaca en la reducción de la morbilidad postoperatoria.

Palabras clave: Complicaciones, terapia de líquidos dirigida por metas, terapia estándar de manejo de líquidos, protocolo ERAS, metaanálisis.

SUMMARY

Objectives: To compare the effects of goal-directed fluid therapy versus standard fluid therapy during elective major non-cardiac surgery, measuring postoperative morbidity and mortality. **Material and methods:** A meta-analysis of controlled clinical trials of adult patients undergoing elective major non-cardiac surgery was conducted comparing GDFT versus SFT. The results measured in the postoperative period were relative risks for morbidity and mortality. **Results:** A total of 14 studies were included with 1,924 patients: 961 who underwent GDFT and 963 in the SFT. The GDFT was administered in the studies using several invasive hemodynamic monitors (transesophageal

E-mail: juanlagardas@gmail.com

Abreviaturas:

TLDM = Terapia de líquidos dirigida por metas.
TEML = Terapia estándar de manejo de líquidos.
GDFT = *Goal-directed fluid therapy*.
SFT = *Standard fluid therapy*.
VVS = Volumen de variabilidad sistólica.
IC = Índice cardíaco.
GC = Gasto cardíaco.
RVP = Resistencias vasculares periféricas.
PAM = Presión arterial media.
PVC = Presión venosa central.

Recibido para publicación: 07-10-2017

Aceptado para publicación: 01-02-2018

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

INTRODUCCIÓN

Muchas preguntas han emergido dentro de la anestesiología acerca de ¿cuántos líquidos proveer al paciente durante el perioperatorio? A esto se le ha llamado «el gran debate sobre la administración de líquidos». En este rubro, el anestesiólogo es parte fundamental del pronóstico inmediato del paciente, por lo tanto, varios objetivos se han identificado como meta respecto a la infusión de líquidos en el intraoperatorio. La optimización de la perfusión tisular y el metabolismo oxidativo, a través de variables estáticas y hemodinámicas (frecuencia cardíaca, volumen de eyección, gasto cardíaco, índice cardíaco, niveles de hemoglobina y saturación de oxígeno) deben ser, por lo tanto, apropiadamente manejadas por el médico anestesiólogo^(1,2).

El tratamiento transanestésico con líquidos está influenciado por factores farmacológicos y no farmacológicos⁽¹⁻³⁾. La volemia en los pacientes quirúrgicos es afectada por factores como el ayuno preoperatorio (depleción de volumen de 80 mL/hora), pérdidas insensibles (10 mL/kg/día), uresis disminuida como consecuencia de la liberación de hormonas, exudación, evaporación (debido a exposición de las vísceras al ambiente) y la hemorragia quirúrgica^(2,3).

La fluidoterapia transquirúrgica no se limita a impactar en la función cardíaca y vascular^(3,4). Implica mantener un aporte tisular de oxígeno adecuado utilizando una combinación de líquidos intravasculares (coloides, cristaloides, hemoderivados) además de farmacoterapia, imprescindibles para obtener buenos resultados en cirugías electivas mayores no cardíacas^(4,5). Actualmente la optimización de objetivos hemodinámicos enfocados a la atención del paciente, hace énfasis en la disminución de la morbilidad, mortalidad y mejora en aspectos económicos como el tiempo de hospitalización^(5,6). Ejemplos como el protocolo ERAS (*Enhanced*

echocardiogram, arterial line, central venous catheter, etc.). The GDFT significantly reduced patient's morbidity (RR 0.798, 95% CI 0.694-0.918, $p = 0.002$). The complications included in the analysis were anastomosis leakage, postoperative ileus, dehiscence and surgical wound infection. However, there was no significant difference in mortality between both types of therapies (RR 0.784, 95% CI 0.461-1.335, $p = 0.370$). The most common causes of mortality were due to major cardiovascular complications (AMI, Arrhythmias, etc.).

Conclusions: Goal-directed fluid therapy (GDFT) seems to benefit patients undergoing major elective non-cardiac surgery in reducing postoperative morbidity.

Key words: Complications, goal-directed fluid therapy, standard fluid therapy, ERAS protocol, meta-analysis.

Recovery After Surgery/mejoría de recuperación después de cirugía) son estrategias que tienen como objetivo reducir la convalecencia del paciente, con intervenciones como el manejo de líquidos dirigido por metas con la finalidad de evitar la sobrecarga hídrica en el transoperatorio y así, reducir complicaciones⁽⁵⁻⁸⁾.

Otra muestra, son los protocolos de estudio donde se ha evaluado el manejo de líquidos en cirugía electiva mayor no cardíaca (ejemplo cirugía abdominal oncológica, procedimientos de colon y recto o páncreas, etc.) donde el balance hídrico positivo perioperatorio, y sobre todo transoperatorio está asociado a un incremento de la presión hidrostática intravascular lesionando el glicocálix endotelial provocando mayor permeabilidad vascular y salida de líquidos al intersticio^(9,10).

Las complicaciones estudiadas reportaron una ganancia de hasta 2 kg de peso después de cirugías con resecciones amplias, correlacionándose con un retraso en la recuperación de la función intestinal (presencia de fíleo), dehiscencia de anastomosis, infección de la herida quirúrgica y finalmente aumento en la estancia intrahospitalaria⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Por otra parte, la restricción excesiva de líquidos tampoco se recomienda, pues se ha visto que se puede causar hipovolemia y shock⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. La terapia de líquidos dirigido por metas (TLDM) maneja variables como el volumen de variabilidad sistólica (VVS), índice cardíaco (IC), gasto cardíaco (GC), resistencias vasculares periféricas (RVP), presión arterial media (PAM) y presión venosa central (PVC) como algunos de sus puntos clave para iniciar, continuar o detener la administración de fluidos durante cirugía⁽²⁰⁻²³⁾.

En el año de 2005, Morgan y colaboradores definen por primera vez la terapia de líquidos dirigida por metas (TLDM) como aquellas intervenciones enfocadas a conseguir parámetros hemodinámicos óptimos para mantener una relación más favorable entre aporte y consumo de oxígeno⁽²³⁻²⁵⁾. Diversos

estudios han concluido que la TLDM disminuye complicaciones y, en algunas series, reduce también la mortalidad en cirugía electiva mayor no cardíaca. A su vez, se ha confirmado que el uso de la monitorización del gasto cardíaco e índice cardíaco para guiar la administración de fluidos intravenosos y uso de fármacos inotrópicos, modifica la respuesta inflamatoria y mejora la perfusión tisular y oxigenación de órganos clave⁽²⁶⁻²⁹⁾.

La finalidad pues del uso de TLDM es un balance hídrico neutro, para evitar el exceso, mantener la hidratación y el peso preoperatorio. De los pacientes con inestabilidad hemodinámica sólo el 50% están depletados de volumen y la rápida infusión de líquidos (5-10 minutos) se debe reservar cuando la hipovolemia es evidente. Es por eso que el uso de variables dinámicas de manera óptima logran la reducción de la mayor parte de las complicaciones postoperatorias^(28,29).

En la mayoría de estudios donde se demuestran los beneficios de la TLDM se han utilizado diferentes métodos de monitoreo hemodinámico. Las diferencias entre éstos, según la cantidad de líquidos utilizados han sido variables, pero se han protocolizado como: uso «liberal de fluidos» (12-20 mL/kg/h), «estándar» (5-10 mL/kg/h) y «restrictivo» (2-5 mL/kg/h) en cirugía abdominal mayor principalmente⁽²⁸⁻³⁰⁾. Sin embargo, hasta la fecha, no ha habido un estudio de metaanálisis que evalúe los ensayos clínicos controlados más recientes disponibles en cirugía electiva mayor no cardíaca para determinar el efecto real intraoperatorio de la TLDM versus la terapia estándar de manejo de líquidos (TEML) en la morbilidad y mortalidad postoperatoria⁽³⁰⁻³²⁾. El objetivo del presente estudio es determinar o evaluar cuál es la mejor técnica de control de líquidos, y a su vez ampliar el conocimiento en relación al manejo de líquidos intraoperatorio y si éstos modifican de manera potencial la morbilidad, mortalidad y pronóstico del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategias de búsqueda

Se realizó entre enero y junio de 2017 una búsqueda de estudios en PubMed, Medline, Google Scholar, Cochrane y ClinicalKey, con las siguientes palabras clave: terapia de líquidos dirigida por metas (TLDM), TLDM versus terapia estándar de manejo de líquidos (TEML), TLDM en cirugía mayor no cardíaca, TLDM versus manejo convencional de líquidos intraoperatorio, manejo liberal de líquidos versus TLDM, en todas las ramas de cirugía electiva mayor no cardíaca publicadas en idiomas inglés y español. Los criterios de inclusión fueron: cirugía electiva mayor no cardíaca en adultos donde se realizó TLDM versus TEML.

Definiendo la TLDM como el monitoreo hemodinámico que permite a través de algoritmos la optimización del uso de

líquidos, inotrópicos o vasopresores para alcanzar o mantener valores hemodinámicos estandarizados durante la cirugía. TEML se definió como el manejo convencional de líquidos intraoperatorio establecido por el grupo de estudio en cada centro reportado.

Se seleccionaron para el análisis solamente ensayos clínicos controlados que compararan de manera directa y única la TLDM versus TEML. Los resultados u objetivos que se analizaron fueron: reporte de mortalidad y morbilidad postoperatoria de los pacientes sometidos a estos protocolos de manejo hídrico.

Selección de los estudios y extracción de la información

Se asignaron cuatro investigadores independientes para seleccionar por título y abstracto de la lista inicial de artículos (400 en total, encontrados entre el 2013-2017) a aquéllos que cumplieran con los criterios de inclusión. Se excluyeron: estudios duplicados, que no fueran ensayos clínicos controlados y, en caso de revisiones sistematizadas y/o metaanálisis, que reportaran sus hallazgos como parciales o incompletos. El objetivo principal de esta selección fue que midieran la mortalidad y morbilidad posterior a la cirugía.

Para disminuir el riesgo de sesgos en la búsqueda y selección, se reanalizó la elección de estos cuatro investigadores por otros cuatro investigadores ajenos a la búsqueda inicial, depurándola a 200 artículos. Posteriormente, se escogieron aquéllos que describían de manera clara y precisa la optimización hemodinámica a través de TLDM y el manejo estándar de líquidos para cada cirugía; se desecharon en caso de estar incompletos o que excluyeran de su análisis las causas de mortalidad y morbilidad; también se eliminaron los que no contaran con un análisis estadístico robusto de su información (150 estudios). Por último, se descartaron también aquéllos que no explicaran qué tipo de monitores se utilizaron para medir la terapia de líquidos dirigida por metas TLDM o la TEML (36 estudios), y posteriormente se analizó el texto por relevancia clínica y estadística quedando con un total de 14 artículos para el análisis final. Es importante recalcar que también se prescindieron aquellos artículos con riesgo de sesgo por tasa de deserción (Figura 1).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software: Comprehensive meta-analysis, CMA Software versión 3. Se usaron intervalos de confianza del 95% y como medida de efecto el riesgo relativo (RR), usando modelos fijos para el análisis de la información. Se construyeron gráficas de diagrama de bosque (*forest plot*); usando valores de «p» menores del 0.05 a dos colas para encontrar diferencia estadísticamente significativa. También se evaluó heterogeneidad buscando $\langle I^2 \rangle$; donde

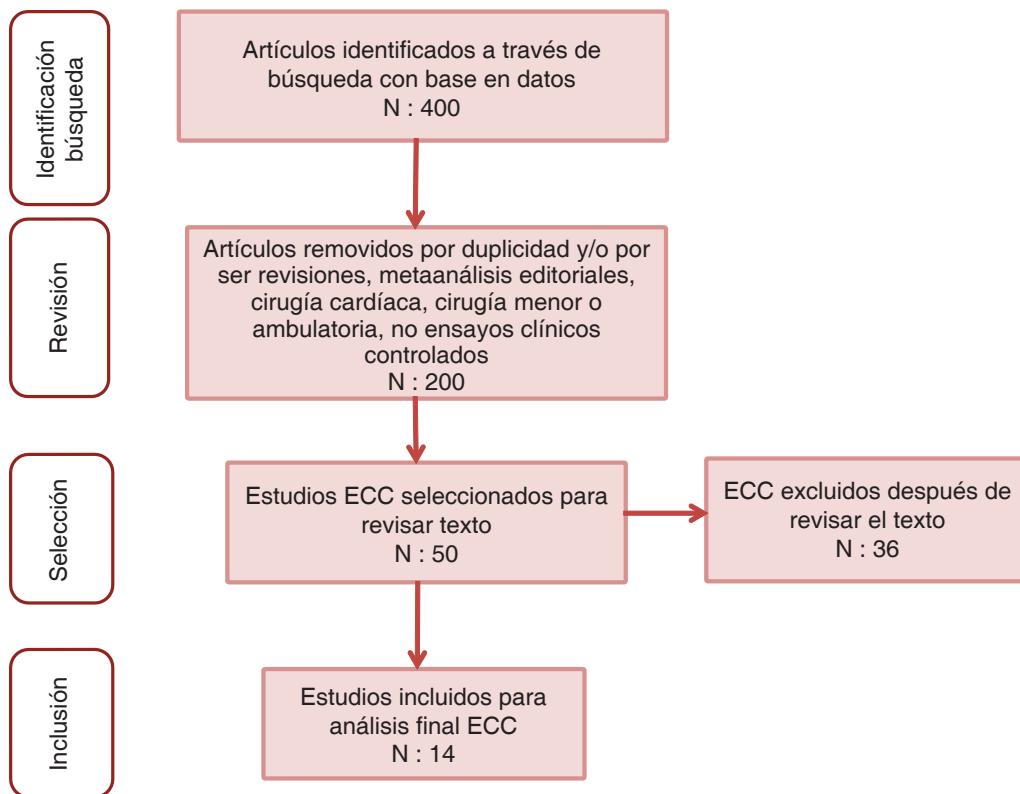


Figura 1.

Diagrama de PRISMA donde nos muestra los estudios relevantes de la búsqueda inicial.

una « I^2 » menor al 25% se le considera baja heterogeneidad, moderada de 25 al 50% y alta siendo mayor al 50%.

RESULTADOS

De los 400 artículos identificados, fueron solamente elegibles para análisis final del estudio un total de 14 ensayos clínicos controlados (Figura 1).

Los estudios seleccionados incluyeron: tres relacionados a resección hepática mayor, cinco de cirugía intestinal alta y baja, uno de cirugía esofágica laparoscópica y abierta, uno de cirugía urológica mayor, uno de ginecológica mayor, dos de cirugía vascular no cardíaca y uno de gastrectomía (Cuadro I).

De los 14 artículos incluidos se obtuvo una muestra total de 1,924 pacientes, de los cuales 961 formaban parte del grupo TLDM y 963 en el grupo TEML. La TLDM se administró en la mayoría de los estudios midiendo las variables estáticas y hemodinámicas de índice cardíaco, gasto cardíaco, volumen sistólico, volumen de eyeción, volumen de variabilidad sistólica, presión arterial media y presión venosa central.

Líquidos administrados y sangrado

De los líquidos administrados en los 14 estudios analizados, a los pacientes sometidos a la TLDM, se les administró un

total de 37 litros, que en promedio fueron 2,643.3 mL por estudio. A su vez, en los controles se administraron 41 litros, con promedio de 2,905 mL por estudio (diferencia absoluta de 3,668.7 mL entre grupos). Reportándose en los controles mayor cantidad de fluidos infundidos en el período intraoperatorio.

En cuanto al sangrado estimado, en tres estudios no estuvo disponible esta información (Phan 2014, Pearse 2014 y Sharkawy 2013). Sin embargo, en los restantes (11 estudios) se cuantificó un total de 5,572 mL en los grupos TLDM versus 5,849.5 mL en controles, con hemorragia promedio durante los procedimientos de 506.5 mL versus 531.7 respectivamente. La diferencia absoluta de sangrado fue de 277.5 mL siendo más en los grupos controles que en los grupos TLDM (Cuadro I).

Morbilidad

En relación a la morbilidad, 13 de los 14 estudios midieron complicaciones postoperatorias (Figuras 2 y Cuadro II). El número total de pacientes donde se evaluó morbilidad en los grupos de intervención (TLDM) fue de 915 versus 918 en los controles, siendo 166 pacientes los que presentaron complicaciones postoperatorias (18.14%) versus 239 (26.03%) del control. Las incluidas en el análisis fueron: presencia de fuga de anastomosis,

Cuadro I. Características demográficas de los pacientes de los estudios incluidos.

Referencia bibliográfica	Número de pacientes			ASA 1/2/3/4			Tipo de cirugía			Líquidos			Sangrado			
	TLDM	TEM L	TLD M (%)	TEM L (%)	TLD M (n)	TEM L (n)	TLDM (mL)	TEM L (mL)	TLDM (mL)	TEM L (mL)	TLDM (mL)	TEM L (mL)	Peritoneal	Abdominal		
Veleo DP ⁽⁴⁴⁾ (2017)	100	99	17/71/12/0	22/69/9/0	Transhiatal abierta: 2, Transmural laparoscópica: 16, Transhiatal abierta: 10, Transtorácica abierta: 9, Laparoscópica: 72	Transhiatal abierta: 2, 13, Transmural laparoscópica: 9, Transtorácica abierta: 9, Transtorácica laparoscópica: 68	2,052	2,625	200	200	200	200	1,535	2,370	175	150
Gómez Izquierdo ⁽⁴²⁾ (2017)	64	64	9.3/65.6/21.8/3.1	12.5/59.3/28.1/0	Colónica: 39, Rectal: 25	Colónica: 39, Rectal: 25	1,273.4	1,361.1	458	527						
Elgendi M ⁽⁴³⁾ (2017)	43	43	0/41.9/58.1/0	0/44.2/55.8/0	Heptatectomía: 17, Whipple: 3, Colectomía: 15, Esplenectomía: 2, Histerectomía más salpingo ooforectomía: 5, Resección retroperitoneal de tumor: 1	Heptatectomía: 13, Whipple: 5, Colectomía: 16, Esplenectomía: 3, Histerectomía más salpingo ooforectomía: 4, Resección retroperitoneal de tumor: 2										
Zeng ⁽⁵⁶⁾ (2014)	30	30	0/70/30/0	0/73.3/26.7/0	Gastrectomía, parcial o Completa: 30. Hemicolectomía: 12, Resección anterior: 17, Abdominal-perineal: 0	Gastrectomía parcial o Completa: 30. Hemicolectomía: 14, Resección anterior: 22, Cirugía por cáncer: 29	1,610	1,740	325	314.5						
Phan ⁽⁵²⁾ (2014)	50	50	2 (1-3)	2 (1-3)	Resección anterior: 17, Abdominal-perineal: 0	Resección anterior: 17, Abdominal-perineal: 0	2,190	1,500	NA	NA						
Pestaña ⁽²⁹⁾ (2014)	72	70	2.8/43.1/51.4/2.8	2.9/48.6/48.6/0	Cirugía Colorrectal Abierta: 54, Resección Abdominal Perineal: 2, Cirugía gástrica: 11, Otros: 5	Cirugía Colorrectal Abierta: 50, Resección Abdominal Perineal: 30, Cirugía gástrica: 11, Otros: 6	2,500	2,325	300	250						

Continúa Cuadro I. Características demográficas de los pacientes de los estudios incluidos.

Referencia bibliográfica	Número de pacientes			ASA 1/2/3/4			Tipo de cirugía			Líquidos			Sangrado		
	TLDM	TEML	TLDL (%)	TLDM (%)	TEML (%)	TLDL (n)	TLDM (%)	TEML (%)	TLDL (n)	TLDM (mL)	TEML (mL)	TLDL (mL)	TLDM (mL)	TEML (mL)	TLDL (mL)
Pearse ⁽⁴⁾ (2014)	366	364	5.7/54.5/39/0.8	6.6/48.1/42.8/2.5	Cirugía gastrointestinal alta: 110, Cirugía gastrointestinal baja: 167,	Cirugía de intestino delgado con o sin resección de páncreas: 86, Cirugía urológica o ginecológica con compromiso abdominal: 5	Cirugía gastrointestinal alta: 114, Cirugía gastrointestinal baja: 163,	Cirugía de intestino delgado con o sin resección de páncreas: 84, Cirugía urológica o ginecológica con compromiso abdominal: 4.	2,391	2,595	NA	NA	NA	NA	NA
Zakhaleva ⁽³⁷⁾ (2013)	32	40	0/21.8/78.2/0	0/17.5/82.5/0	Colectomía: 24, Cirugía de recto: 7, Cirugía de intestino delgado: 1	Cirugía de recto: 6, Cirugía de intestino delgado: 4	Colectomía: 30, Cirugía de recto: 6, Cirugía de intestino delgado: 4	3,100	4,000	100	100	100	100	100	
Schereen ⁽³⁵⁾ (2013)	26	26	0/0/92/8	0/0/100/0	Cirugía abdominal mayor: 11, Cistectomía radical: 15	Cirugía abdominal mayor: 12, Cistectomía radical: 14	Cirugía abdominal mayor: 12, Cistectomía radical: 14	4,477	4,528	984	1,118	984	1,118	984	
Sharkawy ⁽³⁶⁾ (2013)	29	30	23.3/40/36.7/0	20.6/48.2/31.2/0	Resección mayor de hígado: 29	Resección mayor de hígado: 30	Resección mayor de hígado: 30	6,170	7,140	NA	NA	NA	NA	NA	
McKenny ⁽⁵⁴⁾ (2013)	51	50	40/60/0/0	30/70/0/0	Cirugía abierta para útero y anexos con malignidad, con o sin omentectomía y resección intestinal: 51	Cirugía abierta para útero y anexos con malignidad, con o sin omentectomía y resección intestinal: 51	Cirugía abierta para útero y anexos con malignidad, con o sin omentectomía y resección intestinal: 50	2,620	2,881	500	600	2,881	500	600	
Jones ⁽⁵⁵⁾ (2013)	46	45	0/93.5/6.5/0	4.4/84.4/11.2/0	Resección hepática mayor de 3 segmentos: 21, Resección hepática menor: 25	Resección hepática mayor de 3 segmentos: 21, Resección hepática menor: 25	Resección hepática mayor de 3 segmentos: 21, Resección hepática menor: 25	1,500	1,500	350	340	350	340	350	
Bisgaard ⁽⁴⁵⁾ (2013)	20	20	> 2 = 75%	> 2 = 75%	Cirugía vascular electiva de miembro inferior: 20	Cirugía vascular electiva de miembro inferior: 20	Cirugía vascular electiva de miembro inferior: 20	2,225	2,200	300	350	2,225	2,200	300	
Bisgaard ⁽⁴⁶⁾ (2013)	32	32	12.5/87.5/0/0	43.8/56.2/0/0	Aneurisma aórtico: 21, Oclusión aórtica: 11, Oclusión aórtica: 11, Oclusión aórtica: 13	Aneurisma aórtico: 21, Oclusión aórtica: 11, Oclusión aórtica: 13	Aneurisma aórtico: 21, Oclusión aórtica: 11, Oclusión aórtica: 13	3,363	3,904	1,880	1,900	3,363	3,904	1,880	

TLDM = Terapia hídrica dirigida por metas. TEML = Terapia estándar de manejo de líquidos. NA = No Aplica. n = Número de pacientes. % = Porcentaje de pacientes.

infección y dehiscencia de herida quirúrgica. La morbilidad total de los estudios fue significativamente menor en los pacientes manejados con TLDM comparados con los grupos controles. (RR 0.798, 95% IC 0.694-0.918, p = 0.002) (Figuras 2 y Cuadro II).

Mortalidad

En ocho de 14 estudios, se documentó de manera explícita la mortalidad postoperatoria asociada a la TLDM versus TEML. El número total de pacientes donde se evaluó la mortalidad postoperatoria en los grupos de intervención fue de 735 y 729 en controles. Siendo 23 casos de muerte en el TLDM (3.12%) contra 30 en el grupo control (4.11%). Las causas más comunes de mortalidad fueron por complicaciones cardiovasculares mayores (infarto agudo al miocardio y arritmias). El riesgo de muerte fue menor en los pacientes con TLDM, sin embargo, éste no fue estadísticamente significativo, (RR 0.784, 95% IC 0.461-1.335, p = 0.370) (Figura 3 y Cuadro III).

DISCUSIÓN

En el presente metaanálisis se buscaron los estudios más recientes que compararon la TLDM versus TEML en cirugía electiva mayor no cardíaca. Se seleccionaron 14 estudios de tipo ensayo clínico controlado que describieron a detalle el modo en cómo se administró el tipo de terapia de líquidos

intraoperatoriamente. Se examinó de manera que los estudios abarcaran diversos tipos de cirugía (cirugía de tubo digestivo alto y bajo, Oncológica, Ginecológica, Urológica, y Vascular no cardíaca) y que la selección de pacientes se encontrara bien delimitada, siendo la mayoría ASA 2 y 3 con comorbilidades controladas.

Se separaron los estudios según el efecto que tenían para morbilidad y mortalidad y se analizó el impacto del manejo de líquidos durante la cirugía, tomando como complicaciones atribuibles al mismo: dehiscencias, fíleo postoperatorio, fuga de anastomosis e infección de herida quirúrgica. Por otro lado, se buscaron todas las causas de mortalidad reportadas a 30 días siendo los eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo al miocardio y arritmias) las causas más frecuentes.

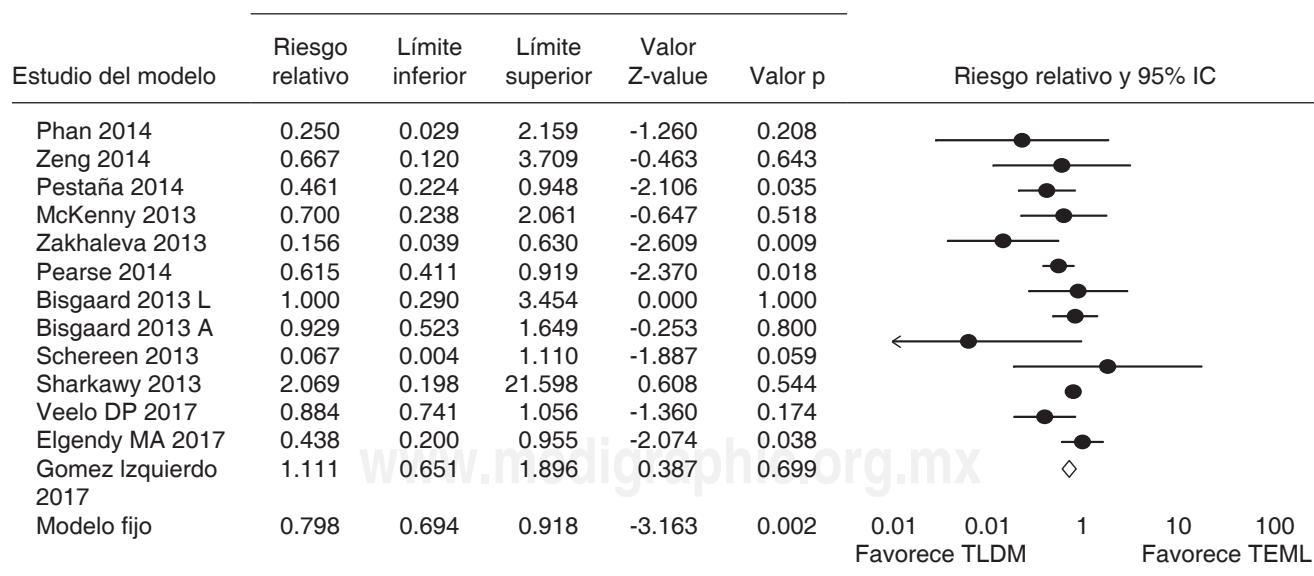
De forma global se encontró en todos los estudios analizados que los grupos donde se usó TLDM se administraron menos líquidos de manera intraoperatoria comparados con sus controles⁽³³⁻³⁵⁾. Por otra parte, el efecto del TLDM en relación a morbilidad refleja una disminución del riesgo de complicaciones postoperatorias reduciendo costos y días de estancia intrahospitalaria (RR 0.798, 95% IC 0.694-0.918, p = 0.002) (Figura 2).

En el rubro de mortalidad, el efecto de la TLDM versus TEML no muestra diferencias significativas (RR 0.784, 95% IC 0.461-1.335, p = 0.370) (Figura 3).

De manera individual, encontramos que en el estudio de Schereen y colaboradores, pacientes sometidos a cirugía abdo-

Impacto de la TLDM en la morbilidad en cirugía mayor no cardíaca.

Estadísticas de cada estudio



Análisis acumulativo.

Figura 2. Gráfica de Bosque (Forest Plot) comparando la tasa de morbilidad de los pacientes que recibieron TLDM versus controles. Donde se muestran los riesgos relativos (RR) incluyendo intervalos de confianza al 95%.

Cuadro II. Medición de heterogeneidad entre los estudios seleccionados con I^2 (38.06, $p = 0.08$) y Tau 2 (0.064).

Modelo	Número de estudios	Prueba de nulidad [2-Tail]		Heterogeneidad			Tau-cuadrada						
		Estimación puntual	Límite inferior superior	Valor-Z	Valor-p	Valor-Q	dL (Q)	Valor-p	Valor I al cuadrado	Tau cuadrada	Error estándar	Varianza	Tau
Fijo	13	0.798	0.64	0.918	-3.163	0.002	19.374	12	0.080	38.060	0.064	0.080	0.006
Aleatorio	13	0.699	0.538	0.908	-2.688	0.007							0.254

minal mayor y cistectomía radical, se vieron beneficiados por la TLDM aunado a un menor sangrado a pesar de que la mayoría eran ASA 3 y 4, donde el riesgo de sangrado es mayor y el tiempo quirúrgico es prolongado⁽³⁵⁾. El mismo efecto protector se corroboró al medir el riesgo de mortalidad en esta misma serie de pacientes⁽³⁵⁾. Por otro lado, Sharkaway y cols. cuyos pacientes (ASA 1 y 2, Child A) fueron sometidos a cirugía de resección hepática mayor (de 3 segmentos), describen en su estudio una disminución de la estancia intrahospitalaria; sin embargo, aunque sus conclusiones reportan disminución en la presentación de complicaciones postoperatorias (náusea y vómitos postoperatorios, neumonías, infección torácica) esto no se encontró estadísticamente significativo⁽³⁶⁾.

Asimismo, en el estudio de Zakhaleva y cols., el cual reporta en su mayoría pacientes ASA 3 sometidos a cirugía de recto, colectomía y cirugía de intestino delgado; se corrobora que el uso de menor cantidad de líquidos y sangrado menor a 200 mL por paciente, disminuye la morbilidad en cirugía mayor abdominal⁽³⁷⁾.

En cuanto al ileo postoperatorio que es una de las complicaciones postquirúrgicas que aumenta la estancia intrahospitalaria, retarda la alimentación enteral y la morbilidad, parece ser que la TLDM no ha sido concluyente en demostrar más beneficios que la TEML durante el postoperatorio de los pacientes de cirugía colorrectal abierta y laparoscópica⁽³⁸⁻⁴²⁾.

Gómez-Izquierdo y cols., demostraron que el ileo postoperatorio se presentó en 22% de los pacientes manejados con protocolo ERAS/TLDM o TEML indistintamente⁽⁴²⁾.

En general los estudios analizados concluyen que con el uso de monitoreo invasivo de índice cardíaco, gasto cardíaco y variación del volumen sistólico en cirugías abdominales mayores que incluyen: hepatectomías, cirugía de tubo digestivo alta y baja; en pacientes de alto riesgo (\geq ASA 3), los del grupo TLDM recibieron más coloides, y los de terapia convencional más cristaloides, sólo hubo diferencia en la estancia en terapia intensiva; donde fue más corta en los pacientes con TLDM, pero la estancia intrahospitalaria no tuvo diferencias significativas^(43,44).

Algo parecido encontró Veelo y cols., quienes compararon en esofagectomía las dos terapias, los resultados arrojados fueron: la implementación de TLDM no disminuye la morbilidad total ($p = 0.81$), mortalidad ($p = 0.33$) ni la estancia intrahospitalaria ($p = 0.55$); sin embargo, en el subanálisis de complicaciones sí hubo reducción en neumonías, abscesos mediastinales y necrosis del tubo digestivo, lo cual coincide con su leve efecto protector en el análisis aislado del riesgo relativo para morbilidad⁽⁴⁴⁾.

En los casos de cirugía vascular no cardíaca, se incluyeron dos estudios de Bisgaard y cols.^(45,46). Las series incluidas eran para cirugía electiva de extremidades y aorta abdominal respectivamente. En el orden de cirugía de extremidades no se reportaron muertes en el postoperatorio y las complica-

ciones en general fueron menores (OR 0.27 p = 0.06)^(45,46); al controlar las complicaciones por edad, sexo, ASA y duración de tiempo de isquemia por pinzamiento, el efecto es ligeramente protector y estadísticamente significativo (OR 0.18, p 0.03)^(45,46). Más aún, al analizar las complicaciones atribuibles exclusivamente al manejo de líquidos, falla renal aguda, soporte ventilatorio postoperatorio, infarto agudo al miocardio, arritmias, edema pulmonar, neumonías e infección de herida quirúrgica; el efecto muestra beneficios al usar infusión de líquidos dirigido por objetivos hemodinámicos, aunque es un beneficio menor (OR 0.05, p = 0.01) comparados versus control^(45,46). Sin embargo, en cirugía de aorta abdominal (enfermedad aneurismática u oclusiva) el uso de una u otra terapéutica no mejora significativamente las complicaciones postoperatorias o los días de estancia intrahospitalaria (p = 0.80 para complicaciones, p = 0.41 para días de estancia intrahospitalaria, y p = 0.74 para días de estancia en UCI)^(45,46). Es importante puntualizar que se reporta que sí hay una correlación positiva al hacer un análisis de regresión lineal entre el DO2I (índice de aporte de oxígeno) y el riesgo de desarrollo de complicaciones indistintamente de la terapia de líquidos usada cuando el promedio de DO2I postoperatorio se mantuvo en 600 mL/min/m² (p = 0.03) reduciendo el riesgo de desarrollar una o más complicaciones en un 70%⁽⁴⁶⁾.

Aunque no está claro por qué en este estudio el uso de TLDM no mejora los resultados de los pacientes como en otros; sí debemos considerar en todos los casos, que hay que tomar en cuenta las diferencias entre pacientes por comorbilidades preoperatorias, tipo de cirugía, hemorragia perioperatoria, técnica de monitoreo hemodinámico, algo-

ritmo para optimización hemodinámica utilizado, así como el tipo de líquidos infundidos y por supuesto edad y género de los pacientes.

Finalmente, en un estudio reciente de Pearse y cols., para cirugía electiva abdominal mayor, donde se incluía una población mixta del alto riesgo quirúrgico, (pacientes con comorbilidades severas, cirugía extensa, y pérdida masiva de sangre) sí hubo reducción en la incidencia de complicaciones postoperatorias usando TDLM versus TEML (44% versus 68%) y estancia intrahospitalaria menor (17.5 días versus 29.5 días)⁽⁴⁾.

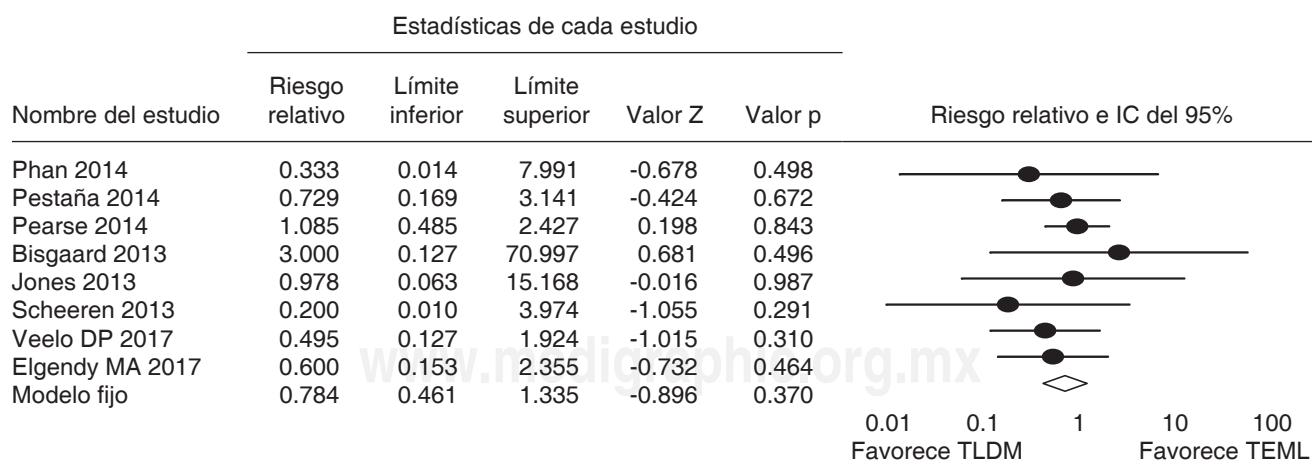
CONCLUSIONES

Durante años hemos determinado la necesidad de reponer líquidos durante una cirugía; sin embargo, la cantidad exacta que requiere un paciente para determinado procedimiento quirúrgico nos sigue siendo una incógnita ¿cuánto es demasiado y cuánto es muy poco para evitar complicaciones postoperatorias? ¿Cómo guiarlos cuando estamos ante una cirugía mayor y un paciente críticamente enfermo?

Se describe que no es adecuada una terapia restrictiva de líquidos, ni una liberal⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, el manejo óptimo de los líquidos es difícil usando parámetros convencionales (frecuencia cardíaca, tensión arterial y gasto urinario, por eso la TLDM ha sido propuesta⁽⁴⁸⁾.

La mayoría de los estudios de TLDM se han hecho en cirugía abdominal mayor, para ver los efectos en la recuperación de los pacientes; sin embargo, el efecto benéfico es inconstante^(49,50). Estudios demostraron que la TLDM podría disminuir la morbilidad postoperatoria e incluso la mortalidad

Impacto de la TLDM en la mortalidad en cirugía mayor no cardíaca.



Análisis acumulativo.

Figura 3. Gráfica de Bosque (*Forest Plot*) comparando la tasa de mortalidad de los pacientes que recibieron TLDM versus controles donde se muestran los riesgos relativos (RR) incluyendo los intervalos de confianza al 95%.

Cuadro III. Medición de heterogeneidad entre los estudios seleccionados con I^2 (0.000, $p = 0.883$) y Tau^2 (0.000).

Modelo	Número de estudios	Tamaño del efecto e intervalo del 95%			Prueba de nulidad [2-Tail]			Heterogeneidad			Tau-cuadrada			
		Estimación puntual	Límite inferior	Límite superior	Valor-Z	Valor-p	Valor-Q	dfL (Q)	Valor-p	I ²	Tau cuadrada	Error estándar	Varianza	Tau
Fijo	8	0.784	0.461	1.335	-0.896	0.370	3.019	7	0.883	0.000	0.000	0.372	0.138	0.000
Aleatorio	8	0.784	0.461	1.335	-0.896	0.370								

en pacientes bajo cirugía mayor, pero otros concluyeron que el resultado benéfico es de poca importancia^(34,50); otros, demostraron que las terapias con líquidos de forma convencional tuvieron los mismos resultados que la TLDM en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor^(16,51).

En el presente metaanálisis se encontró mejoría en la disminución de las complicaciones postoperatorias, al comparar la TLDM con la terapia de líquidos convencionales. Sin embargo, no se identificaron los efectos benéficos sobre la mortalidad, por lo que futuros estudios deben realizarse con una adecuada metodología.

La TLDM es actualmente recomendada en el contexto de los programas para mejorar la recuperación postoperatoria (protocolo ERAS) principalmente en los pacientes con riesgo moderado y alto^(13,34).

Los pacientes de alto riesgo tienden a tener una respuesta incrementada al estrés quirúrgico, también de incremento en las demandas de oxígeno; por lo que las estrategias para mantener el aporte de oxígeno y minimizar la hipoperfusión esplánica han sido aconsejadas para disminuir la morbilidad postoperatoria en esta población quirúrgica^(52,53). Aunque la TLDM se ha aplicado en los programas del mejoramiento de la recuperación postoperatoria, también ha sido útil en los pacientes que no han estado en este programa.

¿Cuál es el mejor método para monitorizar la terapia de líquidos por metas? De acuerdo a la bibliografía existente se podría sugerir que el monitoreo del gasto cardíaco^(50,51,52) pero ¿cuál sería el mejor método para monitorizarlo? Se considera que el mejor método es el más asequible y dentro de éstos podemos citar el ecocardiograma transesofágico y monitoreo vía arterial del índice cardíaco, gasto cardíaco y volumen de variabilidad sistólica^(33,34,35,49).

Podemos entonces concluir lo siguiente:

1. Los parámetros convencionales para la monitorización de la administración de líquidos no son confiables^(35,36,54).
2. Para una mejor monitorización de la administración de líquidos se aconseja medir gasto e índice cardíaco^(36,54,55).
3. La mejor forma de monitorizar el gasto cardíaco es la ecocardiografía transesofágica y vía arterial^(45,46).
4. No es adecuado sobrehidratar al paciente ni mantenerlo con balances negativos; sino un balance neutro^(4,56).
5. ¿Dónde ha dado mejores resultados con el uso de TLDM? es en cirugía abdominal mayor y oncológica; ¿dónde se ha visto que disminuye la morbilidad, aunque no la mortalidad?⁽⁴⁾
6. La TLDM forma parte de los programas para mejorar la recuperación postoperatoria (protocolos ERAS)⁽¹³⁾.

En nuestro conocimiento éste es el primer metaanálisis en México sobre el uso y manejo de líquidos intraoperatorio en cirugía electiva mayor no cardíaca midiendo morbilidad y

mortalidad. En el metaanálisis presentado se incluyeron los estudios más recientes (ensayos clínicos controlados) en el tema de manejo hídrico con el fin de obtener información actualizada que nos ayude a manejar a nuestros pacientes en sala de operaciones. Las ventajas del presente son el gran número de pacientes contenidos, que han sido ensayos clínicos controlados y su reciente aparición en la literatura (2013-2017). Las limitaciones identificadas son que todavía hay en conducción otros estudios aún no concluidos que miden morbilidad y mortalidad usando TLDM y que habría sido interesante analizar, el sub-reporte de mortalidad en la mayoría de los estudios. Por otro lado, también es importante mencionar que la heterogeneidad de los artículos fue grande; es decir, en general miden diferentes variables ya que, hasta la fecha, no hay protocolos universales para el uso de TLDM ni monitoreo hemodinámico estándar para iniciar este manejo. (Heterogeneidad morbilidad $I^2 = 38.06$, $p = 0.08$ y $Tau^2 = 0.064$ y heterogeneidad mortalidad con $I^2 = 0.000$, $p = 0.883$ y $Tau^2 = 0.000$).

Es importante hacer más estudios que incluyan otros factores y homogeneizar a sus poblaciones estudiadas por tipo de cirugía, comorbilidades, líquidos infundidos, tipo de hemoderivados usados y cantidades, cuantificación de días de estancia intrahospitalaria, días en UCI, y costos totales.

Para finalizar es importante recordar que las metas para la terapia hídrica se han ido modificando a través de los años y hemos tratado de identificar cuál es la de mayor trascendencia. Sin embargo, ninguna ha demostrado ser superior respecto a mortalidad absoluta o disminución de la estancia intrahospitalaria. Estos dos factores de impacto se traducen en mayores gastos en servicios de salud y pobre calidad en la atención del paciente. A su vez, influyen en una tasa de mayores complicaciones y re-intervenciones, resultando en una recuperación más lenta y prolongada.

Protocolizar un sistema ERAS independiente en cada servicio y hospital es lo más cercano a un manejo hídrico perioperatorio adecuado, que arrojará consigo disminución en costos, morbilidad y mortalidad; a nivel mundial es un problema que se debe resolver, ya que debe ser prioritario encontrar el balance que disminuya costos y mejore el pronóstico de nuestros pacientes. Parece ser una utopía en los servicios de salud, pero los beneficios podrían ser extraordinarios. Pequeños cambios para obtener un beneficio común: la recuperación temprana de nuestros pacientes evitando altos índices de morbilidad y mortalidad postoperatoria dependiente del manejo hídrico por parte del anestesiólogo.

REFERENCIAS

1. Casanova CR, García PJ, Lomillos RV, Aguilera CL. Fluidoterapia perioperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2010;57:575-585.
2. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20:265-283.
3. Navarro LH, Bloomstone JA, Auler JO Jr., Cannesson M, Rocca GD, Gan TJ, et al. Perioperative fluid therapy statement from the international fluid optimization group. *Perioper Med (Lond).* 2015;4:3.
4. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of perioperative, cardiac output-guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery. A randomized clinical trial and systematic review. *JAMA.* 2014;311:2181-2190.
5. Melnyk M, Casey RG, Black P, Koupparis AJ. Enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols: time to change practice? *Can Urol Assoc J.* 2011;55:342-348.
6. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: a report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Preoperative Fasting. *Anesthesiology.* 1999;90:896-905.
7. Holte K, Nielsen KG, Madsen JL, Kehlet H. Physiologic effects of bowel preparation. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1397-1402.
8. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrian BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. *Crit Care Med.* 1990;18:728-733.
9. Slinger PD. Perioperative fluid management for thoracic surgery: the puzzle of postpneumonectomy pulmonary edema. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1995;9:442-451.
10. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109:723-740.
11. Woods MS, Kelley H. Oncotic pressure, albumin and ileus: the effect of albumin replacement on postoperative ileus. *Am Surg.* 1993;59:758-763.
12. Durr ED, Hunt DR, Roughneen PT, Andrassy RJ, Rowlands BJ. Hypoalbuminemia and gastrointestinal intolerance to enteral feeding in head injured patients. *Gastroenterology.* 1986;90:1401.
13. ERAS Compliance Group. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry. *Ann Surg.* 2015;261:1153-1159.
14. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1812-1818.
15. Miller TE, Roche AM, Mythen M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). *Can Anesth.* 2015;62:158-168.
16. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SÅ, Hansen B, et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth.* 2012;109:191-199.
17. Cecconi M, Parsons AK, Rhodes A. What is a fluid challenge? *Curr Opin Crit Care.* 2011;17:290-295.
18. Marik PE, Lemoine J. Fluid responsiveness: an evolution of our understanding. *Br J Anaesth.* 2014;112:617-620.
19. Brandstrup B, Tønnesen H, Beier-Holgersen R, Hjortsø E, Ørding H, Lindorff-Larsen K, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238:641-648.
20. Hamilton-Davies C, Mythen MG, Salmon JB, Jacobson D, Shukla A, Webb AR. Comparison of commonly used clinical indicators of hypovolaemia with gastrointestinal tonometry. *Intensive Care Med.* 1997;23:276-281.

21. Kheterpal S, Tremper KK, Englesbe MJ, O'Reilly M, Shanks AM, Fetterman DM, et al. Predictors of postoperative acute renal failure after noncardiac surgery in patients with previously normal renal function. *Anesthesiology*. 2007;107:892-902.
22. Srinivasa S, Taylor MH, Sammour T, Kahokehr AA, Hill AG. Oesophageal Doppler-guided fluid administration in colorectal surgery: critical appraisal of published clinical trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:4-13.
23. Cannesson M, Le Manach Y, Hofer CK, Goarin JP, Lehot JJ, Vallet B, et al. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology*. 2011;115:231-241.
24. Miller TE, Roche AM, Gan TJ. Poor adoption of hemodynamic optimization during surgery are we practicing substandard care? *Anesth Analg*. 2011;112:1274-1276.
25. Roche AM, Miller TE, Gan TJ. Goal-directed fluid management with trans-oesophageal Doppler. Best Practice and Research. *Clinical Anaesthesiology*. 2009;23:327-334.
26. Leibowitz A. Hemodynamic monitoring: from central venous pressure to pulse contour analysis. *American Society of Anesthesiologist*. 2009;119-128.
27. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008;248:189-198.
28. Kassim D, Esmat I. Goal directed fluid therapy reduces major complications in elective surgery for abdominal aortic aneurysm: liberal versus restrictive strategies. *Egyptian Journal of Anesthesia*. 2016;32:167-173.
29. Pestaña D, Espinosa E, Eden A, Nájera D, Collar L, Aldecoa C, et al. Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Optimization Using Noninvasive Cardiac Output Monitoring in Major Abdominal Surgery: A Prospective, Randomized, Multicenter, Pragmatic. Trial: POEMAS Study (PeriOperative goal-directed therapy in Major Abdominal Surgery). *Anesth Analg*. 2014;119:579-587.
30. Cannesson M, Ramsingh D, Rinehart J, Demirjian A, Vu T, Vakharia S, et al. Perioperative goal-directed therapy and postoperative outcomes in patients undergoing high-risk abdominal surgery: a historical-prospective, comparative effectiveness study. *Crit Care*. 2015;19:261.
31. Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial. *Crit Care*. 2005;9:R687-693.
32. Benes J, Chytra I, Altmann P, Hluchy M, Kasal E, Svitak R, et al. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study. *Crit Care*. 2010;14: R118.
33. Ripollés-Melchor J, Espinosa Á, Martínez-Hurtado E, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Fernández-Pérez C, et al. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2016;28:105-115.
34. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A systematic review and metaanalysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*. 2011;112:1392-1402.
35. Scheeren TW, Wiesenack C, Gerlach H, Marx G. Goal-directed intraoperative fluid therapy guided by stroke volume and its variation in high-risk surgical patients: a prospective randomized multicentre study. *J Clin Monit Comput*. 2013;27:225-233.
36. Sharkawy O, Refaat E, Ibraheem A, Mahdy W, Fayed N, Mourad W, et al. Transoesophageal Doppler compared to central venous pressure for perioperative hemodynamic monitoring and fluid guidance in liver resection. *Saudi J Anaesth*. 2013;7:378-386.
37. Zakhaleva J, Tam J, Denoya PI, Bishawi M, Bergamaschi R. The impact of intravenous fluid administration on complication rates in bowel surgery within an enhanced recovery protocol: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2013;15:892-899.
38. Augestad KM, Delaney CP. Postoperative ileus: impact of pharmacological treatment, laparoscopic surgery and enhanced recovery pathways. *World J Gastroenterol*. 2010;16:2067-2074.
39. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Amstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr*. 2015;34:367-376.
40. Doornly MG, Senagore AJ. Pathogenesis and clinical and economic consequences of postoperative ileus. *Surg Clin North Am*. 2012;92:259-272.
41. Asgeirsson T, El Badawi KI, Mahmood A, Barletta J, Luchtefeld M, Senagore AJ. Postoperative ileus: It cost more than you expect. *J Am Coll Surg*. 2010;210:228-231.
42. Gómez-Izquierdo JC, Trainito A, Mirzakandov D, Stein BL, Liberman S, Charlebois P, et al. Goal-directed fluid therapy does not reduce primary postoperative ileus after elective laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2017;127:36-49.
43. Elgendi MA, Esmat IM, Kassim DY. Outcome of intraoperative goal-directed therapy using Vigileo/Flotrac in high-risk patients scheduled for major abdominal surgeries: a prospective randomized trial. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2017;33:263-269.
44. Veelo DP, van Berge Henegouwen MI, Ouwehand KS, Geerts BF, Anderegg MC, van Dieren S, et al. Effect of goal-directed therapy on outcome after esophageal surgery: A quality improvement study. *PLoS One*. 2017;12:e0172806. doi: 10.1371/journal.pone.0172806.
45. Bisgaard J, Gilsaa T, Rønholm E, Toft P. Haemodynamic optimisation in lower limb arterial surgery: room for improvement? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:189-198.
46. Bisgaard J, Gilsaa T, Rønholm E, Toft P. Optimising stroke volume and oxygen delivery in abdominal aortic surgery: a randomised controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:178-188.
47. Gupta R, Gan TJ. Peri-operative fluid management to enhance recovery. *Anaesthesia*. 2016;71:40-45.
48. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, Kehlet H. Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007;51:331-340.
49. Tote SP, Grounds RM. Performing perioperative optimization of the high-risk surgical patient. *BJA: (British Journal of Anaesthesia)*. 2006;97:4-11.
50. Grocott MP, Dushianthan A, Hamilton MA, Mythen MG, Harrison D, Rowan K, et al. Perioperative increase in global blood flow to explicit defined goals and outcomes following surgery: a Cochrane Systematic Review. *Br J Anaesth*. 2013;111:535-548.
51. Srinivasa S, Lemanu DP, Singh PP, Taylor MH, Hill AG. Systematic review and meta-analysis of oesophageal Doppler-guided fluid management in colorectal surgery. *Br J Surg*. 2013;100:1701-1708.
52. Phan TD, D'Souza B, Rattray MJ, Johnston MJ, Cowie BS. A randomised controlled trial of fluid restriction compared to oesophageal dopplerguided goal-directed fluid therapy in elective major colorectal surgery within an enhanced recovery after surgery program. *Anaesth Intensive Care*. 2014;42:752-760.
53. Davies SJ, Wilson RJ. Preoperative optimization of the high-risk surgical patient. *BJA: (British Journal of Anaesthesia)*. 2004;93:121-128.
54. McKenny M, Conroy P, Wong A, Farren M, Gleeson N, Walsh C, et al. A randomised prospective trial of intra-operative oesophageal Doppler-guided fluid administration in major gynaecological surgery. *Anaesthesia*. 2013;68:1224-1231.
55. Jones C, Kelliher L, Dickinson M, Riga A, Worthington T, Scott MJ, et al. Randomized clinical trial on enhanced recovery versus standard care following open liver resection. *Br J Surg*. 2013;100:1015-1024.
56. Zeng K, Li Y, Liang M, Gao Y, Cai H, Lin C. The influence of goal-directed fluid therapy on the prognosis of elderly patients with hypertension and gastric cancer surgery. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:113-119.